Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein

Acoustic Radiation Force Imaging der Leber – Generierung von Normwerten und Vergleich der Virtual Touch Tissue Quantification und Virtual Touch Imaging Quantification

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

Sabrina Galgenmüller

Weilheim i.OB

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Kratzer

2. Berichterstatter: PD Dr. M. Bommer

Tag der Promotion: 17.12.2015

Teile dieser Dissertation wurden bereits in der Publikation:
„Galgenmueller S, Jaeger H, Kratzer W, Schmidt SA, Oeztuerk S, Haenle MM, Mason RA, Graeter T. Parameters affecting different acoustic radiation force impulse applications in the diagnosis of fibrotic liver changes. World journal of gastroenterology 2015; 21: 8425–8432“
veröffentlicht.

Die folgende Abbildung steht unter einer CC-BY-SA Lizenz:

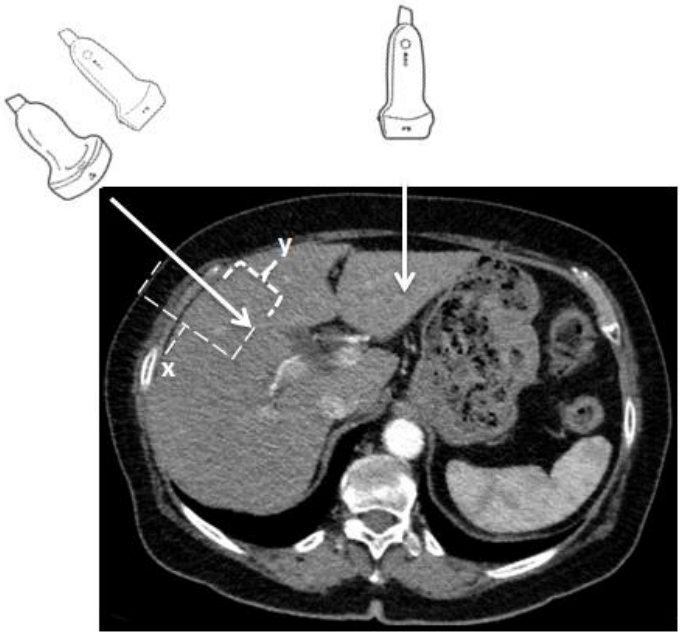


Abbildung 1: Untersuchung der Probanden im Normwertkollektiv: Messposition der Konvex- und Linearsonde im rechten Leberlappen sowie der Linearsonde im linken Leberlappen. x: Messung von Hautniveau; y: Messung von Kapselniveau.

Quelle: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vergleich_normale_Leber_-_Steatosis_CT_axial_001.jpg; (22. Dezember 2014); modifiziert: Schallsonden, Pfeile, Beschriftung

Lizenz: https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 5

2 Material, Methoden und Probanden 10

2.1 Probandenstudie 10

2.1.1 Studienrahmen und Studiendesign 10

2.1.2 Studienkollektiv 11

2.1.2.1 Auswahl der Probanden 12

2.1.2.2 Studienbeteiligung 12

2.1.3 Definition des Normwertkollektivs 13

2.1.3.1 Ausschluss aus dem Normwertkollektiv 14

2.1.3.2 Charakterisierung des Normwertkollektivs 16

2.1.4 Einverständnis und Anamneseerhebung 17

2.1.5 Ultraschalluntersuchung 19

2.1.6 ARFI-Elastographie 21

2.1.6.1 Prinzipien der Elastographie 21

2.1.6.2 Untersuchungsmethodik der Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTTQ) 29

2.1.6.3 Untersuchungsmethodik des Virtual Touch™ Imaging and Quantification (VTIQ) 31

2.1.7 Datenmanagement 34

2.1.8 Statistische Auswertung 34

2.2 Phantomstudie 35

2.2.1 Herstellung des Leberphantoms 35

2.2.2 Untersuchungsprotokoll und Messungsverfahren 36

2.2.3 Ziele der Phantomstudie 40

2.2.4 Datenmanagement 40

2.2.5 Statistische Auswertung 40

3 Ergebnisse 42

3.1 Probandenstudie 42

3.1.1 Anzahl der Messungen im Normwertkollektiv 42

3.1.2 Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit vom Geschlecht 42

3.1.3 Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit vom Alter 45

3.1.4 Anthropometische Daten: Abhängigkeit der SWV vom BMI 50

3.1.5 Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Lebergröße 56
3.1.6 Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Medikamenteneinnahme 57
3.1.7 Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Nüchternzeit 60
3.1.8 Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Messtiefe bzw. des Schallkopfes 64
3.2 Phantomstudie 69
3.2.1 Deskriptive Daten 69
3.2.2 Intra- und Interoperatorreliabilität in Durchlauf I und II 72
3.2.3 Intra- und Interoperatorreliabilität in Abhängigkeit von der Schallsonde 73

4 Diskussion 75
4.1 Normwertkollektiv 75
4.2 Untersuchungsablauf 77
4.3 Scherwellengeschwindigkeit und Geschlecht 80
4.4 Scherwellengeschwindigkeit und Alter 82
4.5 Scherwellengeschwindigkeit und BMI 83
4.6 Scherwellengeschwindigkeit und Lebergröße 85
4.7 Scherwellengeschwindigkeit und Medikamenteneinnahme 85
4.8 Scherwellengeschwindigkeit und Nüchternzeit 87
4.9 Reliabilitätsmessung 88
4.10 Normwerte 89
4.11 Limitationen 97
4.12 Schlussfolgerung 98

5 Zusammenfassung 100

6 Literaturverzeichnis 102

A Anhang 108

Abkürzungsverzeichnis

50mmR, 15mmR/L, 25mmR	Angabe der Messtiefe in Millimetern (mm), R: rechter Leberlappen, L: linker Leberlappen
6C1	Konvexschallkopf mit einer Frequenz von 1,0 – 6,0 MHz
9L4	Linearschallkopf mit einer Frequenz von 4,0 – 9,0 MHz
AIH	Autoimmune Hepatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARFI	Acoustic Radiation Force Imaging
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUROC	area under the receiver operating characteristic curve
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
COPD	Chronic obstuctive pulmonal disease
d	Tag (diem)
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
FEM	Finite Element Methode
g	Gramm
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus

HIV	Human immundeficiency virus
HLA	human leukocyte antigen (humanes Leukozytenantigen-System)
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient
ICR	Interkostalraum
INR	International Normalized Ratio / Prothrombinzeit
IQR	interquartile range = Interquartilsabstand
kg	Kilogramm
M.	Morbus
$m^{(2)}$	Meter (Quardratmeter)
MCL	Medioklavikularlinie
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
NAFLD = NASH	Non-alcoholic fatty liver disease = Nichtalkoholische Steatohepatitis
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
ROE	Region of Excitation
ROI	Region of Interest
SNR	signal to noise ratio
SWE	shear-wave-elastography
VTIQ	Virtual Touch^{TM} Imaging and Quantification
VTTQ	Virtual Touch^{TM} Tissue Quantification

1 Einleitung

Die Leber als zentrales Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers bietet ein wechselhaftes Bild verschiedenster Erkrankungen. Viele dieser Pathologien führen zu fibrotischen Umbauprozessen des Lebergewebes und im Extremfall zur Zirrhose. Beispiele hierfür bieten Virusinfektionen wie Hepatitis B oder C. Weltweit leiden 130-210 Millionen Menschen an einer chronisch HCV-Infektion und 350 Millionen an einer chronischen HBV-Infektion. Die 5-Jahres-Inzidenz eine Zirrhose bei chronischer HBV-Infektion zu entwickeln liegt bei 5-8% [14,58]. Erwähnenswert ist darüber hinaus die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), deren Inzidenz mit der Zunahme des metabolischen Syndroms stark ansteigt und die mit einem erhöhten Risiko eine Zirrhose zu entwickeln assoziiert ist [57]. Die Feststellung des Fibrosegrades der Leber stellt einen wichtigen Parameter in der Therapieplanung und Prognose des Krankheitsverlaufes dar [14,58].

Als Goldstandard wird hierbei die histologische Beurteilung des Gewebes mittels Biopsie angesehen [6,16]. Diese Methode bietet aber einige Nachteile. Zum einen handelt es sich um ein invasives Verfahren, das in seltenen Fällen mit Komplikationen verbunden ist. Zum anderen können, vor allem bei milden Fibrosestadien, aufgrund der geringen Materialentnahme Probenfehler und damit verbundene Fehldiagnosen erfolgen. Darüber hinaus stellt die Biopsie eine subjektive Methode dar, die durch eine Intra- und Interobserver Variabilität der beurteilenden Pathologen gekennzeichnet ist [10,24,27,43,44].

Als wichtige Neuentwicklungen nichtinvasiver Verfahren zum Staging des jeweiligen Fibrosegrades gelten objektivierbare Scores und Testverfahren. Hierzu zählen beispielsweise direkte Methoden zur Analyse von Blutmarkern, wie der FibroTest [15,27].

Ein bedeutendes Diagnose- und Screeningelement stellt darüber hinaus die Ultraschalluntersuchung dar. Sie ermöglicht durch verschiedene Lokalisationspunkte des Schallkopfes einen möglichst großen Bereich der Leber zu untersuchen und durch verschiedener Echogenitätsmuster Pathologien abzugrenzen [56]. Eine Weiterentwicklung zeigt sich in der Ultraschallelastographie. Geprägt wurde der Begriff erstmals von Ophir et al. 1991 [54]. Es handelt sich hierbei um ein sonographisches Verfahren zur Beurteilung der Gewebselastizität und stellt daher eine Verbesserung der subjektiven Palpation während der körperlichen Untersuchung dar [1,17]. Das Ver-

fahren lässt sich in drei Hauptgruppen in Bezug auf die jeweilige Methodik der Elastizitätsmessung unterteilen: die quasi-statische Elastographie, die Sonoelastographie, - welche ein Farbdopplerverfahren zur Bilderzeugung nach Reizung durch externe Vibrationen verwendet, - sowie die Shear-wave-Elastographie [65].

Die quasi-statische Elastographie stellt ein qualitatives Verfahren der Gewebssteifigkeitsmessung dar. Mittels manueller und stetig leicht wechselnder Kompression des Gewebes mit der Sonde durch den Untersucher kommt es zu einer axialen Verschiebung des Untersuchungsbereiches. Diese Verschiebung wird durch den Vergleich der Echos der Radiofrequenz-Signale mit den Echos des jeweiligen vorherigen Bildes an mehreren Punkten der einzelnen Wellensignale (A-Linie) berechnet. Durch die anschließende Messung des resultierenden Gradienten in axiale Richtung ergibt sich nach Filterung, abhängig von der Gewebselastizität, die resultierende Verschiebung. Diese wird in eine Grauskala konvertiert (schwarz = hart; weiß = elastisch) und als Elastogramm wiedergegeben [70]. Die Messung erfolgt in Echtzeit und ermöglicht eine hohe räumliche Auflösung. Nachteilig bei dieser Methode sind der untersucherabhängige aufgebrachte Kompressionsdruck und die damit verbundene Variabilität der Messwerte.

Die Sono- bzw. Ultraschallelastographie stellt ein weiteres Echtzeit-Verfahren zur Elastizitätsmessung dar. Zur Ermittlung der Verschiebung in Echtzeit wird in einem ersten Schritt eine kombinierte Autokorrelationsmethode durch dynamische Kompression des Gewebes angewandt: Entlang des Ultraschallstrahles werden die Echofrequenzmuster über die Zeit verglichen. Nach der durchgeführten Kompression verschiebt sich dieses Muster im Vergleich zur Echofrequenz im nicht komprimierten Gewebe. Bleiben die Abstände zwischen zwei Frequenzspitzen gleich, so handelt es sich um ein festeres Gewebe, vermindern sie sich wird von elastischem Gewebe gesprochen. Zusätzlich werden die Frequenzmuster nebeneinanderliegender Ultraschallstrahlen verglichen, damit eine mögliche Bewegung des vermeintlich härteren Bereiches detektiert werden kann. In einem zweiten Schritt wird das Dehnungsfeld (strain image) rekonstruiert und mit Hilfe eines 3D-Gewebemodells (FEM) berechnet. Die Ergebnisse werden daraufhin als sogenanntes „Elastogramm“ farbcodiert und dem B-Bild überlagert. Anwendung findet dieses Verfahren beispielsweise in der Beurteilung von Verhärtungen im Bereich der Mamma, zur Elastizitätsbestimmung von Muskelgewebe oder zur Einstufung metastasierter Lymphknoten im Halsbereich

[8,16,25,74]. Defizite dieser Messmethode ergeben sich aus Patientenfaktoren wie Dicke und Form des zu untersuchenden Gewebes, aus der untersucherabhängigen Gewebskompression und der subjektiven Beurteilung des entstehenden Elastogrammes [74].

Um eine neuere Methode handelt es sich bei der shear-wave-Elastographie. Zur Messung des Fibrosegrades bei chronischer Hepatitis Erkrankung oder NAFLD etablierte sich unter anderem die Transiente-Elastographie (FibroScan) [10,63,71]. Es handelt sich um ein 1-D Verfahren bei dem mittels einer Sonde, welche als Sender, Empfänger und niederfrequente Vibrationsquelle dient, transiente Vibrationen in einer „Region of Interest“ (ROI) generiert werden. Die Elastizität wird daraufhin durch die Geschwindigkeit der niederfrequenten Elastizitätswellen (Shear waves) bestimmt, aus denen sich durch direkte Korrelation der quantitative Wert des Elastizitätsmoduls in kPa bestimmen lässt [64]. Die transiente Elastographie stellt ein non-invasives, reproduzierbares und kostengünstiges Verfahren dar, welches v.a. in der Differenzierung ausgeprägter Fibrosegrade und hepatischer Zirrhose gute Aussagekraft erzielt [71]. Einschränkungen in der Anwendbarkeit ergeben sich bei adipösen Patienten, Aszites oder engen Interkostalräumen, da sich die niederfrequenten Wellen nicht in flüssigkeitsreichem Gewebe ausbreiten können [64]. Darüber hinaus findet sich auch eine eingeschränkte Aussagekraft im Bereich niedergradiger Fibrosestadien [71].

Weiterentwickelte Verfahren repräsentieren die Supersonic Shear Wave Elastography (SSWE) und die Acoustic Radiation Force Elastography (ARFI). Das erst genannte Verfahren nutzt die Erzeugung tiefreichender und energiereicher Strahlen (Radiation Force=RF), sogenannte „pushing streams“. Dabei handelt es sich um fokussierte Ultraschallstrahlen, die in verschiedene Tiefen des Gewebes gelangen. Die Strahlenquelle bewegt sich mit höherer Geschwindigkeit als die durch die „pushing streams“ erzeugten Shear Waves, sodass deren Amplituden ansteigen und somit die Ausbreitungsweite verbessert wird. Auf die Erzeugung der Scherwellen erfolgt eine hochfrequente echographische Bildsequenz, die es ermöglicht unbearbeitete Hochfrequenz-Rasterpunkte mit sehr hoher Bildfrequenz auf-zunehmen (2000 Bilder pro Sekunde). Aufgrund der zuvor erwähnten Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit mit dem Elastizitätsmodus lässt sich dieses berechnen und in einem farbcodierten Elastogramm darstellen (blau=weich, rot=hart) sowie eine quantitative Angabe in kPa anzeigen [65]. Anwendung findet diese Methode beispielsweise

bei der Beurteilung von Schilddrüsenknoten und auch die Lebersteifigkeit kann reliabel, reproduzierbar und mit einer sehr guten intraobserver und interobserver Übereinstimmung bestimmt werden [21,65].

Das an zweiter Stelle genannte Verfahren, die ARFI, gewinnt an Bedeutung in der Diagnostik von Leberpathologien. Kircheis et al. verglichen diese Methode mit der schon angewandten transienten Elastographie zur Bestimmung der Lebersteifigkeit. Für die ARFI ergab sich eine signifikant höhere Erfolgsrate. Außerdem war die Beurteilbarkeit der Elastizität durch die TE stark vom Abstand der Sonde zum Lebergewebe abhängig, wovon die ARFI weniger beeinflusst wurde. Ein weiterer Vorteil der ARFI besteht in der gleichzeitigen Bildgebung der ROI im B-mode, wodurch der zu untersuchende Bereich besser eingegrenzt werden kann. So können unter anderem Störfaktoren, wie große Gefäße, besser vermieden werden. Darüber hinaus gibt es Ansätze, welche dieses Verfahren auch im linken Leberlappen anwenden. Dies kann zu einer besseren Gesamtbeurteilung führen [69].

Im Vergleich mit Child-Pugh-Scores und Leberfunktionstests stellt sich die Acoustic Radiation Force Impulse Eastography durch die quantitative Steifigkeitsbestimmung als akkurateres Verfahren heraus [43]. Ein weiteres bedeutendes Anwendungsgebiet dieser Methode repräsentiert die Beurteilung von Neoplasien und Metastasen im Leberbereich. Dem liegt die Theorie zugrunde, dass metaplastisches Gewebe eine höhere Steifigkeit besitzt als gesundes Parenchym. Da sich Neoplasien bzw. Metastasen in der Leber in vielen Fällen mit gleicher Echogenität wie das umgebende Gewebe darstellen, würde sich die ARFI als eine nichtinvasive und schnelle Beurteilungsmethode zur weiteren Differenzierung erweisen. Erste Studien zeigen, dass die quantitativen Werte der SWV in Bezug auf die Unterscheidung von neoplastischen Leberknoten bessere Ergebnisse als Elastogramme liefern könnten, da die Charakterisierung unabhängig vom Status des Umgebenden Leberparenchyms erfolgt [41].

Trotz vieler positiver Studienergebnisse in Bezug auf die Beurteilung von pathologischen Leberveränderungen wie Fibrose oder Neoplasien [68], zeigt sich dennoch ein Defizit in der Validierung der quantitativen SWV-Werte. Diese sind zur klaren Abgrenzung der einzelnen Krankheitsstadien in verschiedenen Patientenkollektiven sowie zur Differenzierung einzelner Krankheitsätiologien notwendig [26,73].

Um pathologische Veränderungen des Lebergewebes an Hand der Scherwellengeschwindigkeit richtig beurteilen zu können, ist es von größter Bedeutung Normwerte

für eine richtige Aussagekraft zu bestimmen. Zum momentanen Zeitpunkt existieren Normwertstudien zur Messung mittels Virtual Touch Tissue Quantification – Technik (VTTQ) des Acuson S2000 [20,31,32,36,40,48,60,66]. Eine neue ARFI Technik, die Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification (VTIQ), fand bisher nur bei der Untersuchung von normalem Brustgewebe Anwendung [33]. Ziel dieser Arbeit soll es deshalb sein, mittels eines großen Probandenkollektivs Scherwellengeschwindigkeiten in gesundem Leberparenchym zu ermitteln. Darüber hinaus werden die VTTQ – und VTIQ – Technik verglichen sowie Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Nüchternzeit, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Tiefe und Position der Messung und Wahl der Schallsonde untersucht.

2 Material, Methoden und Probanden

Im Zeitraum von 05. März 2013 bis zum 09. August 2013 wurde im Zentralen Ultraschall, Abteilung Innere Medizin I des Universitätsklinikums Ulm, die ARFI-Studie durchgeführt. Die Studie gliederte sich in zwei Teilbereiche. Ein Studienabschnitt umfasste die Untersuchung gesunder, freiwilliger Teilnehmer im Rahmen der Probandenstudie. Diese hatte zum Hauptziel Normwertintervalle der ARFI-Elastographie für gesundes Leberparenchym zu erstellen. Ein zweiter Studienabschnitt überprüfte die Intra- und Interoperator-Reliabilität der Messmethode. Hierbei wurde ein Leberphantommodell hergestellt. Insgesamt neun Untersucher nahmen die Messungen in der Studie vor. Verwendete Materialien und Methoden in den beiden Studienabschnitten sowie das Probandenkollektiv werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

2.1 Probandenstudie

2.1.1 Studienrahmen und Studiendesign

Die gesunden Probanden wurden nach einer Terminvereinbarung im Zentralen Ultraschall, Abteilung Innere Medizin I des Universitätsklinikums Ulm, untersucht. Reguläre Termine konnten von Montag bis Freitag von 8:00 Uhr bis 16:00 Uhr vergeben werden. Nach individueller Absprache waren jedoch auch Termine an Samstagen möglich. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von März 2013 bis August 2013. Bei der ARFI-Studie handelte es sich um eine klinisch-prospektive Studie. Hauptziel war es in gesundem Leberparenchym in vivo Normwertintervalle für die Scherwellengeschwindigkeit in m/s zu erstellen. Durch den direkt proportionalen Zusammenhang der SWV mit dem Elastizitätsmodul können Aussagen über die Gewebesteifigkeit getroffen werden. Zukünftig kann die Bestimmung von Normwertintervallen in gesundem Lebergewebe die Beurteilung pathologischer Leberprozesse mit einer erhöhten Festigkeit des Parenchyms ermöglichen. Darüber hinaus wurden in der Studie folgende Nebenfragestellungen bearbeitet [29]:

- Einfluss des Geschlechts auf die Scherwellengeschwindigkeit
- Einfluss des Alters auf die Scherwellengeschwindigkeit
- Abhängigkeit der Messwerte von der Länge der Nüchternphase
- Abhängigkeit der Messwerte vom BMI der Probanden
- Abhängigkeit der Messwerte von der Lebergröße

- Einfluss auf die Messwerte durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva
- Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Messtiefe
- Unterschiede der Messwerte bei der Messung mit einem Konvexschallkopf (6C1) und dem Linearschallkopf (9L4)
- Testung der Reliabilität der Messmethode

Für die Aufnahme der Probanden in die Studie wurden anamnestische Daten anhand eines Erhebungsbogens, welcher in Abschnitt 2.1.4 erläutert ist, ermittelt. Außerdem wurde zum Ausschluss von Pathologien an Leber, Milz, Niere und Pankreas sowie zu Vermessung der genannten Organe eine Abdomensonographie, wie in Abschnitt 2.1.5 beschrieben, durchgeführt. Darauf folgte die Erhebung der Scherwellengeschwindigkeiten nach dem Procedere in Abschnitt 2.1.6.

Die Studie erhielt ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg und wurde mit Übereinstimmung der Deklaration von Helsinki, letzte rezidivierte Fassung Seoul 2008, durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten in Kooperation der Klinik für Innere Medizin I, der Klinik für Diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Ulm, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm und der FASCIA Research, Division of Neurophysiology, Albert-Einstein Allee 11, 89081 Ulm.

2.1.2 Studienkollektiv

Zu Beginn der Studie wurden Ein- und Ausschlusskriterien für das Probandenkollektiv festgelegt. Teilnehmen konnte jeder anamnestisch gesunde und volljährige Proband. Voraussetzung zur Teilnahme war eine vorausgehende Nüchternphase von mindestens drei Stunden und das schriftliche Einverständnis des Probanden nach erfolgter Aufklärung über die Untersuchung. Ausgeschlossen von der Teilnahme waren Probanden mit anamnestisch erhobenen Erkrankungen, wie Virusinfektionen (HBV, HCV, HIV), metabolischen Erkrankungen (M. Wilson, Hämatochromatose, Diabetes Typ 1 und 2, Lipidspeicherkrankheiten), Herz- und Lungenerkrankungen (Asthma, COPD) oder Erkrankungen des Blutbildes, wie Kugelzellanämie und Sichelzellanämie, sowie Autoimmunerkrankungen (PBC, PSC, AIH, Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises). Ebenfalls ausgeschlossen waren Freiwillige mit einem regelmäßigen Alkoholkonsum von über 24 g/d bei Männern und über 12 g/d bei Frauen. Schwangere konnten an der Studie nicht teilnehmen, da Auswirkungen der

Acoustic Radiation Force Elastographie auf den Fötus oder Embryo kaum bzw. nicht untersucht sind. Probanden mit einem BMI von über 30 kg/m^2 wurden nicht in die Normwertgenerierung aufgenommen. Aufgrund des größeren Abstandes der Sonde zum Leberparenchym waren eventuelle Störgrößen, wie eine erhöhte Leberfestigkeit im Bereich der Kapsel, nicht zu kontrollieren. Außerdem stellte eine hypertone Kreislauferkrankung ein Ausschlusskriterium von der Normwertstudie dar. Des Weiteren wurden Probanden mit einer anamnestisch erhobenen Hypothyreose oder bei Einnahme von hepatotoxischen bzw. Steatose induzierenden Medikamente von der Normwertstudie ausgeschlossen. Ergaben sich bei der konventionellen Ultraschalluntersuchung des Leberparenchyms pathologische Veränderungen wie eine Steatosis hepatis oder Raumforderungen konnten auch diese Probanden nicht an der Normwertstudie teilnehmen [29].

2.1.2.1 Auswahl der Probanden

Wie bereits erwähnt handelte es sich bei der ARFI-Studie um eine prospektive-klinische Studie. Die Teilnahme war freiwillig. Probanden wurden durch Flyer und Informationsbroschüren im Klinik- und Universitätsbereich auf die Studie aufmerksam gemacht. Außerdem wurde die Bevölkerung der Region Ulm durch die lokale Presse von der Studie unterrichtet. Eine Telefonhotline im Zentralen Ultraschall des Universitätsklinikums Ulm und ein E-Mail-Account dienten zur Terminvereinbarung und für weitere Fragen zum Studienablauf und –zweck.

2.1.2.2 Studienbeteiligung

Insgesamt nahmen 323 Probanden [29], 199 Frauen (61,6 %) und 124 Männer (38,4 %), an der Studie teil. Eine Übersicht über das Studienkollektiv gibt Tabelle 1. Neunundzwanzig Probanden waren Raucher (9,0 %) darunter einundzwanzig Frauen (72,4 %) und acht Männer (27,6 %). Dreiundvierzig Probanden konsumierten regelmäßig Alkohol (13,3 %) (neunzehn Frauen (44,2 %) und vierundzwanzig Männer (55,8%)). Jedoch lag der Alkoholkonsum nicht über den in den Ausschlusskriterien definierten Werten von mehr als 24 g/d bei Männern und mehr als 12 g/d bei Frauen.

Tabelle 1: Übersicht des Studienkollektives der Probandenstudie mit 323 Probanden

Probanden	Anzahl (n = 323)	Frauen (n = 199)	Männer (n = 124)
Raucher	29	21	8
regelmäßig Alkohol	43	19	24
Medikamente	118	102	16
Alter (Jahre)			
18-25	121	66	55
26-30	48	28	20
30-40	36	21	15
40-50	43	31	12
50-60	42	32	10
60-70	27	17	10
>70	6	4	2
Mittelwert Alter ± STD	36,7 ± 15,4	38,1 ± 15,6	34,4 ± 15,1
Altersspanne	18 - 82	18 - 73	18 - 82
BMI (kg/m^2)			
> 30	9	7	2
25,1-30	64	29	36
22,01-25	119	66	53
18-22	127	94	33
<18	3	3	0
Mittelwert BMI ± STD	23,2 ± 3,1	22,8 ± 3,4	23,9 ± 2,6
BMI-Spanne	17,6 - 37,4	17,6 - 37,4	18,5 - 32,0
Nüchternphase (Stunden)			
Mittelwert ± STD	6,62 ± 4,19	6,26 ± 4,03	7,21 ± 4,41
Spanne	0,0 - 20,0	0,0 - 20,0	3,0 - 20,0
Lebergröße (mm)			
Mittelwert ± STD	144,08 ± 15,46	143,54 ± 16,20	144,94 ± 14,22

BMI: Body-Mass-Index; n: Anzahl der Probanden; STD: Standardabweichung

Das mittlere Alter der Teilnehmer lag bei 36,7 Jahren mit einer Standardabweichung von 15,47 Jahren (Frauen: 38,1 ± 15,59 Jahre; Männer: 34,4 ± 15,07Jahre). Die Altersspanne umfasste 18 bis 82 Jahre (Frauen: 18 bis 73 Jahre; Männer: 18 bis 82 Jahre). Der Mittelwert des BMI ± der Standardabweichung der teilnehmenden Probanden betrug 23,23 ± 3,13 kg/m^2 (Frauen: 22,77 ± 3,37 kg/m^2; Männer: 23,96 ± 2,56 kg/m^2). Die Minima und Maxima des BMIs ergaben im Gesamten 17,6 bis 37,4 kg/m^2, bei den Frauen 17,6 bis 37,4 kg/m^2 und bei den Männern 18,5 bis 32,0 kg/m^2.

2.1.3 Definition des Normwertkollektivs

Für die Generierung von Normwerten mussten die zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien eingehalten werden. Von den 323 Probanden des Studienkollektives wurden 137 (42,4 %) ausgeschlossen, so dass sich eine Gesamtzahl von 186 Teilnehmern für das Normwertkollektiv ergab [29]. Eine Übersicht zeigt Abbildung 1.

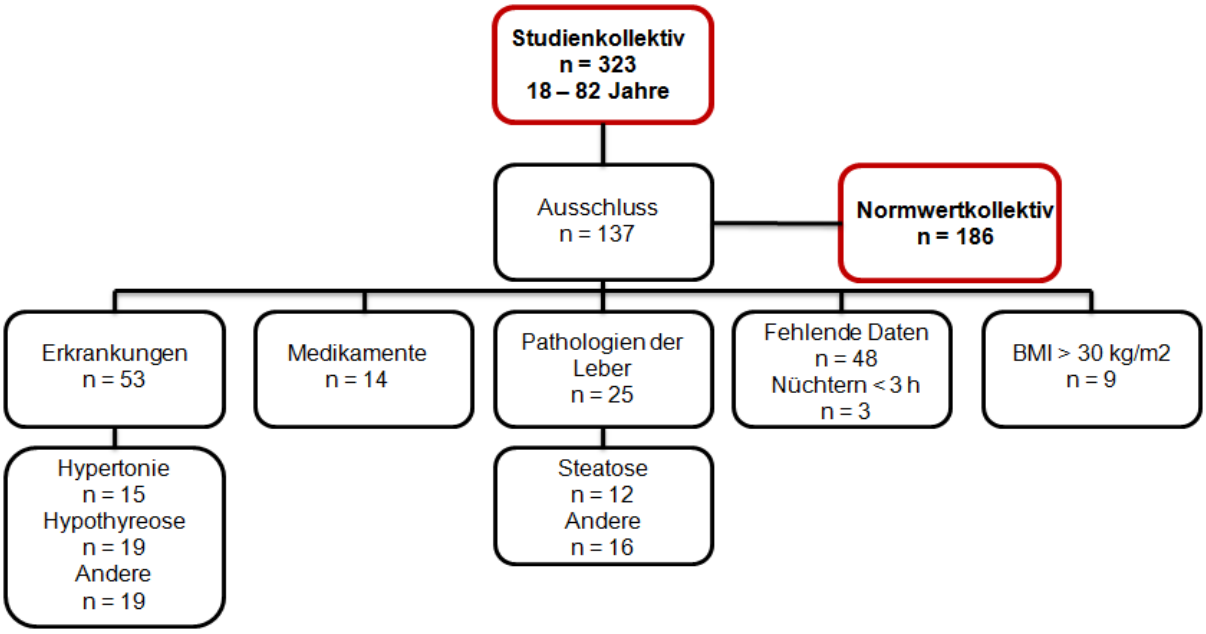


Abbildung 1: Definition des Normwertkollektivs der Probandenstudie: Angegeben ist die Anzahl n der Probanden, welche ausgeschlossen wurden und welche in das Normwertkollektiv aufgenommen wurden.

2.1.3.1 Ausschluss aus dem Normwertkollektiv

Insgesamt wurden 53 (16,4 %) Probanden aufgrund von Erkrankungen ausgeschlossen. Fünfzehn Probanden litten an einer Hypertonie und neunzehn waren an einer Hypothyreose erkrankt. Insgesamt neunzehn Teilnehmer mussten wegen einer anderen Erkrankung von der Studie ausgeschlossen werden. Diese Erkrankungen umfassten zwei Probandinnen mit Mammakarzinom, welche auch Aromatasehemmer einnahmen, je ein Fall mit Hyperthyreose, MEN-2, einem angeborenen Herzfehler, einer HLA–B27 positiven Spondylarthropathie und eine Probandin war an Neurodermitis und Psoriasis erkrankt. Vier Teilnehmer konnten aufgrund einer Erkrankung an Asthma nicht an der Studie teilnehmen. Des Weiteren mussten sechs Probanden mit einer Hashimoto-Thyreoditis und zwei Probanden mit COPD ausgeschlossen werden. Unter den Hypertonikern fanden sich zwei Teilnehmer, welche gleichzeitig an einer Hypothyreose, erkrankt waren. Darüber hinaus litten unter den Bluthochdruck-Teilnehmern ein Proband an einer Hashimoto-Tyhreoditis und ein weiterer an Asthma und Vitiligo. Von den neunzehn an Hypothyreose erkrankten Probanden zeigte ein Teilnehmer eine hypertone Kreislauferkrankung und ein weiterer eine COPD. Ei-

ne Probandin unter den Asthmatikern war gleichzeitig an einem Mammakarzinom erkrankt. Von den Teilnehmern mit Hashimoto–Thyreoditis litt je ein Proband an Hypertonie und an einer Hypothyreose.

Vierzehn Teilnehmer (4,3 %) mussten wegen der Einnahme von Medikamenten von der Studie ausgeschlossen werden. Sechs Probanden wendeten regelmäßig Antidepressiva an. Zwei Teilnehmerinnen nahmen regelmäßig Nicht-Opioidanalgetika ein, davon wendete eine Probandin zusätzlich Opioidanalgetika an und war mit einem Antiepileptikum eingestellt. Insgesamt waren zwei Teilnehmerinnen mit einem Antieplieptikum therapiert worden. Je ein Proband wurde aufgrund der Einnahme von Marcumar, Omeprazol oder Metformin von der Studie ausgeschlossen. Zwei der Asthmatiker wendeten inhalative Kortikosteroide an und zwei Probanden konnten aufgrund der Anwendung von Augentropfen gegen ein Glaukom nicht an der Studie teilnehmen. Ein Proband nahm gleichzeitig ein Antidepressivum, ein Antihypertensivum und Metformin ein. Wie bereits bei den Ausschlusskriterien für Erkrankungen erwähnt, wurden die beiden Teilnehmerinnen mit Mammakrazinom mit Aromatasehemmer therapiert. Davon nahm eine Probandin zusätzlich ein Antiepileptikum und ein Schmerzmittel ein.

Neun Teilnehmer (2,8 %) konnten aufgrund ihres erhöhten BMIs von über 30 kg/m^2 nicht in die Normwertstudie eingeschlossen werden. Angesichts des erhöhten Abstandes des Schallkopfes von der Leber bestand die Gefahr in kapselnahen und damit verbunden härterem Parenchym Messungen vorzunehmen. Zwei dieser Teilnehmer litten an einer Hypertonie, davon war einer zusätzlich an einer Hypothyreose erkrankt.

Wegen vorgefundener Pathologien in der Leber bei der durchgeführten konventionellen Sonographie des Abdomens, konnten fünfundzwanzig Probanden (7,7 %) nicht an der Normwertstudie teilnehmen. Bei zwölf Freiwilligen (3,7 %) wurde eine Steatosis hepatis vorgefunden. Von diesen litten zwei Teilnehmer zusätzlich an einer Hypertonie und ein Proband war zugleich an einer Hypertonie sowie Hypothyreose erkrankt. Drei Teilnehmer der Probanden mit Steatosis hepatis (25,0 %) hatten einen BMI von über 30 kg/m^2, von denen je ein Proband wiederum an einer Hypertonie und ein weiterer Proband zugleich an einer Hypertonie und einer Hypothyreose litt. Der an letzter Stelle genannte Teilnehmer nahm gleichzeitig ein Antihypertensivum, ein Antidepressivum und Metformin ein. Sechs weitere Probanden (1,9 %) mussten auf-

grund eines Hämangioms von der Normwertstudie ausgeschlossen werden. Von diesen litt ein Teilnehmer an einer Hypothyreose und ein Teilnehmer konsumierte regelmäßig ein Antidepressivum. Bei einer weiteren Teilnehmerin wurde gleichzeitig eine Leberzyste diagnostiziert. Insgesamt vier Probanden (1,2 %) konnten wegen einer oder mehrerer Zysten in der Leber nicht teilnehmen. Unter diesen befand sich ein Teilnehmer mit regelmäßiger Einnahme eines Antidepressivums. Darüber hinaus wurde eine Probandin (0,3 %) aufgrund eines Adenoms von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt achtundvierzig Probanden (14,8 %) konnten angesichts fehlender Daten nicht in die Studie eingeschlossen werden und bei drei weiteren Teilnehmern (0,9 %) wurde die im Vorfeld festgelegte Nüchternphase von drei Stunden nicht eingehalten, so dass diese ebenfalls aus der Normwertstudie ausgeschlossen wurden.

2.1.3.2 Charakterisierung des Normwertkollektivs

In das Normwertkollektiv für die Leber wurden insgesamt 186 Probanden und damit 57,6 % des Studienkollektivs eingeschlossen. Es nahmen 104 Frauen (55,9 %) und 82 Männer (44,1 %) teil. Unter den Probanden befanden sich sechzehn Raucher (8,6 %), von diesen waren vierzehn weiblich (87,5 %) und zwei männlich (12,5 %). Achtzehn Teilnehmer (9,7 %) konsumierten regelmäßig Alkohol, ohne die Einschlusskriterien der Studie zu verletzen (acht Frauen (44,4 %) und zehn Männer (55,6 %)). Je eine Frau und ein Mann konsumierten gleichzeitig Alkohol und Nikotin. Das mittlere Alter des Kollektivs lag bei 31,05 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,93 Jahren. Die Altersspanne erstreckte sich von 18 bis 82 Jahre. Die weiblichen Teilnehmer wiesen ein mittleres Alter von 31,94 ± 13,46 Jahren mit einer Spanne von 18 bis 71 Jahren auf. Bei den Männern betrug das Alter im Durchschnitt 29,93 ± 12,22 Jahre mit einer Altersspanne von 18 – 82 Jahre [29].

Der Mittelwert des BMI ± der Standardabweichung betrug im Normwertkollektiv 22,16 ± 2,14 kg/m^2. Der niedrigste Wert betrug 17,57 kg/m^2 und der höchste Wert 28,58 kg/m^2. Unter den Frauen wurde ein mittlerer BMI von 21,52 ± 2,02 kg/m^2 mit einem Gesamtintervall von 17,57 kg/m^2 bis 28,58 kg/m^2 gefunden. Die Männer hatten einen durchschnittlichen BMI von 22,98 ± 2,01 kg/m^2. Bei diesen betrugen die am niedrigsten und am höchsten ermittelten Werte 18,52 kg/m^2 und 27,76 kg/m^2 [29].

Insgesamt 54 Probanden (29,03 %) hielten die vorgeschriebenen drei Stunden des nüchternen Zustandes ein. Nüchterner Zustand bedeutete keine Nahrungsaufnahme, kein Konsum von Zigaretten, Kaffee, Fruchtsäften, kohlensäurehaltigen oder alkoholhaltigen Getränken. Erlaubt wurde bei Bedarf der Konsum von stillem Wasser. Unter den 54 Probanden befanden sich 30 Frauen (28,85 %) und 24 Männer (29,27 %). Jeweils 66 Probanden (35,48 %) waren zwischen 3,5 und 8,0 Stunden nüchtern (43 (41,35%) Frauen und 23 (28,05%) Männer). 31 (29,81%) Frauen und 35 (42,68%) Männer waren mehr als acht Stunden nüchtern. Die längste Nüchternphase betrug achtzehn Stunden. Der Mittelwert ± die Standardabweichung der Zeit in Stunden, in der die Probanden keine Nahrung und keine Getränke zu sich genommen hatten, betrug im Normwertkollektiv 6,48 ± 3,97 Stunden (Frauen 6,03 ± 3,66 Stunden; Männer 7,05 ± 4,31 Stunden). Eine Übersicht des Normwertkollektivs kann Tabelle 2 entnommen werden [29].

Tabelle 2: Übersicht des Normwertkollektivs der Probandenstudie mit 186 Probanden

	Frauen (n=104; 55,9%)	Männer (n=82; 44,1%)	Gesamt (n=186)	p-Wert
Alter, *Mittelwert ± STD (Reichweite)* in Jahren	31,94 ± 13,46 (18,00-71,00)	29,93 ± 12,22 (18,00-82,00)	31,05 ± 12,93 (18,00-82,00)	0,6743
BMI, *Mittelwert ± STD (Reichweite)* in kg/m^2	21,52 ± 2,02 (17,57-28,58)	22,98 ± 2,01 (18,52-27,76)	22,16 ± 2,14 (17,57-28,58)	<0,0001
Lebergröße, *Mittelwert ± STD (Reichweite) in mm*	142,31 ± 14,75 (106,00-172,00)	144,44 ± 13,17 (116,00-177,00)	143,25 ± 14,07 (106,00-177,00)	0,3055
Medikamente, *n (%)*				
nein	55 (52,88)	79 (96,34)	134 (72,04)	<0,0001
ja	49 (47,12)	3 (3,66)	52 (27,96)	
Nüchternzeit, *n (%)*				
3,0 Std	30 (28,85)	24 (29,27)	54 (29,03)	0,1092
3,5-7,0 Std	43 (41,35)	23 (28,05)	66 (35,48)	
> 8,0 Std	31 (29,81)	35 (42,68)	66 (35,48)	

n: Anzahl der Probanden; STD: Standardabweichung; Std: Stunden; Signifikanzniveau p≤0,05

2.1.4 Einverständnis und Anamneseerhebung

Die Probanden wurden vor Beginn der Untersuchungsabläufe über Ziel und Ablauf der Studie aufgeklärt und konnten bei Bedarf Fragen stellen. Darüber hinaus fand

eine Aufklärung über das Auffinden möglicher Zufallsbefunde statt. Die Teilnehmer wurden ferner darauf hingewiesen, dass es kein Ziel der Studie ist Erkrankungen aufzudecken beziehungsweise kein Anspruch auf eine weitere Abklärung einer gegebenenfalls gefundenen Pathologie im Rahmen der Studie besteht. Ferner wurden sie darüber informiert, dass im Falle des Auftretens neuer Befunde ein erfahrener Arzt zur Untersuchung hinzugezogen werden würde. Über neue Befunde wurde der Proband unterrichtetet und er erhielt im Anschluss an die Untersuchung einen Bericht mit Empfehlungen zum weiteren Procedere. Voraussetzung für die Teilnahme war die Unterzeichnung einer schriftlichen Einwilligungserklärung.

Außerdem wurde vor Untersuchungsbeginn die Anamnese des Probanden mit Hilfe eines Fragebogens erhoben. Ein Auszug des Anamneseformulars ist in Abbildung 2 zu sehen.

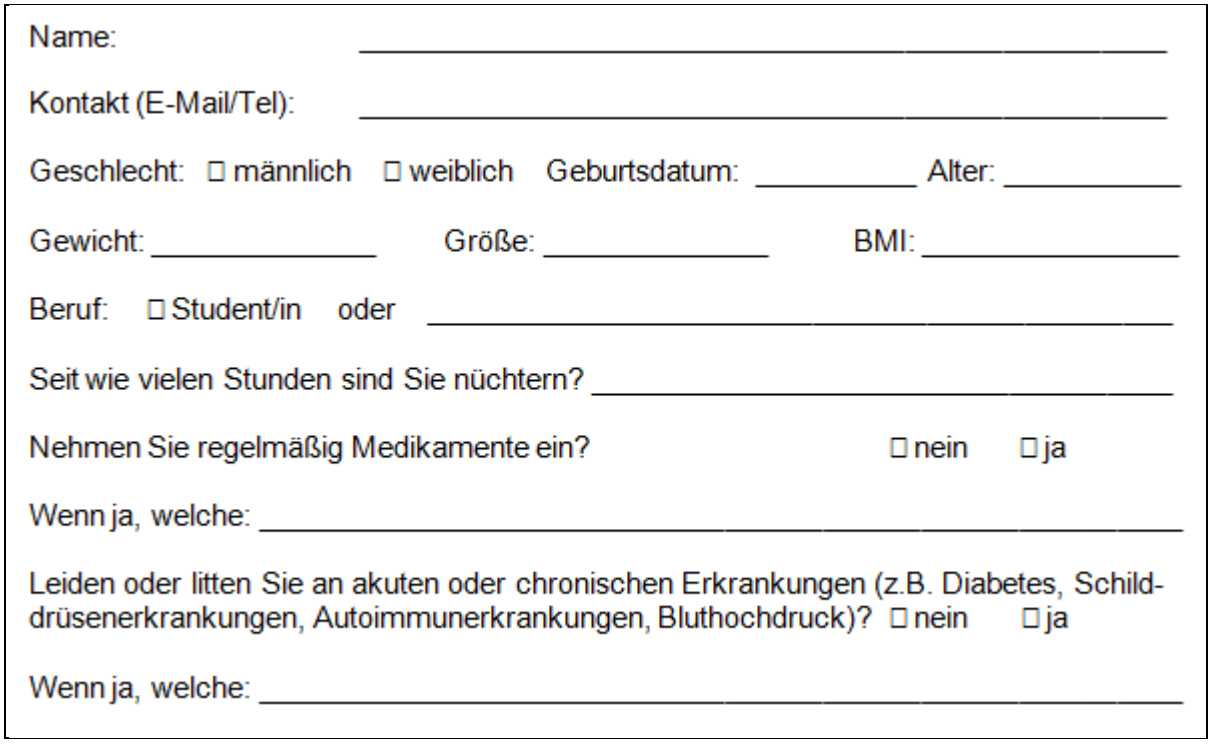
Folgende Parameter wurden für die Untersuchung der Leber erfasst:

- Angaben zum Probanden (Name, Kontaktdaten wie Telefonnummer und E-Mail, Geschlecht, Alter, Geburtsdatum, berufliche Tätigkeit, Gewicht, Körpergröße, BMI)
- Länge der Nüchternperiode
- Medikamenteneinnahme
- Krankengeschichte (chronische Erkrankungen, Operationen, Allergien)
- Körperliche Aktivität
- Bei Frauen: Schwangerschaft, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Tag der letzten Regelblutung
- Rauchgewohnheiten
- Konsum von Alkohol oder Drogen

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde entsprechend folgender Formel berechnet:

BMI= Körpergewicht (kg) / Körpergröße ^{2} (m^2)

Die Berechnung des BMI wurde mit Hilfe der Excel-Tabelle, in der die Daten erfasst wurden, durchgeführt.



Name: _____

Kontakt (E-Mail/Tel): _____

Geschlecht: ☐ männlich ☐ weiblich Geburtsdatum: _____ Alter: _____

Gewicht: _____ Größe: _____ BMI: _____

Beruf: ☐ Student/in oder _____

Seit wie vielen Stunden sind Sie nüchtern? _____

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, welche: _____

Leiden oder litten Sie an akuten oder chronischen Erkrankungen (z.B. Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Bluthochdruck)? ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, welche: _____

Abbildung 2: Ausschnitt aus dem Anamnesebogen

2.1.5 Ultraschalluntersuchung

Nachdem der Proband sein schriftliches Einverständnis nach der Aufklärung gegeben hatte, erfolgte vor der ARFI-Elastographie eine B-Mode Ultraschalluntersuchung des Abdomens. Diese wurde, wie die Werteerhebung für die Normwertstudie, mit dem Acuson S3000 (Siemens Medical Solutions USA, Inc.) durchgeführt. Der Untersucher verwendete den Konvexschallkopf 6C1 (1,0 – 6.0 MHz). Der Proband befand sich während der Untersuchung in Rückenlage, wobei er die rechte Hand hinter den Kopf legte. Nach Auftragen des Kopplungsgels wurde die Leber in Inspirationslage in der Medioklavikularlinie (MCL) in ihrem größten kraniokaudalen-Durchmesser vermessen. Anschließend wurde der gesamte rechte und linke Leberlappen einschließlich der Gallenblase sowie der Gefäße und Gallenwege untersucht. Hierbei beurteilte der Untersucher die Lebervenen im Subkostalschnitt und die Portalgefäße im verlängerten Interkostalschnitt. Bei schlechter Sicht auf das Segment VI / VII war es möglich die Leber aus interkostaler Sicht zu untersuchen. Der Untersucher beurteilte die Leber in ihrer Echogenität im Vergleich zum Nierenparenchym (echoreicher, echogleich, echoärmer) und ihrer Homogenität (homogen, inhomogen). Darüber hinaus

wurde die Form des kaudalen Leberrandes (spitzwinklig, abgerundet) und die Beschaffenheit der Lebergefäße (normal, erweitert, verschmälert, rarifiziert) in den Untersuchungsbogen aufgenommen. Im Falle einer Raumforderung im Leberparenchym wurden die Anzahl, Größe, Lokalisation und sonomorphologischen Charakteristika festgehalten. Der Beurteilung des Leberparenchyms schloss sich die Untersuchung der restlichen Organe des Abdomens an [29].

Beurteilung der Niere

Die rechte und linke Niere wurden in der mittleren Axillarlinie im Längs- und Querschnitt beurteilt und vermessen (Tiefe, Länge, Breite). Die Untersuchung umfasste eine Charakterisierung der Echogenität (echonormal, echoreich, echoarm), der Homogenität (homogen, inhomogen) und der Morphologie (normale Form, Renkulierung, Parenchymbrücken). Darüber hinaus berücksichtigte der Untersucher Raumforderungen (Größe, Anzahl, Lokalisation, Sonomorphologie) und einen eventuell bestehenden Harnstau.

Beurteilung der Milz

Die Untersuchung der Milz erfolgte von interkostal im 9. bzw. 10. Interkostalraum (ICR) in der mittleren Axillarlinie. Daten zu den Größenparameter (Tiefe, Länge), der Echogenität (echonormal, echoreich, echoarm), der Homogenität (homogen, inhomogen) und der Form wurden festgehalten. Im Falle des Auffindens einer Nebenmilz oder anderer Raumforderungen wurden Größe, Anzahl, Lokalisation und Sonomorphologie notiert.

Beurteilung des Pankreas

Der Untersucher beurteilte die Bauchspeicheldrüse im subkostalen Querschnitt und erhob die Messwerte für Caput, Corpus sowie Cauda. Entsprechend der Niere und Milz erfolgte eine Beurteilung nach Echogenität (echonormal, echoreich, echoarm) und Homogenität (homogen, inhomogen). Eventuell auftretende Raumforderungen (Größe, Anzahl, Lokalisation, Sonomorphologie) wurden ebenfalls aufgenommen. Wenn das Pankreas stark von Luft überlagert war, führte der Untersucher die Beurteilung im Stehen fort.

2.1.6 ARFI-Elastographie

Im Anschluss an die konventionelle Sonographie des Abdomens führte der Untersucher nach einem strikt festgelegten Untersuchungsprotokoll die Messung des Leberparenchyms mit dem ARFI-Elastographieverfahren durch. Die Messungen erfolgten mit dem Acuson S3000 (Siemens Medical Solutions USA, Inc.). Der Untersuchungsvorgang war in zwei Teilbereiche mit der Anwendung zweier verschiedener ARFI-Techniken unterteilt wie sie in den Abschnitten 2.1.6.2 und 2.1.6.3 beschrieben sind. Vor der Darstellung der Untersuchungsmethodik, wird im folgenden Abschnitt auf die technischen Grundlagen der Elastographie eingegangen.

2.1.6.1 Prinzipien der Elastographie

Einleitend wurden bereits einzelne Elastographieverfahren mit ihren Vor- und Nachteilen erörtert. Eine Übersicht bietet Tabelle 3. Diesen Methoden ist die Verwendung einer Modalität gemeinsam, um indirekt die elastischen bzw. Schereigenschaften von Gewebe zu messen [2]. Wichtige Begriffe zur Beschreibung der mechanischen Gewebeeigenschaften stellen die Härte, die Komprimierbarkeit und die Steifigkeit des Gewebes dar. Die Steifigkeit ist definiert als Kraft pro Längeneinheit, wohingegen das Elastizitätsmodul (Youngscher Modul: E) eine Proportionalitätskonstante eines Körpers mit Querschnittfläche A und Länge L darstellt, wenn an diesem eine Kraft F zu einer proportionalen Längenänderung führt. Diese Konstante ist materialabhängig, d.h. bei hohen Werten des Elastizitätsmoduls handelt es sich um einen härteren Körper und umgekehrt. Eine weitere wichtige Gewebeeigenschaft stellt das Schermodul G dar. Es stellt einen Zusammenhang der Querdehnung zur Querspannung her und trifft Aussagen zur Scherwellenausbreitung in isotropem und homogenem Gewebe. Wohingegen das Kompressionsmodul K der Elastizität die Volumenänderung des Materials als Antwort auf externen Druck beschreibt [34,46]. Für biologisches Gewebe ist darüber hinaus zu berücksichtigen, dass dieses meist viskoelastische und nonlineare Eigenschaften besitzt. Viskoelastizität beschreibt die Abhängigkeit der Gewebesteifigkeit von der Anregungsfrequenz. Dies bedeutet, dass bei höherer Anregungsfrequenz verglichen mit niedrigeren Anregungsfrequenzen höhere Steifigkeitsantworten zu erwarten sind.

Tabelle 3: Übersicht über einzelne qualitative (qual.) und quantitative (quan.) Elastographieverfahren; (SWV: Scherwellengeschwindigkeit)
Quelle: Adaptiert an Bamber et al. 2013 [2] und Frulio et al 2012 [28]

Methode			Funktion	Anzeige	qual. / quan.	Geräte (Beispiele)	Vorteile	Nachteile
displacement or strain imaging	strain elastography (SE) strain- rate imaging (SRI)	quasi statisch	*mechanisch* : aktive externe oder passive, interne Verschiebung	Dehnung oder Dehnungsgeschwindigkeit	qual.	Esaote, GE, Hitachi Aloka, Philips, Toschiba	sofortiges Ergebnis, visuelle Kontrolle, bei Aszites möglich, an konventionelle Ultraschallgeräte gekoppelt	nur qualitativ, Untersucherabhängigkeit, kaum Standardisiert
	ARFI-Imaging	dynamisch	*Ultraschall* : fokusierter RF-impulse in der Tiefe	Dislokation	qual.	Siemens		
shear-wave speed measurement	transient elastography (TE)		*mechanisch:* Impuls an der Körperoberfläche (interkostal)	SWV	quan.	Echosens	sofortiges Ergebnis, exzellente intra-/interoperator Reproduzierbarkeit, gute diagnostische Präzision, EASL-Empfehlung beim Management chronischer HCV-Infektion	Interkostalräume, BMI, Aszites, keine Bilddarstellung, nur rechter Leberlappen, keine Kopplung an konventionelle Ultraschallgeräte
	ARFI-quantification		*Ultraschall:* fokusierter radiation force impulse in der Tiefe	SWV	quan.	Siemens (Acuson S2000 / S3000 - **VTTQ**) Philips	gute intra-/interoperator Reproduzierbarkeit, visuelle Kontrolle (ROI-Platzierung, Parenchym), Kopplung an konventionelle Ultraschallgeräte, rechter u. linker Lappen	ROI: feste Größe, eine Messung pro Bild, Mittelwert der SWV in ROI berechnet (keine Standardabweichung), keine Qualitätskriterien
shear-wave speed imaging	shear wave elastography (SWE)		*Ultraschall* : fokusierter RF-impulse in **verschiede-nen** Tiefen *Ultraschall:* schnellere Ausbreitung des radiation force Fokus in der Tiefe als die SWV	SWV	quan. / qual.	Siemens (Acuson S3000 - **VTIQ**) Super Sonic Imaging	s. ARFI-quantification, Qualitätskriterien, verstellbare "Q-Box", mehrere Messungen pro Bild, real-time 2D, Wahl der Messtiefe	wenige Erfahrungen

Daraus resultiert eine frequenzabhängige Scherwellengeschwindigkeit, was als „Dispersion“ bezeichnet wird. Von nonlinearen Eigenschaften biologischen Gewebes wird gesprochen, wenn die Gewebedehnung als Antwort auf eine bestimmte Spannung von der Gesamtspannung, die auf das Gewebe ausgeübt wird, abhängig ist. Das Elastizitätsmodul bzw. das Schermodul stellen somit auch eine Funktion der Dehnung dar [56].

Die mechanischen Eigenschaften des Gewebes, die bei der Elastographie oder Palpation erfasst werden, sind mit den mechanischen Rückstellkräften des Gewebes verbunden. Diese wirken einer Formänderung des Gewebes entgegen und sind unter dem Begriff Scherung bekannt [2]. Eine Formänderung wird bei den verschiedenen Elastographieverfahren durch das Ausüben einer Kraft oder durch Druck bewirkt. Es gibt hierbei unterschiedliche Typen von Applikationsformen:

- Die statische Kompression erfolgt extern durch manuelle Kompression mit einer Ultraschallsonde oder intern durch Organbewegung (Herz, Gefäße, Atmung).
- Die dynamische Kompression kommt durch eine kontinuierliche Vibration mit einer vorgegebenen Frequenz zu Stande.
- Die Impuls-Kompression (transiente Schwingung), welche auch zu den dynamischen Verfahren zählt, wird durch einen externen mechanischen Impuls (FibroScan®) oder durch Ultraschallimpulse (ARFI, SWE) induziert.

Die an letzter Stelle genannten Verfahren produzieren Scherwellen im Gewebe [28,53,56]. Bei diesen handelt es sich um Transversalwellen, welche sich senkrecht zur Richtung des applizierten mechanischen Impulses oder Ultraschallimpulses ausbreiten. Ihre Ausbreitungsgeschwindigkeit wird durch die Dichte des Gewebes und das Schermodul G festgelegt. Da das Schermodul in weichem Gewebe sehr viel kleiner als das Kompressionsmodul ist, breiten sich die Scherwellen 1000 mal langsamer als die Longitudinalwellen des konventionellen Ultraschalls aus. Darüber hinaus werden Scherwellen im Gegensatz zu Ultraschallwellen schnell im Gewebe abgeschwächt, so dass für die Elastographie niedrige Frequenzen von meist unter 1 kHz verwendet werden müssen. Aufgrund dieser verschiedenen physikalischen Eigenschaften von Scherwellen und Ultraschallwellen, können letztere für die Erstellung von Elastogrammen herangezogen werden. Durch die höhere Frequenz, die geringere Abschwächung und die relativ hohe Geschwindigkeit der Longitudinalwellen

können hoch aufgelöste Bilder erzeugt werden. Des Weiteren ist es möglich minimale Bewegungen, die im Gewebe durch die Scherwelle erzeugt werden, zu detektieren und Daten durch das Ultraschallecho schnell zu sammeln [2].

Acoustic Radiation Force: die Schallstrahlungskraft

Verfahren zur Bestimmung der Gewebeelastizität, welche auf der Schallstrahlungskraft der sogenannten Acoustic Radiation Force basieren, unterscheiden sich von traditionellen Ultraschall-Elastizitätsbildgebungsmethoden darin, dass sie keine Kompression mit der Sonde benötigen. Der Vorteil dieser Verfahren liegt in der direkten Erregung in der vom Untersucher gewählten Region (ROI), wodurch insgesamt weniger Druck angewendet werden muss. Darüber hinaus erleichtert diese Methode die direkte Kopplung der Erregung auf den gewünschten Untersuchungsbereich. Die Schallstrahlungskraft geht von einem fokussierten Ultraschallpuls an einem festgelegten Punkt im Gewebe aus. Ihre Größe ist abhängig von der Absorption im Gewebe, der Schallgeschwindigkeit im Gewebe und der lokalen Durchschnittsintensität des akustischen Strahls. Dies gilt für weiches Gewebe, in dem die Abschwächung der akustischen Wellen zum größten Teil durch die Absorption und nicht durch die Streuung bedingt ist [52,53]. Die Gewebeerregung durch Acoustic Radiation Force kann harmonische, d.h. durch mehrere aufeinanderfolgende Pulse erzeugt werden, woraus eine sinusoidale Erregung mit mehreren Frequenzen entsteht. Des Weiteren gibt es Methoden die eine stationäre Erregung oder kurz dauernde einzelne Pulse (< 1 ms) verwenden. Alle Verfahren haben gemeinsam, dass die angeregte Region, die sogenannte Region of Excitation (ROE), räumlich durch die aktive Apertur der Ultraschallsonde festgelegt ist. Darüber hinaus variiert die ROE mit dem Ausmaß der Abschwächung des akustischen Strahles im Gewebe. Hoch abschwächende Medien oder hohe akustische Frequenzen bedingen eine starke Krafterzeugung im Nahfeld. In diesem Fall wird also ein großes Gewebevolumen erregt, das zu einer besser ausgeglichenen Störfunktion führt. Dagegen wird ein geringeres Gewebevolumen bei wenig abschwächenden Medien oder geringer akustischer Frequenz erregt, womit die Verluste im Nahfeld vernachlässigt werden können. Bei einem gegebenen Acoustic Radiation Force Impuls bewegt sich weiches Gewebe in höherem Umfang als hartes. Es benötigt zusätzlich eine längere Zeit zur maximalen Gewebeverschiebung und erholt sich langsamer von dieser Verschiebung. Die Größe der Verschiebung in der ROE ist somit indirekt proportional zum Schermodul. Wohingegen die

Geschwindigkeit der Scherwellen, die durch den Scherspannung bei der Gewebeerregung entstehen, eine quadratische Beziehung zum Schermodul aufweisen. Hierdurch können, wie im Folgenden beschrieben, Aussagen über diese Gewebeeigenschaften getroffen werden [52,56].

Bestimmung des Scher- oder Elastizitätmoduls

Die Betrachtung der Verschiebung von Gewebeelementen erlaubt die Bestimmung des Schermoduls oder des Elastizitätsmoduls. Dies geschieht sobald eine Scherwelle mehrere Punkte entlang ihrer Ausbreitungsrichtung passiert und kann indirekt als Funktion der Zeit angegeben werden. In der transienten Elastographie und weiteren Scherwellenelastographie-Verfahren wird das Schermodul G beispielsweise durch eine Messung der Scherwellengeschwindigkeit bestimmt. Die Scherwellengeschwindigkeit lässt sich hierbei als Differenz der Ankunftszeit der Scherwelle an zwei verschiedenen Punkten mit bekannter Distanz berechnen. Andere Verfahren, wie das ARFI-Imaging, verwenden die Dislokation, die bei einer gegebenen Kraft direkt vom Schermodul abhängt. Die Strain Elastography oder das Strain-Rate Imaging ziehen hingegen die Dehnung also den Prozentsatz der Gewebeverformung heran [2].

Techniken zur Messung der Gewebeverschiebung

Zur Messung der Gewebeverschiebung sind mehrere Methoden bekannt. Die am häufigsten angewendeten Methoden sind die dopplersonographische Technik und die Korrelationstechnik. Die Voraussetzung zur Anwendung dieser Methoden ist die Messung der axialen Verschiebung, welche sich konstant in der Tiefe des Gewebes fortsetzt. Der Betrag dieser Verschiebung wird für die jeweils aufeinanderfolgenden Radiofrequenzbilder als gleich angenommen.

Bei der dopplersonographischen Technik erfolgt die Bestimmung der Verschiebung durch die Korrelation eines festgelegten Bereiches des Radiofrequenz-Echosignals auf einer Echolinie mit dem gleichen Bereich dieser Echolinie zu einem vorherigen Zeitpunkt. Hierdurch kann z.B. die Phase und die Amplitude einer mechanischen Welle beurteilt werden [2,46].

Bei Verwendung der Korrelationsmethode wird ein Referenzfenster über einen Bereich des Radiofrequenzsignals gelegt. In einem darauf folgenden Signal lokalisiert ein größeres Suchfenster die Position der Echolinie, welche am besten mit der Lokalisation des Referenzfensters korreliert. Der Abstand, der zur Maximierung der Korrelation benötigt wird, stellt dann die axiale Verschiebung dar.

Ein axiales Verschiebungsbild wird erstellt. Hierfür wird der obige Prozess mehrfach wiederholt, um jede A-Linie zu erhalten. Für alle Radiofrequenz A-Linien wird daraufhin eine Linie erzeugt, die die Verschiebung in Abhängigkeit von der Tiefe aufzeigt. Dies geschieht in einer zweidimensionalen Echo-Bildsequenz. Die Korrelationsmethode kann neben axialen auch für laterale Verschiebungen angewendet werden und damit auf zweidimensionale Referenz- und Suchfenster erweitert werden. Die laterale Verschiebung wird jedoch weniger präzise dargestellt, da Informationen der Echophase fehlen. Einen Vorteil zeigt die Anwendung dieses Verfahrens aber bei der Reduktion von Störgeräuschen für die Messung der axialen Verschiebung [2]. Bei ARFI-Methoden hängt die Auflösung dieser Korrelations-basierten Ortungsmethoden von mehreren Faktoren ab. Dazu zählen der Signal-zu-Rauschabstand (signal-to-noise-ratio = SNR), die Scheitelkorrelation und Bandweite der Echosignale sowie die Frequenz der sogenannten „tracking beams“. Bei sehr großen Gewebeverschiebungen, wie bei den traditionellen Elastographieverfahren, kommt es zur Entkopplung des Signals. Dieses Problem tritt bei Acoustic Radiation Force Methoden nicht auf, da diese nur eine Verschiebung von wenigen Mikrometern erzeugen. Verfahren des Acoustic Radiation Force Imaging, welche die Gewebedislokation messen, sind jedoch anfällig für Streueffekte. Diese führen zur Scherung unterhalb der Übertragungsfunktion der Ultraschallstrahlen, die zur Ortung verwendet werden. Hierdurch folgt eine Entkopplung, die zu vermehrten Störgeräuschen in der Messung der Verschiebung führt. Eine Unterschätzung der Verschiebungsgröße ist die Folge. Deshalb sollte der „pushing beam“, welcher die Verschiebung im Gewebe induziert, mit größerer Breite eingestellt und die Ultraschallstrahlen zur Ortung mehr fokussiert werden [52].

Acoustic Radiation Force-Methoden: Acoustic radiation Force Impulse Imaging

Beim Acoustic Radiation Force Impulse Imaging handelt es sich um eine qualitative Methode zur Bestimmung der Gewebeverschiebung. Das Gewebe wird durch die Schallstrahlungskraft um wenige Mikrometer verschoben. Diese Verschiebung wird durch sogenannte „tracking beams“ detektiert. Hierbei handelt es sich um konventionelle B-Mode Ultraschallstrahlen (A-Linien). Die Messung erfolgt zu einem bekannten Zeitpunkt nach Ende der „pushing beams“. Diese werden auf der gleichen A-Linie wie die „tracking beams“ übertragen. Um physiologische Bewegungen beurteilen zu können, gehen den „pushing beams“ meist Referenz-A-Linien voraus. Die gesamte

Gewebeverschiebung in der ROE wird durch das Zusammenfügen der sequentiell untersuchten Erregungsbereiche in ein Datenset innerhalb der ROI ermöglicht. Die Verschiebung wird dann in einem qualitativen Elastogramm dargestellt. Diese Methode zeigt eine Auflösung ähnlich dem konventionellen B-Mode Ultraschall. Durch die lokal begrenzte Spannung im Gewebe ist diese Methode weniger Artefakt anfällig [2,52]. Bei Siemens findet das Verfahren Anwendung im sogenannten Virtual Touch^{TM} Imaging [4].

Acoustic Radiation Force-Methoden: Transiente-Elastographie

Die Messung der Gewebeelastizität in kPa erfolgt durch die Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit. Die Scherwellen werden durch einen kurzen mechanischen Impuls auf der Hautoberfläche mit einem Stempel erzeugt. Dieser hat gleichzeitig die Funktion einer Ultraschallsonde. Die mechanische Welle breitet sich axial aus. Die Ausbreitungsrichtung kann durch eine einzelne Radiofrequenz A-Linie mit hoher Wiederholungsfrequenz verfolgt werden. Die Scherverschiebung in Abhängigkeit der Tiefe wird durch eine eindimensionale Korrelationsmethode gemessen. Da die Verschiebung im M-Mode näherungsweise dem linearen Anteil der Ankunftszeit der tiefenabhängigen Scherwelle entspricht, kann hierdurch die Geschwindigkeit der Welle bestimmt werden. Durch einen Algorithmus werden nichtlineare M-Mode-Verschiebungen verworfen, intern ausgewertet und anschließend auf dem Display die Qualität der Messung ausgegeben. Die gemessene Scherwellengeschwindigkeit kann dann in das Elastizitätsmodul umgerechnet werden [2,28].

Acoustic Radiation Force-Methoden: Shear Wave Speed Measurement

Im Gewebe wird bei dieser Methode eine vorübergehende, sich ausbreitende Scherwelle mit zylindrischer Geometrie erzeugt. Diese Ausbreitung erfolgt senkrecht zur Achse des „pushing beams“ und ist am stärksten in Fokushöhe des Anregungsstrahls. Die Scherverschiebung erfolgt entlang der Achse der Ultraschallstrahlen, wodurch die Anwendung der Korrelations- oder Dopplermethoden zur Messung minimaler scherwellenabhängiger Verschiebungen möglich ist. Durch die Detektion der Laufzeit der Scherwellenfront an mehreren Positionen und die Korrelation dieser Lokalisationen mit der Ankunftszeit kann der Mittelwert der Scherwellengeschwindigkeit berechnet werden. Dieser wird durch zwei - von der Region of Interest festgelegte - Punkte bestimmt. Eine Messung der Scherwellengeschwindigkeit ist bis in eine Tiefe von acht Zentimeter möglich. Durch ihre Relation zum Elastizitätsmodul kann dieses

berechnet werden. Systeme von Siemens und Philips basieren auf dieser Methode. Beispiele bilden der Acuson S2000 und S3000 von Siemens, bei denen diese Technik unter dem Namen Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTTQ) angewendet wird [2,4].

Acoustic Radiation Force-Methoden: Shear Wave Speed Imaging

Diese Methode ermöglicht die Erstellung zwei- oder dreidimensionalen quantitativen Bildern der Scherwellengeschwindigkeit. Beispiele bilden das SuperSonic-Imaging des Aixplorers™ [28] und der Acuson S3000 mit der Virtual Touch™ Imaging and Quantification (VTIQ) Technik [4]. Beim SuperSonic-Imaging wird das Gewebe axial in mehreren Tiefen durch die Acoustic Radiation Force angeregt. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Acoustic Radiation Force Focus ist dabei schneller als die Scherwellengeschwindigkeit. Die Scherwellenausbreitung ist dadurch kegelförmig und senkrecht zur Erregungsachse. Das Ausmaß der Scherwellengeschwindigkeit wird durch einen schnellen Ultraschall-Scanner verfolgt, der bis zu 20.000 Bilder pro Sekunde aufnehmen kann. Durch Vergleich zweier aufeinanderfolgender Bilder kann die Verschiebung, die durch die Scherwelle induziert wurde, gemessen werden. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwelle wird dann in den Elastizitätsmodul umgerechnet und in einem farbigen Elastogramm wiedergegeben. In diesem Elastogramm können durch verstellbare ROIs quantitative Werte gemessen werden [2,28].

Die VTIQ-Technik des Acuson S3000 erstellt eine zweidimensionale SWE-Karte. Der Untersucher kann die Größe des Elastogramms zu Beginn der Messung wählen. Wenn diese auf 38 mm Breite festgesetzt wird, erfolgt eine Pulssequenz des „pushing“ Pulses, die 256 Aufnahmelinien involviert. In jedem dieser Bereiche wird die punktuelle Scherwellenelastographie entsprechend der VTTQ-Technik durchgeführt. Das System erstellt nacheinander für jede dieser Linien den Betrag des Rauschlevels, der Referenzvektoren sowie die Applikation der ARFI-Erregung und eine hohe Anzahl an „tracking beams“. Hierdurch wird in jeder Tiefe entlang des Strahls die Messung der Scherwellenausbreitungszeit möglich. Im Anschluss wird eine ähnliche Datenaufnahme bei Veränderung der Lokalisation des Detektionsvektors vorgenommen, so dass eine neue Linie für die Scherwellenmessung entsteht. Diese befindet sich zwischen den Detektionslokalisationen. Die gesamte Berechnung des Bildes ist in einer Zeit unter 700 ms möglich. Die Anzahl der „pushing“ Pulse

kann reduziert werden, sobald parallele Aufnahmestrahlen für die Lokalisationsvektoren gewählt werden. Die Scherwellengeschwindigkeit ist eine Funktion der Ausbreitungszeit und deren Differenz zwischen den Detektionslokalisationen. Dies ist bei Wiederholung der oben genannten Sequenz in der ROI möglich, da der Abstand zwischen den erregten ARFI-Punkten und den Detektionslokalisationen als konstant angenommen wird [2,4].

Der Untersucher erhält bei dieser Messung eine qualitative Farbkarte, in der harte Regionen rot und weiche Regionen blau dargestellt werden. Es ist möglich die Geschwindigkeitsskala bis maximal 10 m/s zu skalieren. Zur Interpretation der Messergebnisse können auch Karten mit der Darstellung der Qualität, der Ausbreitungszeit und der Verschiebung vom Untersucher ausgewählt werden. Die Qualitätskarte ermöglicht beispielsweise die Beurteilung einer ausreichenden Größe der Scherwelle mit einer adäquaten Signal-to-Noise-Ratio, um die Scherwellengeschwindigkeit darzustellen. Die Verschiebungskarte zeigt Regionen im Gewebe an, welche geringere Elastizität besitzen und mit einer geringeren Scherwellengeschwindigkeit assoziiert sind [Benson et al., 2012]. In der ARFI-Studie wurden die VTTQ- und die VTIQ-Technik des Acuson S3000 gemäß Absatz 2.1.6.2 und 2.1.6.3 angewendet.

2.1.6.2 Untersuchungsmethodik der Virtual Touch^{TM} Tissue Quantification (VTTQ)

In der Normwertstudie erfolgte die Untersuchung mit dem Konvexschallkopf 6C1 (1,0 – 6,0 MHz, maximale Bildtiefe 30 cm). Gemäß der konventionellen Ultraschalluntersuchung befand sich der Proband in Rückenlage und hatte die rechte Hand hinter den Kopf gelegt. Der Untersucher platzierte die Sonde zur Generierung der Messwerte im rechten Leberlappen interkostal im 6. ICR oder im 7. ICR (Abbildung 3). Das B-Mode Ultraschallbild wurde mit einer Tiefeneinstellung von 4,5 cm eingestellt. Der Untersucher stellte sicher, dass keine größeren Gefäß- und Gallenweganschnitte im B-Bild zu erkennen waren. Daraufhin wechselte er im Menü zur VTTQ-Technik des Gerätes

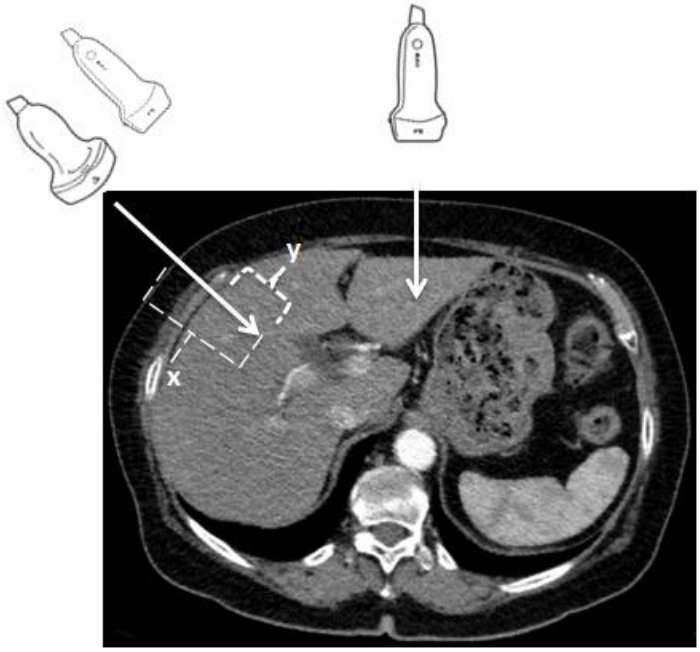


Abbildung 3: Untersuchung der Probanden im Normwertkollektiv: Messposition der Konvex- und Linearsonde im rechten Leberlappen sowie der Linearsonde im linken Leberlappen. x: Messung von Hautniveau; y: Messung von Kapselniveau.

Diese Abbildung steht unter einer CC-BY-SA-Lizenz

Quelle: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vergleich_normale_Leber_-_Steatosis_CT_axial_001.jpg; (22. Dezember 2014); modifiziert: Schallsonden, Pfeile, Beschriftung

Lizenz: https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode

Gemäß Abbildung 4 konnte der Untersucher eine feste Region of Interest (ROI) von 10 x 5 mm variabel im Leberparenchym positionieren. Im Protokoll war eine Messtiefe von 5,0 cm ausgehend von dem Konvexschallkopf vorgegeben. Nachdem der Untersucher die ROI in einem Abschnitt frei von Gefäßen und Gallenwegen platziert hatte, forderte er den Probanden auf die Luft anzuhalten, um Störvariablen wie die Atembewegung zu vermeiden. Der Proband befand sich zum Zeitpunkt der Schwerwellenmessung in Atemmittellage. Zur Generierung des „pushing“ Pulses drückte der Untersucher die entsprechende Taste auf dem Ultraschallgerät. Nach wenigen Millisekunden war am rechten Rand des Ultraschallbildes der vom Gerät errechnete Mittelwert der Scherwellengeschwindigkeit in m/s zu erkennen. Entsprechend diesem Schema wurden insgesamt sechs Messwerte über den gesamten Leberlappen erhoben. Die erzeugten VTTQ-Bilder wurden mit der Software ViewPoint Version 5.6.13.694 zur Datensicherung abgespeichert.

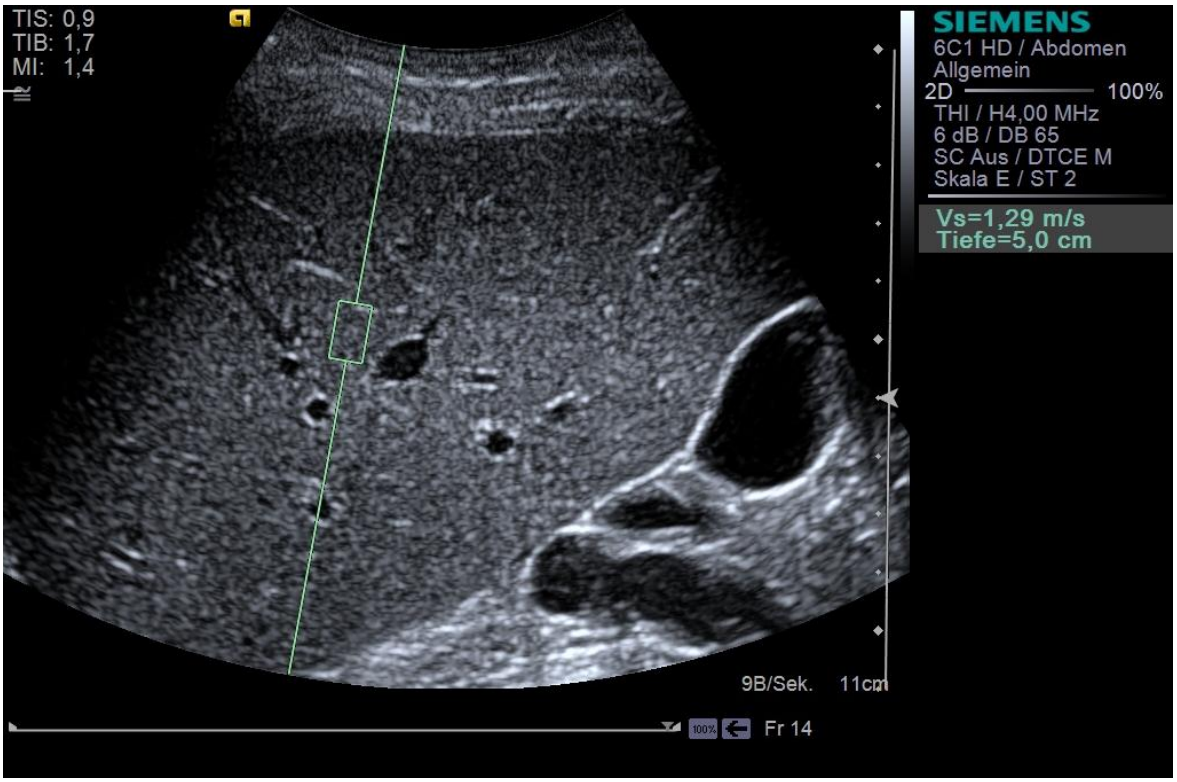


Abbildung 4: Normwertkollektiv: Messung mittels Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) im rechten Leberlappen in einer Tiefe von 5,0 cm vom Hautniveau ausgehend.

2.1.6.3 Untersuchungsmethodik des Virtual Touch™ Imaging and Quantification (VTIQ)

Mit der VTIQ-Technik wurden Messungen im rechten und linken Leberlappen vorgenommen. Die Darstellung des rechten Leberlappens erfolgte interkostal, wohingegen die Messung des linken Leberlappens in subkostaler/abdominaler Einstellung stattfand.

Rechter Leberlappen

Mit dem Linearschallkopf 9L4 (4,0 – 9,0 MHz, maximale Bildtiefe 14 cm) stellte der Untersucher das Parenchym dar. Entsprechend der VTTQ-Messung befand sich der Proband bei der Messung im rechten Leberlappen in Rückenlage und hatte die rechte Hand hinter den Kopf gelegt. Die Ultraschallsonde wurde im 6. ICR oder 7. ICR platziert. Der Untersucher stellte das B-Bild auf 4,5 cm Tiefeneinstellung ein und ermittelte einen Bereich mit möglichst wenigen Gefäß- und Gallenweganschnitten. Im Menü wechselte er daraufhin in den VTIQ-Modus. Im Gegensatz zur VTTQ-Messung war es bei der Messung im VTIQ-Modus möglich die erscheinende „Q-Box“ in ihrer

Größe zu verstellen und somit den interessierenden Abschnitt des Leberparenchyms auszuwählen. Im Protokoll wurde festgelegt mit der „Q-Box“ einen möglichst großen Bereich des Leberparenchyms in die Messung ein zu beziehen und diese dicht unterhalb der Leberkapsel zu positionieren. Die Geschwindigkeitsskala, welche die Farbkarte für die Scherwellengeschwindigkeiten kodiert, wurde für die Leber in einem Intervall von 0,5 m/s – 4,0 m/s gewählt [29].

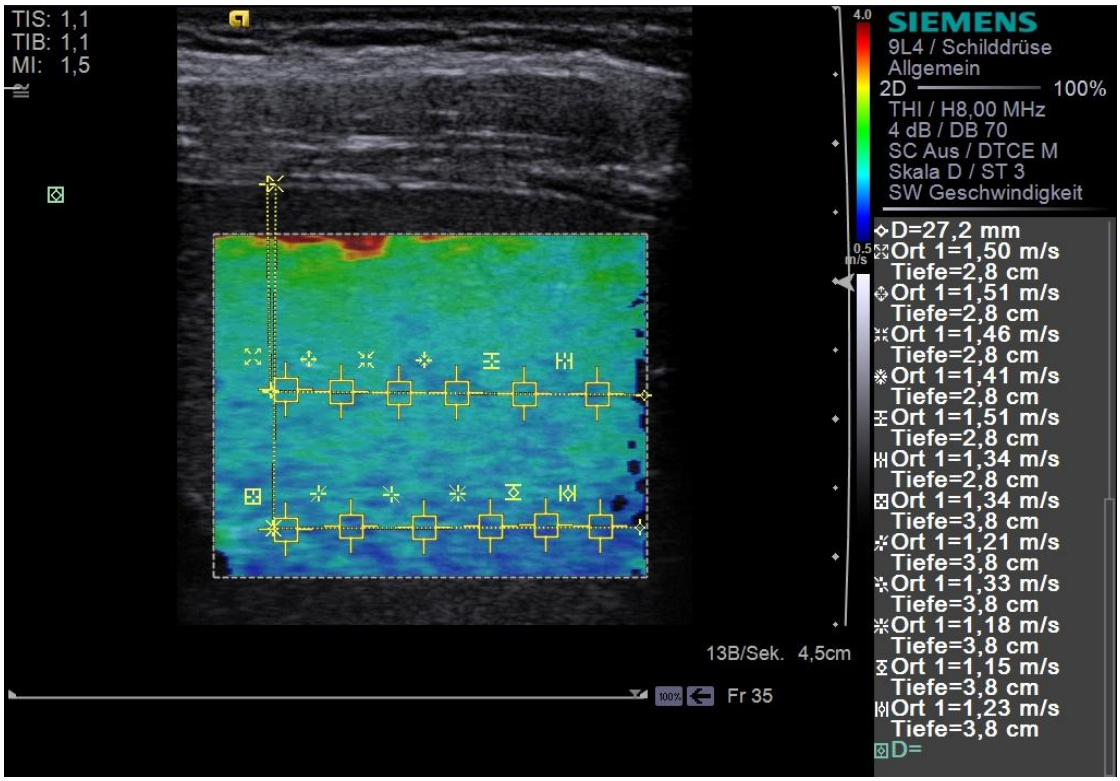


Abbildung 5: Normwertkollektiv: Messung mittels Virtual Touch Imaging Quantification (VTIQ) im rechten Leberlappen mit einem Abstand von 15 mm und 25 mm zur Kapsel.

Quelle: Galgenmueller et al.(World journal of gastroenterology 2015; 21: 8425–8432, S.8427; modifiziert) [29]

Lizenz: http://www.wjgnet.com/bpg/navdetail_72.htm

Nachdem der Untersucher den passenden Bereich ausgewählt hatte, forderte er den Probanden auf während der Messung in Atemmittellage die Luft anzuhalten, um dann den „pushing“ Puls zur Messung auszulösen. Gemäß Abbildung 5 erhielt der Untersucher eine qualitative Farbkarte des in der „Q-Box“ eingeschlossenen Leberbereiches. Eine rote Farbcodierung sprach für härtere Leberbereiche mit höherer Scherwellengeschwindigkeit. Diese waren vor allem in der Nähe der Kapsel zu finden. Wohingegen eine blaue Farbcodierung weiche Bereiche des Lebergewebes mit niedrigerer Scherwellengeschwindigkeit darstellte. Durch diese qualitative Darstel-

lung war es dem Untersucher möglich eine erste Abschätzung über den gemessenen Abschnitt des Parenchyms zu treffen. Eine quantitative Messung erfolgte bei der VTIQ-Methode durch die Positionierung mehrerer ROIs in der Farbkarte. Um die Abhängigkeit der Messung von der Messtiefe beurteilen zu können, wurden im Messprotokoll feste Tiefen vorgegeben. Der Vorteil bei dieser Messmethode im Vergleich zur Messung mit VTTQ bestand darin, dass die ROIs im Abstand zur Kapsel gesetzt werden konnten. Ein möglicher Einfluss auf die Messung durch einen größeren Sonden-Leber-Abstand konnte somit eingeschränkt werden. Jeweils sechs Messungen wurden in einer Tiefe von 15 mm und 25 mm von der Leberkapsel vorgenommen. Somit fanden im rechten Lappen insgesamt zwölf Messungen statt [29].

Linker Leberlappen

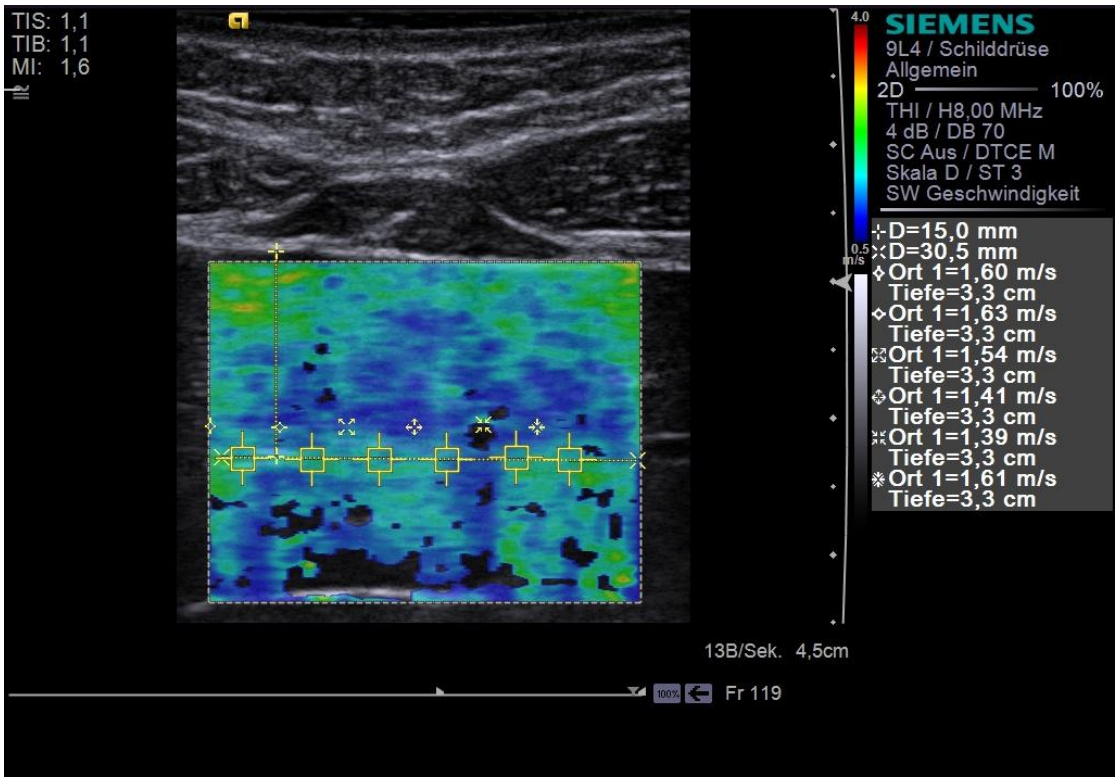


Abbildung 6: Normwertkollektiv: Messung mittels Virtual Touch Imaging Quantification (VTIQ) im linken Leberlappen mit einem Abstand von 15 mm zur Kapsel.

Die Untersuchung des linken Leberlappens erfolgte ebenfalls in Rückenlage. Der Proband hatte beide Arme entspannt neben dem Körper liegen. Der Linearschalkopf 9L4 wurde im Querschnitt unterhalb des Processus xiphoideus platziert. Das B-Bild war auf eine Tiefeneinstellung von 4,5 cm eingestellt. Im Gegensatz zur VTIQ-

Messung im rechten Leberlappen musste der Proband in Inspirationslage untersucht werden, um die Leber darstellen zu können. Nachdem der Untersucher einen Gewebebereich möglichst frei von Gefäßen und Gallenweganteilen eingestellt hatte, wählte er im VTIQ-Modus des Acuson S3000 einen möglichst großen Ausschnitt des Parenchyms. Die Scherwellengeschwindigkeitsskala wurde entsprechend der Messung im rechten Leberlappen auf 0,5 m/s – 4,0 m/s eingestellt (siehe Abbildung 6). Nach der Beurteilung des Ausschnittes mittels der qualitativen Farbkarte platzierte der Untersucher sechs ROIs mit einem Abstand von 15 mm von der Leberkapsel in das Farbelastogramm. Die Erhebung der Werte erfolgte entsprechend obiger Messung unter Ausschluss von Gefäßen.

2.1.7 Datenmanagement

Die unterschiedlichen Daten der Anamneseerhebung, der Ultraschalluntersuchung und der ARFI-Messung wurden handschriftlich auf Erhebungsbögen gesichert und in einer Microsoft-Excel-Datei abgespeichert. Eine Sicherung der Bilddaten erfolgte in ViewPoint 5.6 (GE Healthcare, Bildverarbeitung GmbH, Weßling, Germany). Diese wurde zur Datenauswertung in ein SAS-Datenbank-Format geändert.

2.1.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). Die Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Für qualitative Merkmale wurden relative und absolute Häufigkeiten berechnet. Die Bestimmung von Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum, 1. und 3. Quartil, Interquartilsabstand (IQR) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) erfolgte für quantitative Merkmale. Eine graphische Darstellung fand in Form von Boxplot-Diagrammen statt. Als relatives Streuungsmaß diente der Quartilsdispersionskoeffizient (IQR/Median). Bei der Transienten Elastographie (FibroScan®) gelten laut Herstellerangaben Werte mit einem Quartilsdispersionskoeffizienten von < 0,3 als akkurat.

Die Prüfung der VTTQ- und VTIQ-Messungen auf Normalverteilung erfolgte mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests. Um Unterschiede zwischen zwei Gruppen wie z.B. Frauen und Männern aufzuzeigen wurde für stetige Parameter der T-Test bzw. Wilcoxon-Rangsummen-Test und für kategoriale Parameter der Chi-Quadrat-Test angewendet. Die Überprüfung auf Unterschiede bei mehr als 2 Gruppen fand bei Vorliegen einer

Normalverteilung anhand einer Varianzanalyse (ANOVA), bei nicht normalverteilten Parametern anhand des Kruskal-Wallis-Test statt. Bei normalverteilten Parametern erfolgte der Posttest-Vergleich mithilfe dem Post-hoc-Test nach Scheffé. Bei nicht-normalverteilten Parametern wurde der Posttest-Vergleich anhand von Wilcoxon-Rangsummen-Test durchgeführt. Das Alphaniveau wurde hierfür adjustiert [29].

Die Korrelation zwischen den Messergebnissen von VTTQ und VTIQ wurde bei normalverteilten Parametern nach dem Korrelationsverfahren von Pearson und bei nicht normalverteilten Parametern nach dem Korrelationsverfahren von Spearman ermittelt. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha = 5\%$.

2.2 Phantomstudie

Für die Untersuchung der Intra- und Interoperator-Reliabilität der VTTQ- und VTIQ–Technik des Acuson S3000 wurde eine Phantomstudie durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie erhoben insgesamt neun Untersucher Messwerte. Zusätzlich wurde eine Messung mittels Stativ vorgenommen. Als Phantom diente eine selbstverarbeitete Schweineleber. Rahmen und Umfang der Phantomstudie sind im Folgenden beschrieben.

2.2.1 Herstellung des Leberphantoms

Zur Herstellung des Leberphantoms wurde von einem lokalen, fleischverarbeitenden Betrieb eine frische Schweineleber erstanden. Der Transport erfolgte unter ständiger Kühlung. Die Verarbeitung der Leber fand am selben Tag statt. Bevor die Leber für das Phantom präpariert wurde, nahm ein Untersucher mit dem 6C1 und 9L4 Schallkopf Probemessungen der Leber in toto vor. Anschließend wurde ein quaderförmiges Volumen von 10,0 cm x 7,0 cm x 3,0 cm samt der Leberkapsel aus der Leber präpariert. In einem Kunststoffbehälter bedeckte der Untersucher den Boden mit einer Schicht aus 1,0 prozentiger Agarose. Der Leberquader wurde auf die abkühlende Agaroseschicht gesetzt. Die Einbettung des Parenchyms erfolgte durch kontinuierliches zugießen 1,0 prozentiger Agarose im Kühlraum, um thermische Schäden des Gewebes zu vermeiden. Nach vollständiger Einbettung der Leber in 1,0 prozentige Agarose war es möglich das Phantom mit einer 5,0 mm dicken Abschlussschicht aus 3,0 prozentiger Agarose fertig gestellt.

2.2.2 Untersuchungsprotokoll und Messungsverfahren

Nachdem die Agarose nach Fertigstellung des Phantoms ausgehärtet war, unternahmen vier Untersucher noch am selben Tag die Messungen am Phantom. Die fünf übrigen Gesamtdurchläufe erfolgten am nächsten Tag. Das Leberphantom wurde über Nacht gekühlt aufbewahrt und zwei Stunden vor Untersuchungsbeginn bei Raumtemperatur gelagert.

Damit alle Untersucher den Schallkopf auf den gleichen Abschnitt des Lebergewebes platzierten, wurde der entsprechende Bereich mit Klebestreifen markiert. Die Markierungen berührten dabei nicht die Agaroseschicht. Jeder Untersucher unternahm insgesamt sechs Untersuchungsdurchläufe. In den ersten drei Durchläufen I A bis I C erfolgte eine variable Positionierung der ROI im Gewebe, während die Lokalisation der ROI in den zweiten drei Durchläufen II A bis II C konstant gehalten wurde.

Untersuchung im Durchlauf I

Im Durchlauf I begann die Messung im ersten Messungsdurchgang A mit der 6C1 Sonde. Der Untersucher wählte eine Tiefeneinstellung des B-Bildes von 7,0 cm. In drei verschiedenen Tiefen, die ausgehend von der Phantomoberfläche festgelegt waren, wurden jeweils sechs Messwerte erhoben. Die Messung erfolgte bei 3,7 cm, 4,2 cm und 4,7 cm Tiefe. Die erste und zweite ROI wurde weiter links platziert. Die Position der dritten und vierten ROI befand sich zentraler im Gewebe und die fünfte und sechste ROI erhoben Messungen im rechten Abschnitt des Parenchyms. Ein Beispiel für eine Messposition im rechten Leberbereich bei 4,7 cm Tiefe zeigt Abbildung 7.

Nachdem gemäß diesem Schema jeweils sechs Messpunkte in den drei Tiefen gesetzt worden waren, wurde im Messdurchgang A auf den 9L4 Schallkopf gewechselt. Der Untersucher wählte die Tiefeneinstellung des B-Bildes wie zuvor bei 7,0 cm und legte die Geschwindigkeitsskala der VTIQ – Technik mit 0,5 m/s bis 6,5 m/s fest. Die Messung erfolgte in drei verschiedenen Tiefen. Vom Kapselniveau ausgehend wurde in einer Tiefe von 10 mm, 15 mm und 20 mm gemessen, wobei die Messung bei 10 mm der Messtiefe von 4,2 cm des 6C1 Schallkopfes und die Messung bei 15 mm der Messtiefe von 4,7 cm der Konvexsonde entsprachen. Für eine genaue Messung wurde eine senkrechte Hilfslinie vom höchsten Punkt des Parenchyms mittig in die Tiefe eingezeichnet. Darüber hinaus erstellte der Untersucher Hilfslinien in der jeweiligen Messtiefe. In jeder Tiefe erhob der Untersucher sechs Werte.

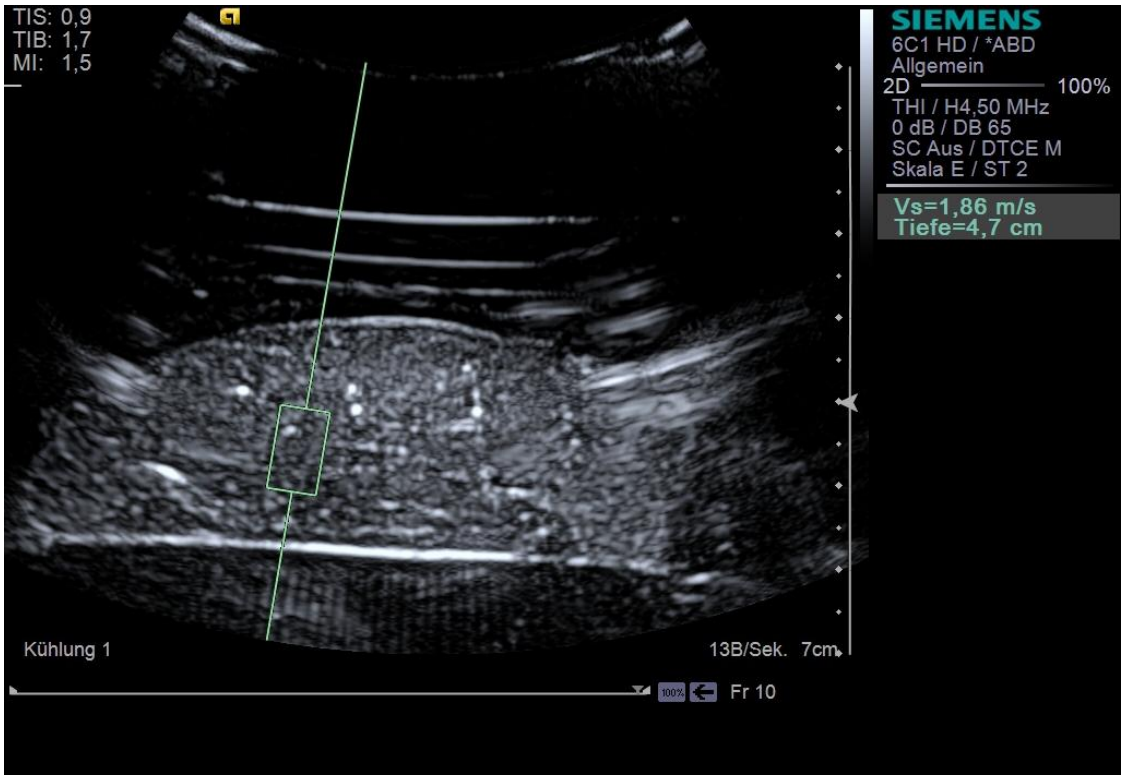


Abbildung 7: Phantomstudie: Messung an der Schweineleber mit dem 6C1 Schallkopf in einer Tiefe von 4,7 cm im Durchlauf I.

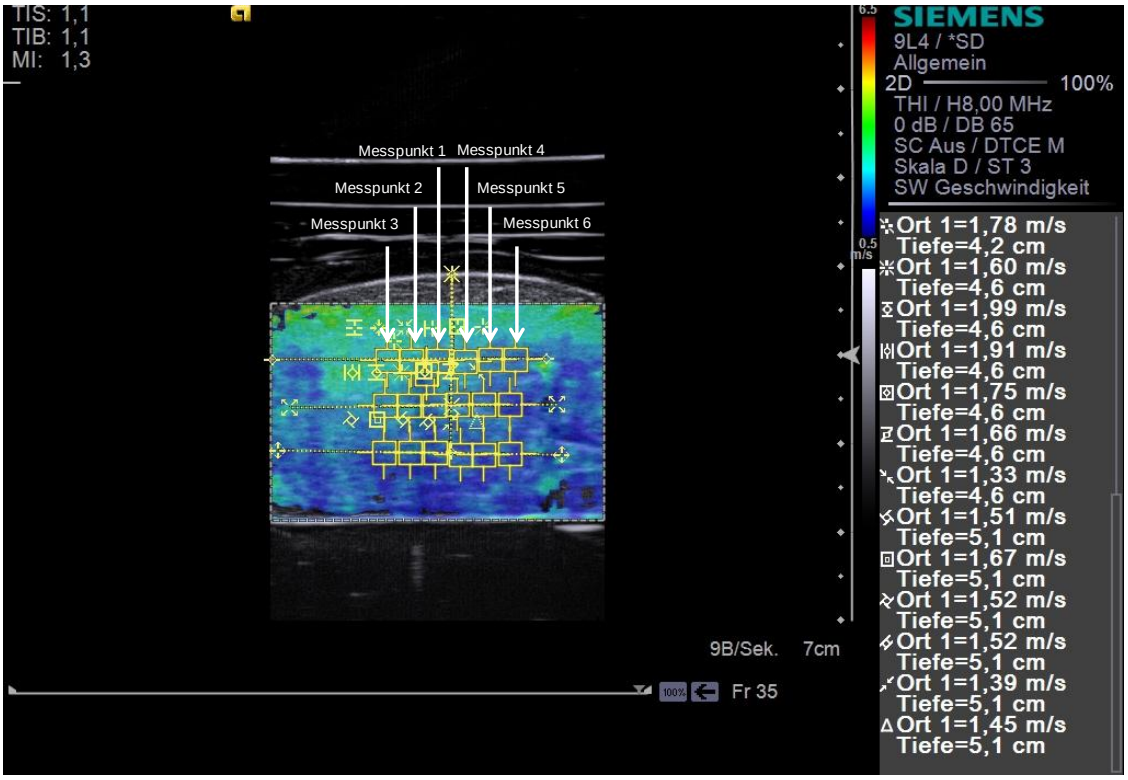


Abbildung 8: Phantomstudie: Messung mit der 9L4 – Sonde in Tiefen von 10 mm, 15 mm und 20 mm. Jeweils sechs Werte wurden erhoben. Die Beschriftung verdeutlicht die Position der einzelnen Messungen.

Der erste Messpunkt wurde gemäß Abbildung 8 links von der zentralen Hilfslinie gesetzt. Die zweite und dritte Position folgten links im Anschluss an diese Messung. Messpunkt 4 befand sich rechts von der zentralen Hilfslinie. Auf dieser Position folgten auf der rechten Seite Messpunkt 5 und 6. Nachdem der Durchgang A mit der 9L4 Sonde abgeschlossen worden war, führte der Untersucher nach dem gleichen Prinzip die Durchgänge B und C des ersten Durchlaufes aus.

Zusätzlich zur Untersuchung von Lebergewebe wurden mit der Linearsonde Werte an einem Muskelphantom und an zwei Phantomen mit je einem harten und einem weichen Ball erhoben. Im Muskel wurden insgesamt acht Messpunkte gesetzt. Darüber hinaus wurden an der Oberfläche jedes Balls sechs Messungen vorgenommen.

Untersuchung im Durchlauf II

An Durchlauf I schlossen sich daraufhin die Durchgänge A bis C des Durchlaufes II an. Begonnen wurde der Durchgang A mit dem Konvexschallkopf 6C1. Der Untersucher stellte die Tiefeneinstellung des B-Bildes gemäß der vorangegangenen Messung auf 7,0 cm ein und die Platzierung der Region of Interest erfolgte im rechten Winkel zum Lebergewebe in einer Tiefe von 3,7 cm. Der Untersucher ermittelte direkt hintereinander sechs Messwerte an derselben Position. Abbildung 9 veranschaulicht das Vorgehen mit der 6C1 Sonde. Der Untersuchung des Parenchyms mit dem Konvexschallkopf schloss sich die Messung mit der 9L4 Sonde an. Die Tiefeneinstellung des B-Bildes betrug 7,0 cm. Die Geschwindigkeitsskala der VTIQ- Technik wurde wie im ersten Durchlauf mit 0,5 m/s bis 6,5 m/s gewählt. Um den Messvorgang des Linearschallkopfes an derselben Position zu untersuchen, wurden die Maße der „Q-Box“ so klein wie möglich eingestellt. Der Untersucher positionierte daraufhin die „Q-Box“ zentral im Lebergewebe direkt unter der Kapsel. Gemäß Abbildung 10 fand die Messung in einer Tiefe von 2,5 mm und 7,5 mm statt. Entsprechend dem ersten Durchlauf zeichnete sich der Untersucher in den jeweiligen Tiefen Hilfslinien ein. In jeder Tiefe wurden drei Messpunkte platziert. Nachdem Durchgang A abgeschlossen worden war, führte der Untersucher die Durchgänge B und C des zweiten Durchlaufes auf dieselbe Weise durch.

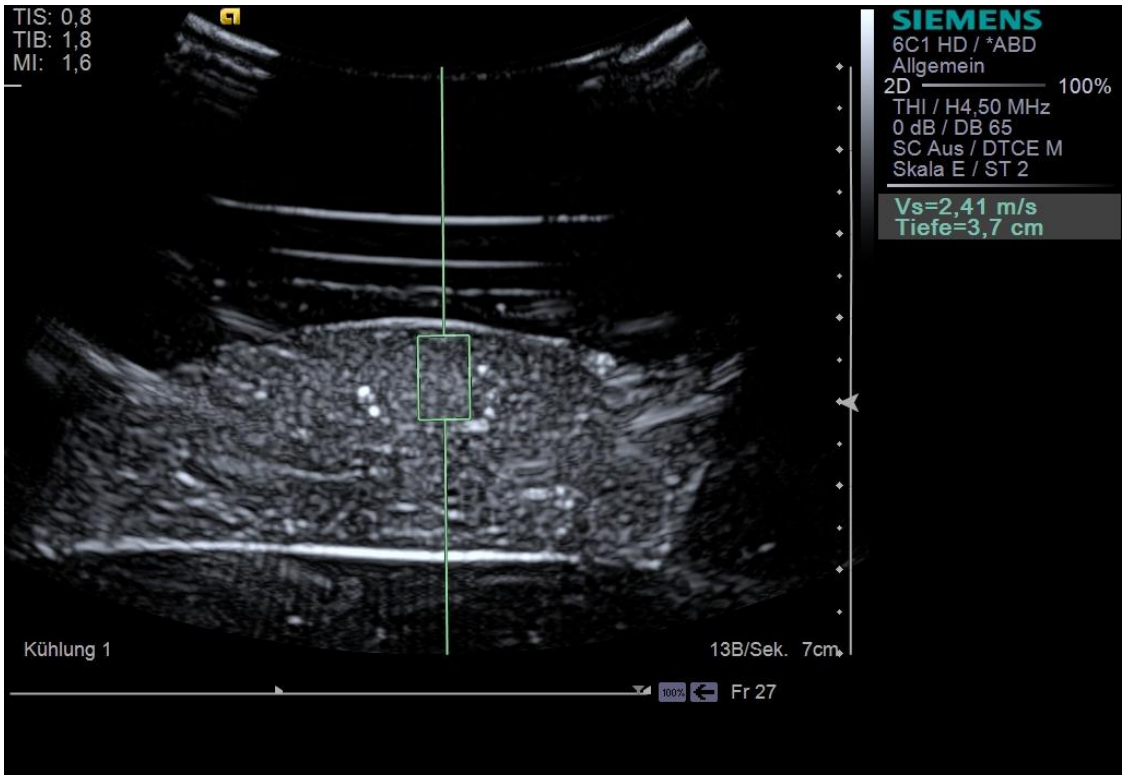


Abbildung 9: Phantomstudie: Messung senkrecht zum Parenchym bei der Untersuchung mit der 6C1 Sonde im Durchlauf II.

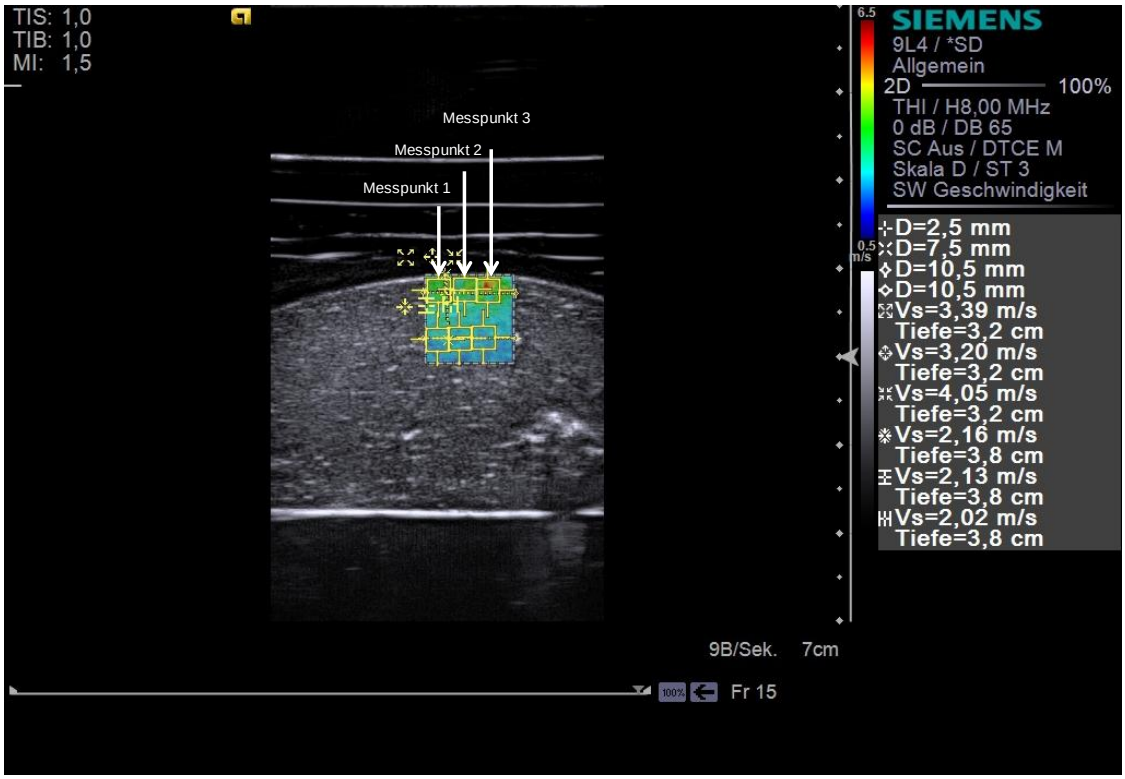


Abbildung 10: Phantomstudie: Messung mit der 9L4 Sonde in einer Tiefe von 2,5 mm und 7,5 mm im Durchlauf II.

Die Intra- und Interoperatorreliabilität wurde im Durchlauf II darüber hinaus am Muskelphantom untersucht. Mit der 6C1 Sonde erhob der Untersucher insgesamt sechs Messwerte an der gleichen Position direkt unter der Muskeloberfläche. Es wurde darauf geachtet, dass jeder Untersucher eine ähnliche Messposition wählte. Messungen mittels 9L4 Sonde fanden ebenfalls direkt unterhalb der Gewebeoberfläche statt. Je drei Messwerte in 2,5 mm und 7,5 mm von Muskelniveau wurden erhoben. Für die „Q-Box“ wurde die kleinste mögliche Dimension gewählt.

2.2.3 Ziele der Phantomstudie

Hauptziel der Phantomstudie war die Untersuchung der Intra- und Interoperatorreliabilität für die Messung mit dem Acuson S3000. Zusätzliche Analysen ermöglichten den Vergleich von Konvex- und Linearschallkopf.

2.2.4 Datenmanagement

Ein Protokollführer hielt während der Messung alle Werte handschriftlich auf dem Messprotokoll fest. Am Ende der Durchläufe eines Untersuchers wurden die Daten in einer Excel-Tabelle gesichert. Der Untersucher speicherte während der Messung generierte Bilddaten in ViewPoint 5.6 (GE Healthcare, Bildverarbeitung GmbH, Weßling, Germany) ab.

2.2.5 Statistische Auswertung

Die deskriptive Darstellung der erhobenen Werte erfolgte mittels Verwendung statistischen Lagemaßes (arithmetisches Mittel, Median) und des Streuungsmaßes (Standardabweichung, Minimum und Maximum).

Die Statistiksoftware SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 21) diente der statistischen Auswertung der Daten für die Phantomstudie.

Für die Überprüfung der Intra- und Interoperatorreliabilität für die Konvex- und Linearsonde wurde der zweifaktorielle Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) mit Einbezug von Phantom- und Maßeffekten verwendet. Die Intraobserverreliabilität berechnete sich aus den Mittelwerten der drei Messdurchgänge. Die Interobserverrelibilität ergab sich aus den Mittelwerten der jeweils ersten Messreihe. Die ICC – Werte sind wie folgt zu interpretieren: Werte < 0,40 zeigen eine schwache

Reliabilität an, Werte von 0,40 – 0,75 gelten als ausreichend bis gut und eine exzellente Reliabilität repräsentieren Werte > 0,75 [23].

3 Ergebnisse

3.1 Probandenstudie

3.1.1 Anzahl der Messungen im Normwertkollektiv

Insgesamt wurde eine Anzahl von 4464 Messwerten durch neun Untersucher im Normwertkollektiv erhoben. 1116 Messungen wurden mit dem Konvexschallkopf in einer Tiefe von 5,0 cm ausgehend vom Hautniveau durchgeführt. 3348 Werte wurden mit dem Linearschallkopf gemessen. Hiervon stammten 1116 Messungen aus dem linken Leberlappen mit 15 mm Tiefe ab capsula und je 1116 Messungen in einer Tiefe von 15 mm und 25 mm vom Kapselniveau ausgehend.

Eine Anzahl von 1968 Werten wurde bei männlichen Probanden erhoben und 2496 Werte bei Frauen.

3.1.2 Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit vom Geschlecht

Bei 104 / 55,9 % Frauen und 82 / 44,1 % Männer wurden im Normwertkollektiv SWV-Werte mit der VTTQ- und VTIQ- Technik erhoben. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern ergaben sich bei der Messung mit dem Konvexschallkopf 5,0 cm von Hautniveau und mit dem Linearschallkopf in einer Tiefe von 25 mm von Kapselniveau (p-Werte 0,0001 und 0,0269).

Tabelle 4: Normwertkollektiv: p-Werte weiblicher und männlicher Probanden für die Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ)- und Virtual Touch Imaging Quantification (VTIQ)–Technik. Die einzelnen Tiefen im rechten (R) und linken (L) Leberlappen sind in Millimeter (mm) angegeben.

	Frauen (n=104)	Männer (n=82)
	p-Wert	
VTTQ		
6C1-5mmR	**0,0001**	
VTIQ		
9L4-15mmR	0,5425	
9L4-25mmR	**0,0269**	
9L4-15mmL	0,9532	

6C1: Konvexsonde; 9L4: Linearsonde; n: Anzahl der Probanden; R: Messung im rechten Leberlappen; L: Messung im linken Leberlappen; Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

Bei der VTTQ–Messung betrugen Mittelwert ± Standardabweichung für Frauen 1,22 m/s ± 0,20 m/s und für Männer 1,31 m/s ± 0,20 m/s. Der Median und die Spannweite

der Messwerte wurden für weibliche Probanden mit 1,18 m/s und 0,95 m/s bis 1,84 m/s, für männliche Teilnehmer lagen diese bei 1,27 m/s und 1.03 m/s bis 1,97 m/s.

Die Messung der VTIQ–Technik in 25 mm Tiefe ergab bei Frauen einen Mittelwert ± Standardabweichung von 1,23 m/s ± 0,21 m/s und bei Männern von 1,17 m/s ± 0,21 m/s. Der Median und die Spannweite der Werte wurde für weibliche Freiwillige mit 1,21 m/s und 0,64 m/s bis 1,83 m/s, für männliche mit 1,15 m/s und 0,79 m/s bis 1,83 m/s gemessen [29].

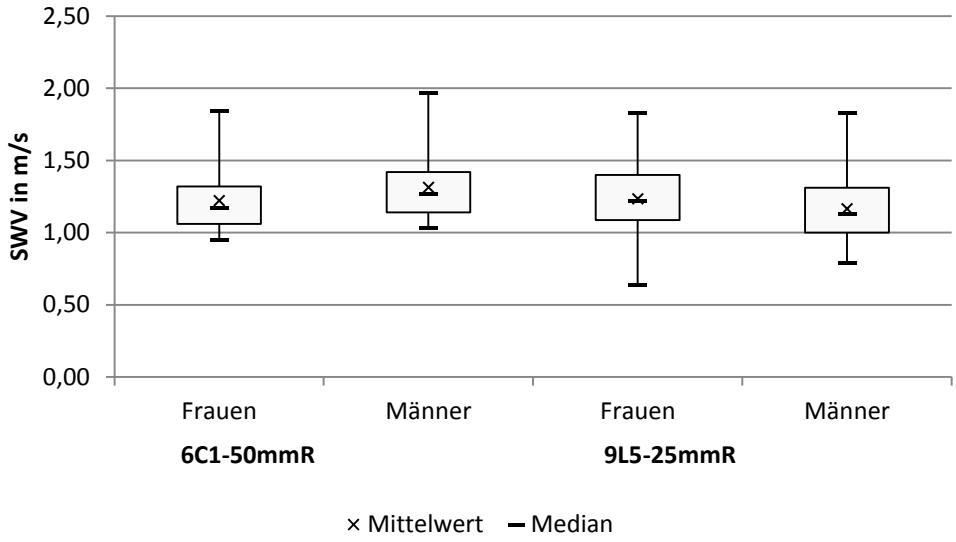


Abbildung 11: Normwertkollektiv: Box-Plot-Diagramme der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) weiblicher und männlicher Probanden. Der linke Bereich stellt die Messung in der rechten Leber mit der Konvexsonde in 50 mm Tiefe dar (6C1-50mmR). Der rechte Bereich zeigt Messungen der Linearsonde in einer Tiefe von 25 mm rechts (9L4-25mmR).

Die Messungen mittels VTIQ–Technik im rechten Leberlappen bei 15 mm Tiefe von Kapselniveau und im linken Leberlappen ergaben mit p-Werten von 0,5425 und 0,9532 zwischen weiblichen und männlichen Probanden keine signifikanten Unterschiede. Für Frauen betrugen der Mittelwert ± STD, der Median und die Spannweite der Werte im rechten Leberlappen 1,34 m/s ± 0,30 m/s, 1,30 m/s und 0,81 m/s bis 2,57 m/s. Im linken Leberlappen wurden Messungen von 1,53 m/s ± 0,30 m/s, 1,50 m/s und 0,79 m/s bis 2,67 m/s erhoben. Männer zeigten einen Mittelwert ± STD, Median und eine Spannweite von 1,32 m/s ± 0,31 m/s, 1,27 m/s und 1,03 m/s bis 1,97 m/s rechts sowie 1,52 m/s ± 0,29 m/s, 1,52 m/s und 0,90 m/s bis 2,31 m/s links [29].

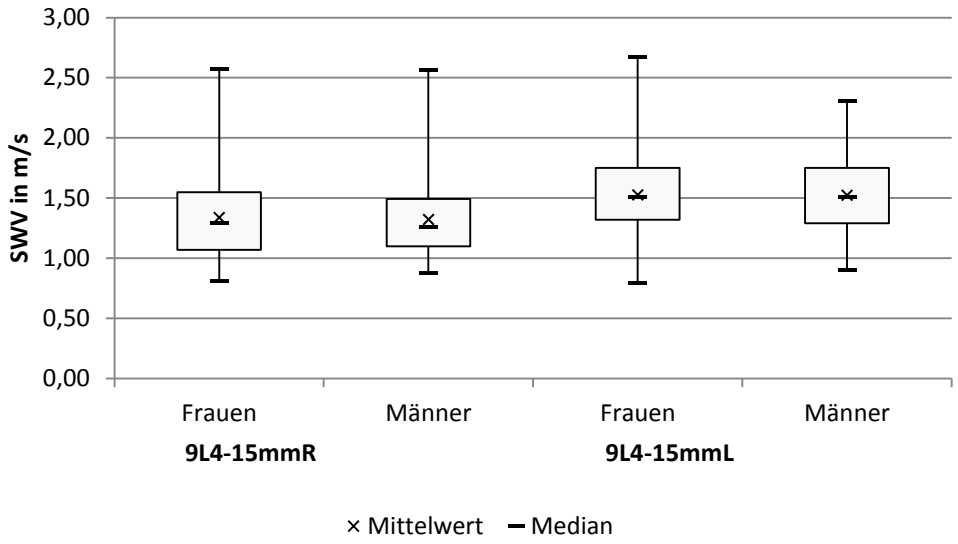


Abbildung 12: Normwertkollektiv: Box-Plot-Diagramme der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) weiblicher und männlicher Probanden. Darstellung der Messungen mit der Linearsonde im rechten Leberlappen bei 15 mm (9L4-15mmR) und im linken Leberlappen bei 15 mm (9L4-15mmL).

Die Streuung der Werte war für Frauen und Männer am höchsten bei der Messung in 15 mm Tiefe im rechten Leberlappen, wobei Frauen eine höhere Streuung als Männer aufwiesen (IQR/Median: Frauen = 0,37; Männer = 0,31). Für die VTTQ–Technik zeigten beide Geschlechter die niedrigste Streuung. Sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Probanden betrug der IQR/Median-Quotient 0,22. Männer zeigten im Vergleich zu Frauen eine höhere Streuung bei der Messung in 25 mm Tiefe rechts und 15 mm Tiefe links mit dem Linearschallkopf (IQR/Median: Männer = 0,27; Frauen = 0,26 und Männer = 0,30; Frauen = 0,28).

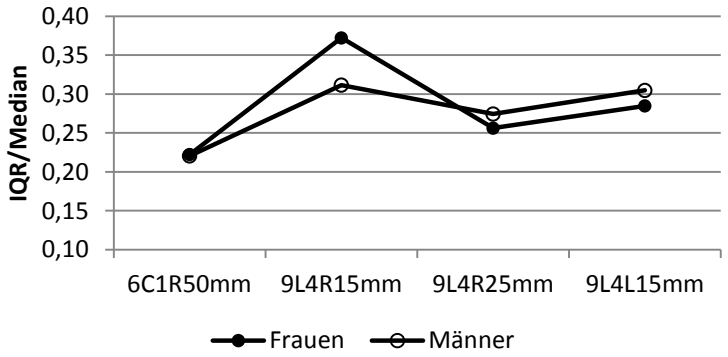


Abbildung 13: Normwertkollektiv: Interquartilsabstand (IQR)-Median-Quotient für Konvex (6C1)- und Linearsonde (9L4) im rechten (R) und linken (L) Leberlappen. Die Tiefen sind in mm angegeben.

3.1.3 Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit vom Alter

Im Normwertkollektiv gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Alter von Frauen, Männern und der Gesamtzahl der Teilnehmer (p = 0,6743, s. Tabelle Tabelle 2). Zur Bewertung des Einflusses des Alters auf die Scherwellengeschwindigkeit wurden vier Altersklassen definiert. Es befanden sich 69 / 37,1 % Probanden (40 / 38,5 % Frauen, 29 / 35,4 % Männer) in der Gruppe der 18 bis 23 jährigen. 57 / 30,6 %Teilnehmer (27 / 26,0 %Frauen, 30 / 36,6 % Männer) waren 24 bis 29 Jahre und 39 / 21,0 % Freiwillige (22 / 21,2 % Frauen, 17 / 20,7 % Männer) zwischen 30 und 50 Jahre alt. Insgesamt 21 / 11,3 % Probanden (15 / 14,4 % Frauen, 6 / 7,3 % Männer) gehörten der Altersklasse der über 50 jährigen an. In den einzelnen Altersklassen wurde für die beiden Schallköpfe und die verschiedenen Messtiefen der Mittelwert ± Standardabweichung, der Median und die Spannweite der Schwerwellengeschwindigkeiten berechnet.

Für die 6C1-Sonde ergab sich in einer Tiefe von 50mm für die 18 bis 23 jährigen eine mittlere SWV von 1,28 m/s ± 0,22 m/s. Der Median betrug 1,23 m/s und die Spannweite erstreckte sich von 0,95 m/s bis 1,91 m/s. In der Altersklasse von 24 bis 29 Jahren wurden Werte von 0,97 m/s bis 1,97 m/s gemessen. Median, Mittelwert und Standardabweichung lagen bei 1,26 m/s, 1,28 m/s, 0,20 m/s. Im Alter von 30 bis 50 Jahren wurden ein Median, ein Mittelwert und eine Standardabweichung von 1,21 m/s, 1,25 m/s und 0,18 m/s bestimmt. Die Spannweite wurde von 0,98 bis 1,75 m/s angegeben. Unter den Probanden mit einem Alter über 50 Jahren wurden ein Mittelwert ± STD und ein Median von 1,19 m/s ± 0,20 m/s und 1,12 m/s gemessen. Die Spannweite erstreckte sich von 1,00 m/s bis 1,85 m/s. Für die Messung mit der 6C1-Sonde ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Altersklassen (p = 0,1384) [29].

Mit der 9L4-Sonde wurde im rechten Leberlappen in einer Tiefe von 15 mm und 25 mm gemessen sowie bei 15 mm im Linken. Für die Altersklasse der 18 bis 23 jährigen betrug der Mittelwert ± die Standardabweichung, der Median und die Spannweite in der Tiefe 15mmR 1,29 m/s ± 0,24 m/s, 1,27 m/s und 0,81 m/s bis 1,82 m/s. Bei einer Tiefe von 25mmR und 15mmL wurden folgende Werte gemessen: 1,19 m/s ± 0,20 m/s, 1,18 m/s, 0,64 m/s bis 1,68 m/s und 1,51 m/s ± 0,27 m/s, 1,50 m/s, 0,79 m/s bis 2,31 m/s [29].

Tabelle 5: Normwertkollektiv: p-Werte für die einzelnen Altersklassen. Die Messungen erfolgten im rechten (R) und linken (L) Leberlappen in 50 mm, 15 mm und 25 mm Tiefe.

	p-Wert			
	6C1-50mmR	9L4-15mmR	9L4-25mmR	9L4-15mmL
Altersklassen				
18-23 (n=69)				
24-29 (n=57)	0,1384	**0,0090**	0,6286	0,2517
30-50 (n=39)				
>50 (n=21)				

6C1: Konvexsonde; 9L4: Linearsonde; n: Anzahl der Probanden; Signifikanzniveau p≤0,05

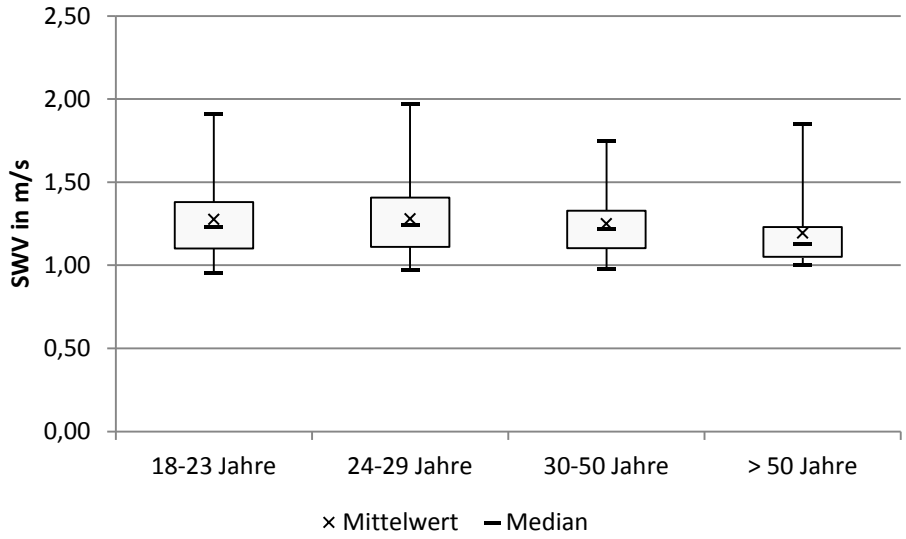


Abbildung 14: Normwertkollektiv: Box-Plot-Diagramme der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in den einzelnen Altersklassen für die 6C1 Sonde in einer Tiefe von 5,0 cm im rechten Leberlappen.

Unter den Probanden mit einem Alter von 24 bis 29 Jahren konnten Mittelwert ± Standardabweichung, Median und Spannweite in einer Tiefe von 15 mm rechts mit 1,25 m/s ± 0,25 m/s, 1,22 m/s und 0,88 m/s bis 1,79 m/s, in einer Tiefe von 25 mm rechts mit 1,22 m/s ± 0,19 m/s, 1,23 m/s und 0,77 m/s bis 1,59 m/s sowie in einer Tiefe von 15 mm links mit 1,53 m/s ± 0,27 m/s, 1,52 m/s und 0,83 m/s bis 2,12 m/s erhoben werden [29].

Mit einem Alter von 30 bis 50 Jahren ergaben sich für die Mittelwerte ± Standardabweichungen, die Medianwerte und die Spannweiten in den Tiefen 15 mm rechts, 25 mm rechts und 15 mm links folgende Werte: 1,38 m/s ± 0,32 m/s, 1,29 m/s, 0,88 m/s

– 2,30 m/s; 1,22 m/s ± 0,23 m/s, 1,18 m/s, 0,82-1,83 m/s und 1,48 m/s ± 0,35 m/s, 1,46 m/s, 0,90 m/s – 2,67 m/s [29].

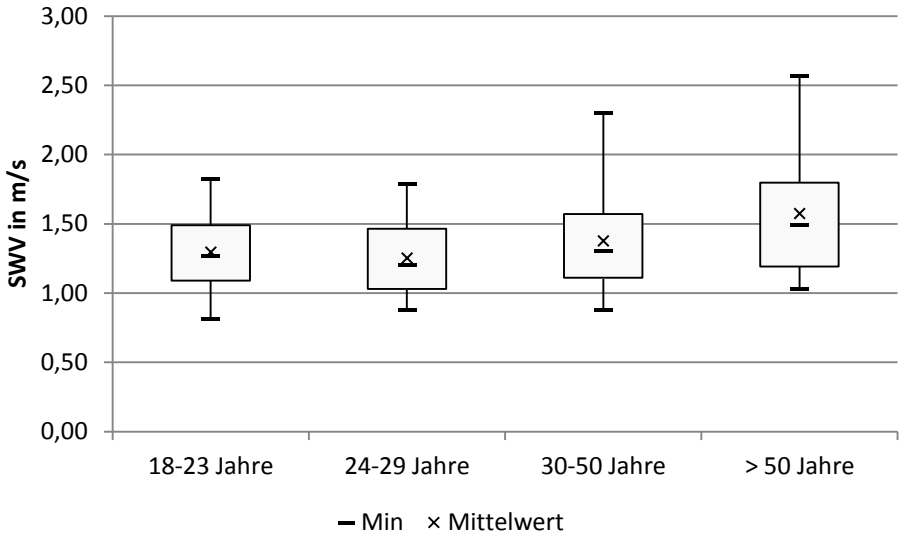


Abbildung 15: Normwertkollektiv: Box-Plot-Diagramme der Scherwellengeschwindigkeiten (SWV) in den Altersklassen: für die 9L4 Sonde in einer Tiefe von 15 mm im rechten Leberlappen.

In der Altersklasse der über 50 Jährigen konnten mit der 9L4-Sonde in den Tiefen 15 mm rechts, 25 mm rechts und 15 mm links Mittelwerte ± Standardabweichungen und Medianwerte von 1,57 m/s ± 0,44 m/s, 1,55 m/s; 1,16 m/s ± 0,25 m/s, 1,17 m/s und 1,64 m/s ± 0,33, 1.65 m/s gemessen werden. Für die Spannweite in den einzelnen Tiefen ergaben sich für 15 mm rechts Werte von 1,03 m/s – 2,57 m/s, in einer Tiefe von 25 mm rechts 0,72 m/s – 1,73 m/s und im linken Leberlappen Werte von 0,99 m/s bis 2,31 m/s [29].

Für die Messung mit dem Konvexschallkopf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Altersklassen ($p = 0,1384$). Im rechten Leberlappen in einer Tiefe von 25 mm und im linken Leberlappen konnten bei der Messung mit dem Linearschallkopf ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p = 0,6286$ und $p = 0,2517$). In der Kapselnahen Region des rechten Leberlappens wurde für die einzelnen Altersgruppen jedoch ein signifikanter Unterschied in den Scherwellengeschwindigkeiten mit der 9L4-Sonde gemessen ($p = 0,0090$) [29].

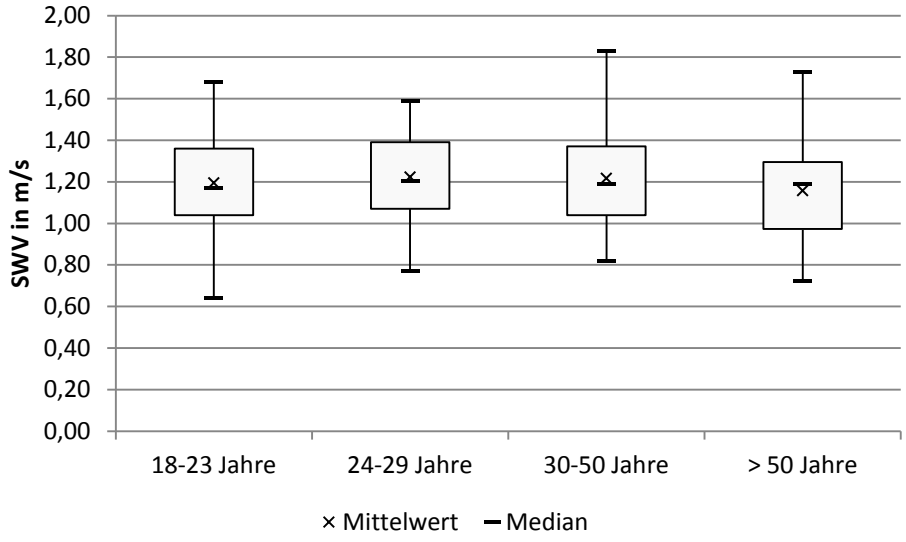


Abbildung 16: Normwertkollektiv: Box-Plot-Diagramme der Scherwellengeschwindigkeiten (SWV) in den Altersklassen für die 9L4 Sonde in einer Tiefe von 25 mm im rechten Leberlappen.

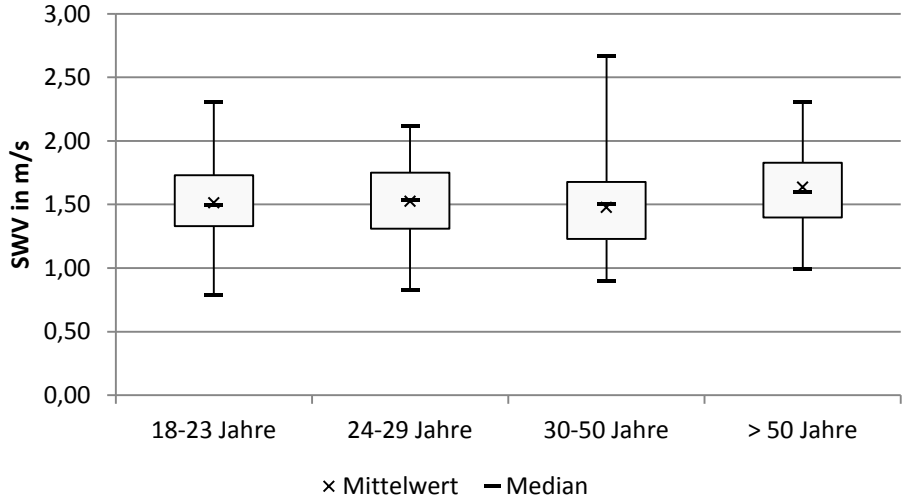


Abbildung 17: Normwertkollektiv: Box-Plot-Diagramme der Scherwellengeschwindigkeiten (SWV) in den Altersklassen für die 9L4 Sonde in einer Tiefe von 15 mm im linken Leberlappen.

Korrelation der Schwerwellengeschwindigkeit mit dem Alter

Die VTTQ- und VTIQ-Technik wurden mit dem Alter in den einzelnen Messtiefen korreliert. Für die Messungen mit der 6C1-Sonde und für die Messtiefen von 25 mm im rechten sowie 15 mm im linken Leberlappen ergaben sich schwache negative Korre-

lationswerte (r = -0,12568, r = -0,02228, r = -0,01203). Die Messungen in 15 mm Tiefe im rechten Leberlappen korrelierten schwach positiv mit dem Alter (r = 0,13954). Weder für die VTTQ-Technik noch für die Tiefen 15 mm rechts, 25 mm rechts und 15 mm links der VTIQ-Technik waren die Werte signifikant (p = 0,0874; p = 0,0575; p = 0,7628; p = 0,8705).

Tabelle 6: Normwertkollektiv: Korrelation (r) der Messtiefe (6C1-50mmR; 9L4-15mmR; 9L4-25mmR; 9L4-15mmL) mit dem Alter

	Alter	
	r	p-Wert
6C1-50mmR	-0,12568	0,0874
9L4-15mmR	0,13954	0,0575
9L4-25mmR	-0,02228	0,7628
9L4-15mmL	-0,01203	0,8705

6C1: Konvexsonde; 9L4: Linearsonde; R: rechter Leberlappen; L: linker Leberlappen; r: Korrelationskoeffizient; Signifikanzniveau p≤0,05

Streuung der Scherwellengeschwindigkeit in den Altersklassen

Die höchste Streuung zeigte sich in allen Altersgruppen bei der Messung mit dem Linearschallkopf im rechten Leberlappen in einer Tiefe von 15 mm (IQR/Median: 0,31; 0,36; 0,35; 0,46). Die niedrigsten Werte wurden mit dem Konvexschallkopf in allen Altersklassen erzielt (IQR/Median: 0,23; 0,24; 0,19; 0,16). Bei den 18 bis 23 Jährigen und den über 50 Jährigen waren die Streuwerte für die Messung in 25 mm Tiefe im rechten Leberlappen und für die Messung im linken Leberlappen gleich groß (IQR/Median: 0,27). In den Altersklassen 24 – 29 Jahre und 30 – 50 Jahre lag die Streuung im linken Leberlappen höher als im rechten bei einer Tiefe von 25 mm (IQR/Median: 0,22 und 0,27 verglichen mit 0,19 und 0,22).

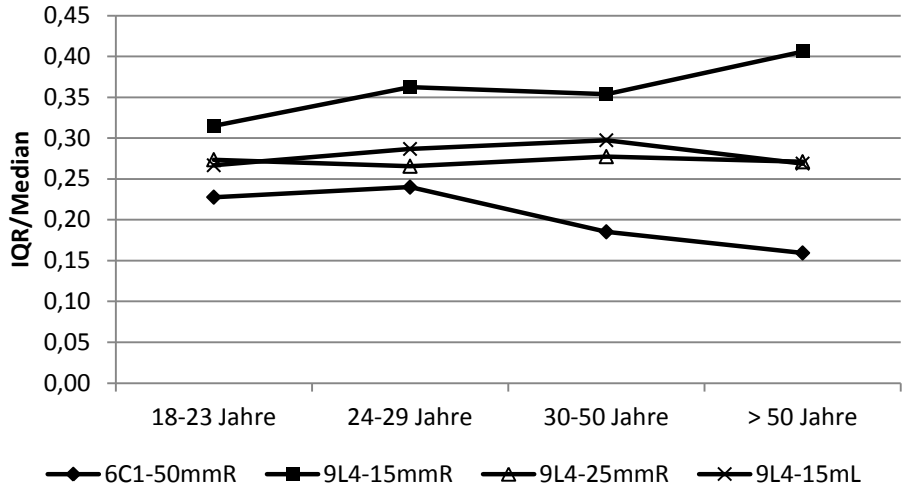


Abbildung 18: Normwertkollektiv: Quartilsdispersionskoeffizienten (IQR/Median) in den einzelnen Altersklassen für die Messungen mit der Konvex (6C1)- und Linearsonde (9L4) im rechten (R) und linken (L) Leberlappen in Tiefen von 50mm, 15mm und 25mm.

3.1.4 Anthropometische Daten: Abhängigkeit der SWV vom BMI

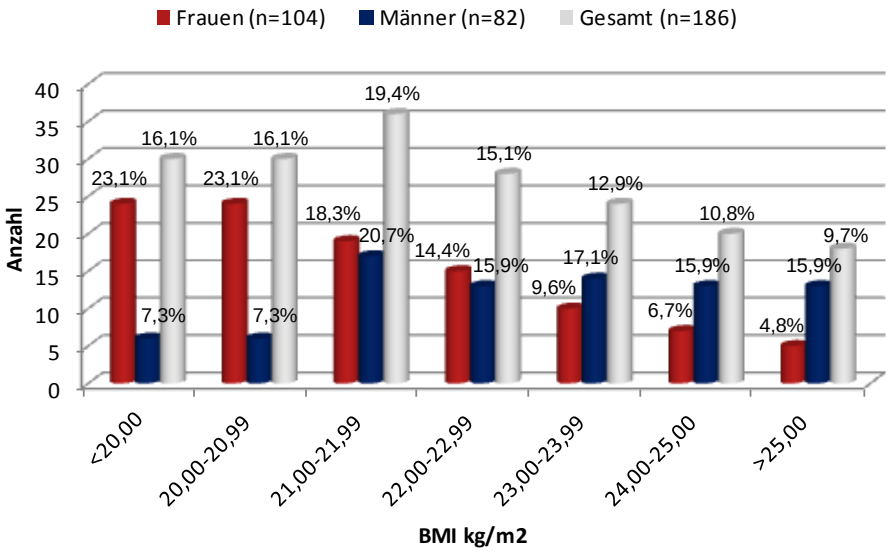


Abbildung 19: Normwertkollektiv: Verteilung der Probanden(Anzahl n) auf die Body-Mass-Index (BMI)-Klassen

Im Normwertkollektiv bestand ein signifikanter Unterschied der BMI-Werte zwischen Frauen, Männern und der Gesamtzahl der Teilnehmer (p-Wert <0,0001; s. Tabelle

2). Es wurden insgesamt sieben BMI-Klassen definiert: BMI < 20,00 kg/m^2, 20,00 – 20,99 kg/m^2, 21,00–21,99 kg/m^2, 22,00–22,99 kg/m^2, 23,00-23,99 kg/m^2, 24,00-25,00 kg/m^2, >25,00 kg/m^2. Die erste und zweite Gruppe umfassten je 30 / 23,1 % Probanden (Frauen / Männer: 24 / 6; 23,1 % / 7,3%), die dritte Klasse 36 / 19,4 % (19 / 17; 18,3 % / 20,7%) und die vierte Klasse 28 / 15,1% (15 / 13; 14,4 % / 15,9 %) Teilnehmer. Jeweils 24 / 12,9% (10 / 14; 9,6 % / 17,0 %), 20 / 10,8 % (7 / 13; 6,7 % / 15,9 %) und 18 / 9,7 % (5/ 13; 4,8 % / 15,9 %) Freiwillige befanden sich in den BMI-Klassen 23,00-23,99 kg/m^2, 24,00-25,00 kg/m^2, > 25,00 kg/m^2 [29].

Bei der Messung mit dem Konvexschallkopf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen BMI-Klassen (p-Wert = 0,1166). Die Werte, welche mit dem Linearschallkopf erhoben wurden, zeigten hingegen sowohl in den Tiefen von 15 mm und 25 mm im rechten Leberlappen, als auch im linken Leberlappen signifikante Unterschieden innerhalb der einzelnen Gruppen (p-Werte: 0,0160; 0,0019; 0,0173) [29].

Tabelle 7: Normwertkollektiv: p-Werte in den einzelnen BMI-Klassen für die Messungen mit der Konvex- und Linearsonde im rechten (R) und linken (L) Leberlappen. Die Messtiefe betrug 15 mm, 25 mm und 50 mm.

	p-Werte			
	6C1-50mmR	**9L4-15mmR**	**9L4-25mmR**	**9L4-15mmL**
BMI-Klasse (kg/m^2)				
<20,00 (n=30)				
20,00-20,99 (n=30)				
21,00-21,99 (n=36)				
22,00-22,99 (n=28)	0,1166	**0,0160**	**0,0019**	**0,0173**
23,00-23,99 (n=24)				
24,00-25,00 (n=20)				
>25,00 (n=18)				

6C1: Konvexsonde; 9L4: Linearsonde; n: Anzahl der Probanden; Signifikanzniveau p≤0,05

Eine Übersicht der p-Werte sind für die beiden Schallköpfe und die verschiedenen Tiefen in Tabelle 7 dargestellt.

Für die Messung mit der 6C1.Sonde ergaben sich in einer Tiefe von 5,0 cm ausgehend vom Hautniveau Mittelwerte ± Standardabweichungen in den sieben BMI-Klassen von: 1,35 m/s ± 0,25 m/s; 1,20 m/s ± 0,15 m/s; 1,21 m/s ± 0,18 m/s; 1,29 m/s ± 0,22 m/s; 1,25 m/s ± 0,17 m/s; 1,29 m/s ± 0,19 m/s und 1,26 m/s ± 0,25 m/s.

Der höchste Medianwert und der höchste maximale Wert wurden in der BMI-Klasse von < 20 kg/m^2 gemessen (1,29 m/s und 0,98 m/s bis 1,97 m/s). Die niedrigsten Medianwerte fanden sich in den Gruppen mit einem BMI von 21,00 kg/m^2 bis 21,99 kg/m^2 und > 25,00 kg/m^2 (1,16 m/s). Die niedrigste Scherwellengeschwindigkeit wurde in der BMI-Klasse 23,00 kg/m^2 bis 23,99 kg/m^2 gemessen [29].

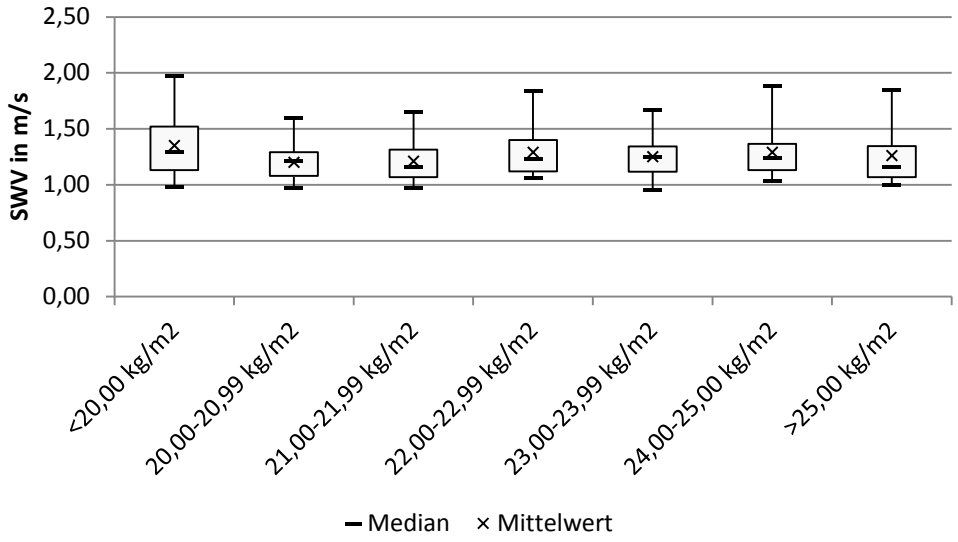


Abbildung 20: Normwertkollektiv: Box-Plot-Diagramm der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in den einzelnen BMI-Klassen für die 6C1-Sonde im rechten Leberlappen in 5,0 cm Tiefe.

Der höchste Mittelwert ± STD, Median und Maximalwert wurden für die Tiefe von 15 mm im rechten Leberlappen mit der 9L4-Sonde für die BMI-Klasse > 25,00 kg/m^2 erhoben (1,63 m/s ± 0,46 m/s; 1,56 m/s; 2,57 m/s). Der niedrigste Wert lag bei Probanden mit einem BMI zwischen 22,00 kg/m^2 und 22,99 kg/m^2 (0,81 m/s).

In einer Tiefe von 25 mm betrugen der höchste Mittelwert und Median 1,30 m/s und 1,29 m/s unter den Probanden mit einem BMI von < 20,00 kg/m^2. Die höchsten Standardabweichungen (0,23 m/s) wurden in der BMI-Klasse 20,00 kg/m^2 bis 20,99 kg/m^2 und > 25,00 kg/m^2 gemessen. Der höchste Wert befand sich in der Probandengrupp mit einem BMI von 20,00 kg/m^2 bis 20,99 kg/m^2 (1,83 m/s), der niedrigste in der Gruppe mit 23,00 kg/m^2 bis 23,99 kg/m^2 (0,64 m/s) [29].

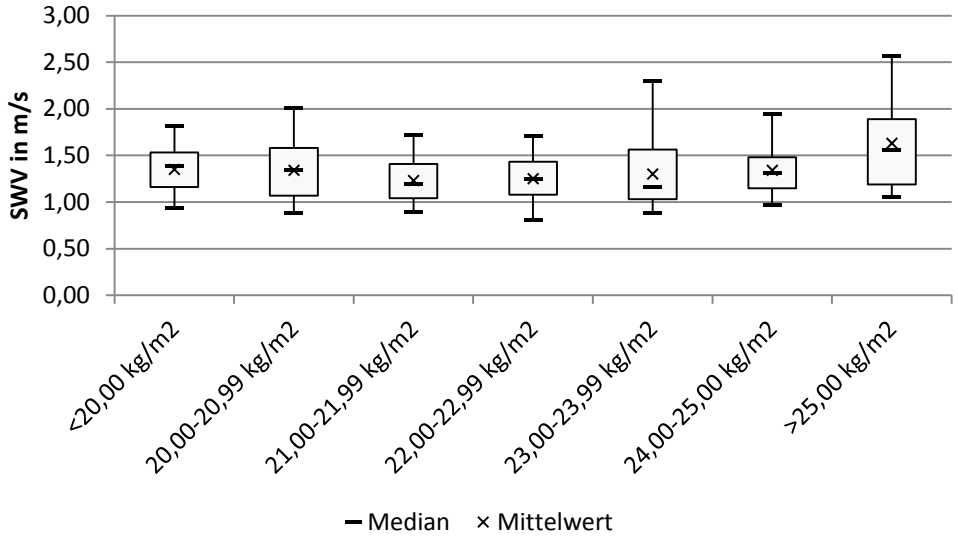


Abbildung 21: Normwertkollektiv: Box-Plot-Diagramm der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in den einzelnen BMI-Klassen für die 9L4-Sonde im rechten Leberlappen in 15 mm Tiefe.

Im linken Leberlappen wurde der höchste Mittelwert (1,60 m/s) in der BMI-Klasse von 20,00 kg/m^2 bis 20,99 kg/m^2 und der höchste Median (1,60 m/s) in der Gruppe > 25,00 kg/m^2 erhoben. Die höchste STD fand sich bei Probanden mit einem BMI zwischen 22,00 kg/m^2 und 22,99 kg/m^2 (0,32 m/s), der höchste gemessene Wert hingegen in der Gruppe mit 21,00 kg/m^2 bis 21,99 kg/m^2 (2,67 m/s). Der niedrigste Wert wurde unter den 24 Probanden mit einem BMI im Bereich 23,00 kg/m^2 und 23,99 kg/m^2 (0,79 m/s) gemessen [29].

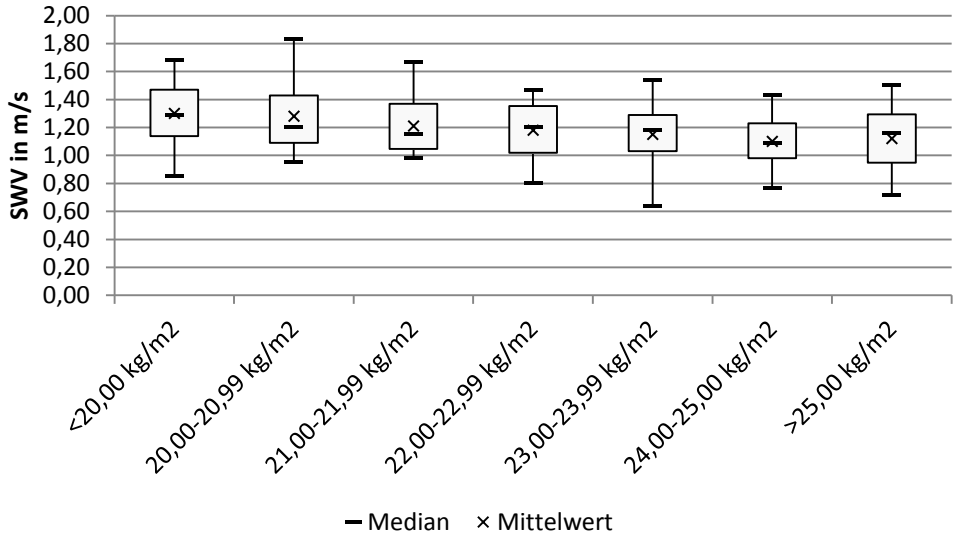


Abbildung 22: Normwertkollektiv: Box-Plot-Diagramm der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in den einzelnen BMI-Klassen für die 9L4-Sonde im rechten Leberlappen in 25 mm Tiefe.

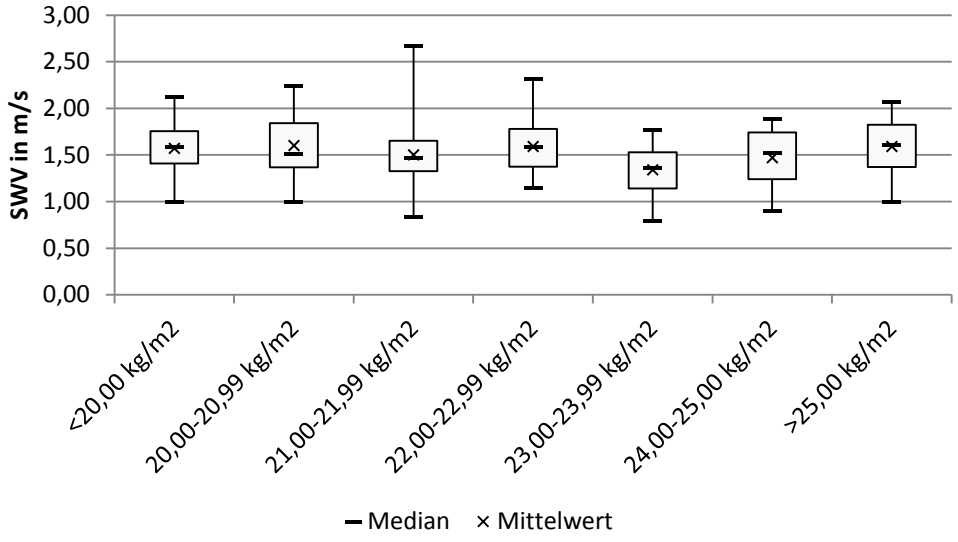


Abbildung 23: Normwertkollektiv: Box-Plot-Diagramm der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in den einzelnen BMI-Klassen für die 9L4-Sonde im linken Leberlappen in 15 mm Tiefe.

Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit mit dem BMI

Mit dem BMI wurden die beiden Schallsonden und die verschiedenen Tiefen der Messungen korreliert. Für die 6C1-Sonde und die 9L4-Sonde in einer Tiefe von 25 mm rechts sowie 15 mm ab capsula links im Leberlappen ergaben sich negative Kor-

relationswerte (r = -0,02693, r = -0,29910, r = -0,09496). Es fanden sich nur für die Messungen mit dem Linearschallkopf bei 25 mm signifikante Werte (p < 0,0001). Für die VTTQ-Technik und die VTIQ-Technik im linken Leberlappen zeigte sich keine signifikante Korrelation mit dem BMI (p = 0,7152; p = 0,1973). Demgegenüber konnte für den Linearschallkopf bei der Messung rechts in einer Tiefe von 15 mm eine positive Korrelation mit dem BMI festgestellt werden (r = 0,06658). Diese erwies sich jedoch als nicht signifikant (p = 0,3666). Im Allgemeinen zeigten sich die Korrelationen der beiden Schallköpfe mit dem BMI als nur sehr schwach [29].

Tabelle 8: Normwertkollektiv: Korrelation (r) zwischen den einzelnen Messtiefen (6C1-50mmR; 9L4-15mmR; 9L4-15mmR; 9L4-15mmL) im rechten (R) und linken (L) Leberlappen und dem Body-Mass-Index (BMI).

	BMI	
	r	p - Wert
6C1-50mmR	-0,02693	0,7152
9L4-15mmR	0,06658	0,3666
9L4-25mmR	-0,2991	**<0,0001**
9L4-15mmL	-0,09496	0,1973

6C1:Konvexschallkopf; 9L4:Linearschallkopf; r:Korrelationskoeffizient; Signifikanzniveau p ≤0,05

Streuung der Scherwellengeschwindigkeit in den BMI-Klassen

Die höchsten Quartilsdispersionskoeffizienten ergaben sich im rechten Leberlappen in 15 mm Tiefe. Nur in der BMI-Klasse < 20,00 kg/m^2 lagen die Werte der 6C1-Sonde (0,30 vgl. mit 0,27) und in der BMI-Klasse von 24,00 kg/m^2 bis 25,00 kg/m^2 die Werte der 9L4-Sonde (0,33 vgl. mit 0,26) im linken Leberlappen darüber. Die höchsten Werte wurden in den Gruppen 23,00 kg/m^2 bis 23,99 kg/m^2 und > 25,00 kg/m^2 mit 0,46 und 0,45 gemessen. In den BMI-Klassen 20,00 kg/m^2 bis 20,99 kg/m^2 und > 25,00 kg/m^2 zeigte die VTTQ-Technik die niedrigsten Quartilsdispersionskoeffizienten. Die kleinsten Werte ergaben sich in den Gruppen 20,00 kg/m^2 bis 20,99 kg/m^2; 23,00 kg/m^2 bis 23,99 kg/m^2 und 24,00 kg/m^2 bis 25,00 kg/m^2 mit 0,17; 0,18 sowie 0,19.

Die Quartilsdispersionskoeffizienten des Linearschallkopfes in einer Tiefe von 25 mm zeigten ab der BMI-Klasse 21,00 kg/m^2 bis 21,99 kg/m^2 einen annähernd parallelen

Verlauf zu den Koeffizienten des Konvexschallkopfes. Die Werte lagen jedoch stets über denen der 6C1-Sonde.

In der BMI-Klasse < 20,00 kg/m^2 hatte der IQR-Median-Quotient im linken Leberlappen die niedrigsten Werte. Bei Probanden mit einem BMI von 24,00 kg/m^2 bis 25,00 kg/m^2 jedoch die höchsten. In den übrigen BMI-Klassen zeigten die Quartilsdispersionskoeffizienten des linken Leberlappen teils höhere und teils niedrigere Werte als die Koeffizienten in einer Tiefe von 25 mm [29].

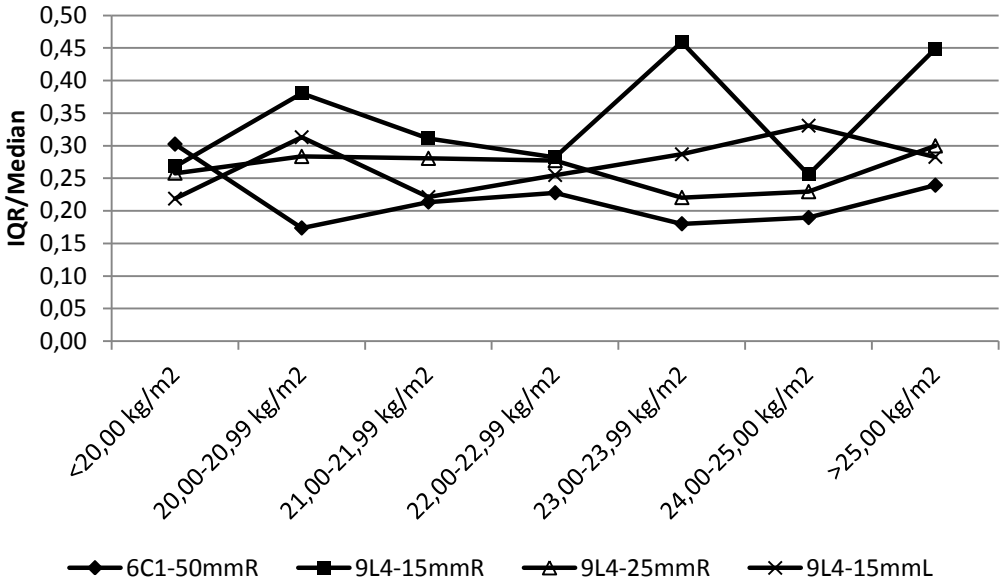


Abbildung 24: Normwertkollektiv: Quartilsdispersionskoeffizienten (IQR/Median) für die Messungen der Konvex (6C1)- und Linearsonde (9L4) im rechten (R) und linken (L) Leberlappen in Tiefen von 50 mm, 15 mm, und 25 mm in den BMI-Klassen.

3.1.5 Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Lebergröße

Die mittlere Lebergröße ± Standardabweichung betrug bei den Probanden 143,25 mm ± 14,07 mm. Der niedrigste Wert wurde mit 106,00 mm und der höchste Wert mit 177,00 mm gemessen. Bei den weiblichen Teilnehmerinnen maß die Leber im Durchschnitt 142,31 mm ± 14,75 mm (106,00 mm bis 172 mm). Für Männer wurden ein Mittelwert ± STD und eine Spannweite von 144,44 mm ± 13,17 mm und 116,00 mm bis 177,00 mm gemessen. Es gab zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede (p = 0,3055; s. Tabelle 2).

Die Größe der Leber wurde mit den Scherwellengeschwindigkeiten der beiden ARFI-Techniken korreliert. Sowohl für die VTTQ-Technik als auch für Die VTIQ-Technik im rechten Leberlappen ergaben sich positive Korrelationswerte (r = 0,15073; r = 0,09317, r = 0,18058). Hierbei waren die Werte für den Konvexschallkopf und für den Linearschallkopf in 25 mm Tiefe signifikant (p-Wert = 0,0400 und p-Wert = 0,0136). Für die Messung im linken Leberlappen ergab sich ein negativer Korrelationskoeffizient von –0,00687 mit einem p-Wert von 0,9259. Ähnlich der Korrelation der BMI-Klassen mit den Scherwellengeschwindigkeiten, fanden sich für die Lebergröße nur sehr schwache Korrelationen.

Tabelle 9: Normwertkollektiv: Korrelation (r) der Scherwellengeschwindigkeit in den einzelnen Tiefen (6C1-50mmR; 9L4-15mmR; 9L4-15mmR; 9L4-15mmL) im rechten (R) und linken (L) Leberlappen mit der Lebergröße.

	Lebergröße	
	r	p-Wert
6C1-50mmR	0,15073	**0,0400**
9L4-15mmR	0,09317	0,2059
9L4-25mmR	0,18058	**0,0136**
9L4-15mmL	-0,00687	0,9259

6C1:Konvexschallkopf; 9L4:Linearschallkopf; r:Korrelationskoeffizient; Signifikanzniveau p ≤0,05

3.1.6 Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Medikamenteneinnahme

Insgesamt nahmen 52 / 27,96 % der Probanden Medikamente ein. Den Großteil mit 49 Teilnehmern bzw. 94,2% bildeten die Frauen (47,12 % aller weiblichen Probanden). Unter den 52 Freiwilligen befanden sich nur drei Männer (3,66 %).

Von den 49 Probandinnen nahmen 41 (83,7 %) ein orales Kontrazeptivum ein. Je eine Teilnehmerin (2,0 %) nahm Tabletten zur Hormonsubstitution in den Wechseljahren und Vagantin-Dragees ein. Eine weitere Frau (2,0 %) verhütete mittels Spirale. Zwei Probandinnen (4,1 %) wendeten zum Zeitpunkt der Studie Eisenpräparate an und drei andere Teilnehmerinnen (6,1 %) hatte in der Vergangenheit L-Thyroxin eingenommen. Unter den Männern nahm je einer ein Eisenpräparat (33,3 %) und ein Antiallergikum zur Frühjahrszeit zu sich. Ein weiterer Mann (33,3 %) hatte in der Vergangenheit ein inhalatives Beta-2-Mimetikum angewendet.

Zwischen den einzelnen Gruppen der Medikamenteneinnahme gab es signifikante Unterschiede (p-Wert < 0,0001; vgl. Tabelle 2).

Einnahme von Medikamenten im Allgemeinen

Zur Beurteilung der Abhängigkeit der SWV von der Medikamenteneinnahme wurden die beiden Schallköpfe und die einzelnen Tiefen der Messungen zwischen den Gruppen Medikamenteneinnahme „ja“ und „nein“ verglichen. Für die 6C1-Sonde ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p-Wert = 0,0264). Der Vergleich der Medikamenteneinnahme für die 9L4-Sonde in einer Tiefe von 15 mm und 25 mm rechts sowie 15 mm links blieb ohne Signifikanz (p-Werte: 0,9697; 0,7260; 0,1048).

Tabelle 10: Normwertkollektiv: Scherwellengeschwindigkeit (m/s) in Abhängigkeit von der Medikamenteneinnahme für die einzelnen Messtiefen im rechten (R) und linken (L) Leberlappen.

	Mittelwert ± STD Median (Spannweite)			
	6C1-50mmR	**9L4-15mmR**	**9L4-25mmR**	**9L4-15mmL**
Medikamenteneinnahme				
nein (n=134)	1,28 ± 0,21 1,25 (0,95-1,97)	1,34 ± 0,31 1,26 (0,88-2,57)	1,20 ± 0,21 1,18 (0,72-1,83)	1,54 ± 0,31 1,52 (0,79-2,67)
ja (n=52)	1,21 ± 0,23 1,17 (1,00-1,92)	1,32 ± 0,30 1,29 (0,81-2,13)	1,22 ± 0,22 1,21 (0,64-1,69)	1,47 ± 0,25 1,49 (0,83-1,98)
p-Wert	**0,0264**	0,9697	0,7260	0,1048

6C1:Konvexschallkopf; 9L4:Linearschallkopf; n:Anzahl der Probanden; STD: Standardabweichung; Signifikanzniveau p ≤0,05

Der höchste Mittelwert ± STD und Median sowie der höchste gemessene Werte ergaben sich in der Gruppe ohne Medikamenteneinnahme im linken Leberlappen (1,54 m/s ± 0,31 m/s; 1,52 m/s und 2,67 m/s). In der Gruppe mit Medikamenteneinnahme befand sich der höchsten Mittelwert und Median ebenfalls auf der linken Seite (1,47 m/s und 1,49 m/s). Die höchste STD und der höchste Wert wurden dagegen im rechten Leberlappen in einer Tiefe von 15 mm gemessen (0,30 m/s und 2,13 m/s).

Die niedrigsten Standardabweichungen ergaben sich für die Gruppe mit Einnahme von Medikamenten sowie die Gruppe ohne Medikamente für die VTTQ-Technik und die 9L4-Sonde in 25 mm Tiefe. Die Probanden ohne Medikamente zeigten für die

6C1-Sonde und für 25 mm Tiefe eine STD von 0,21 m/s. Bei Medikamenteneinnahme wurde eine STD von 0,23 m/s für eine Tiefe von 5.0 cm gemessen und eine STD von 0,22 m/s für den Linearschallkopf.

Der Quartilsdispersionskoeffizient war in beiden Gruppen für die 9L5-Sonde in 15 mm Tiefe am größten („ja“: 0,37; „nein“: 0,33). Am niedrigsten zeigte er sich jeweils für den Konvexschallkopf („ja“: 0,20; „nein“: 0,23). In einer Tiefe von 25 mm zeigte er höhere Werte bei Medikamenteneinnahme („ja“: 0,28; „nein“: 0,26). Im linken Leberlappen verhielt es sich gegenteilig („ja“: 0,29; „nein“: 0,30).

Einnahme oraler Kontrazeptiva

41 (39,4 %) Frauen der Probandinnen mit Medikamenteneinnahme nahmen orale Kontrazeptiva zu sich. Keine Hormonpräparate zur Kontrazeption wurden von 63 Teilnehmerinnen (60,6 %) eingenommen. Es wurden für die beiden Schallköpfe und für die Tiefen die beiden Gruppen „Einnahme von Hormonpräparaten „ja“ und „nein“ verglichen. Für den Linearschallkopf ergaben sich im linken Leberlappen signifikant verschiedene Ergebnisse (p-Wert = 0,0461). Im rechten Leberlappen zeigten sich weder mit der VTTQ- noch mit der VTIQ-Technik signifikante Unterschiede [29].

Tabelle 11: Normwertkollektiv: Scherwellengeschwindigkeiten (m/s) der Konvex (6C1)- und Linearsonde (9L4) im rechten (R) und linken (L) Leberlappen in Tiefen von 50 mm, 15 mm und 25 mm bei Einnahme oraler Kontrazeptiva.

	Mittelwert ± STD Median (Spannweite)			
	6C1-5mmR	**9L4-15mmR**	**9L4-25mmR**	**9L4-15mmL**
Hormonpräparate				
nein (n=63)	1,24 ± 0,21 1,18 (0,95-1,81)	1,38 ± 0,30 1,40 (0,97-2,57)	1,23 ± 0,21 1,20 (0,80-1,73)	1,57 ± 0,32 1,54 (0,79-2,67)
ja (n=41)	1,20 ± 0,19 1,17 (0,97-1,84)	1,28 ± 0,30 1,26 (0,81-2,13)	1,24 ± 0,20 1,22 (0,64-1,64)	1,45 ± 0,25 1,47 (0,83-1,98)
p-Wert	0,6415	0,0990	0,8771	**0,0461**

6C1:Konvexschallkopf; 9L4:Linearschallkopf; n:Anzahl der Probanden; STD: Standardabweichung; Signifikanzniveau p≤0,05

Die höchsten Mittelwerte ± Standardabweichungen sowie maximalen Werte ergaben sich für beide Gruppen bei Messungen in 15 mm Tiefe im rechten und linken Leberlappen (1,38 m/s ± 0,30 m/s; 1,28 m/s ± 0,30 m/s; 1,57 m/s ± 0,32 m/s; 1,45 m/s ±

0,25 m/s sowie 2,57 m/s; 2,13 m/s; 2,67 m/s; 1,98 m/s) [29]. Für diese beiden Messpositionen zeigten sich ebenfalls höhere Quartilsdispersionskoeffizienten. Diese betrugen für die Messungen im rechten Leberlappen bei 15 mm in den Gruppen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva und ohne 0,36 und 0,33. Im linken Leberparenchym ergaben sich Koeffizienten von 0,28 und 0,29. Der niedrigsten Quartilsdispersionskoeffizienten wurde für die 6C1 Sonde erhalten (Gruppe „ja“: 0,17; „nein“: 0,26). Für den Linearschallkopf folgten in einer Tiefe von 25 mm ähnliche Koeffizienten wie für den Konvexschallkopf (Gruppe „ja“: 0,26; „nein“: 0,26).

3.1.7 Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Nüchternzeit

Es nahmen nur Probanden mit einer Nüchternperiode von mindestens drei Stunden an der Studie teil. Zur Beurteilung der Nüchternzeit auf die Scherwellengeschwindigkeit wurden drei annähernd gleich große Gruppen gebildet: Probanden mit einer Nüchternphase von 3,0 Stunden (n = 54; 29,0%), von 3,5 Stunden bis 7,0 Stunden (n = 66; 35,5%) und von ≥ 8,0 Stunden (n = 66; 35,5%).

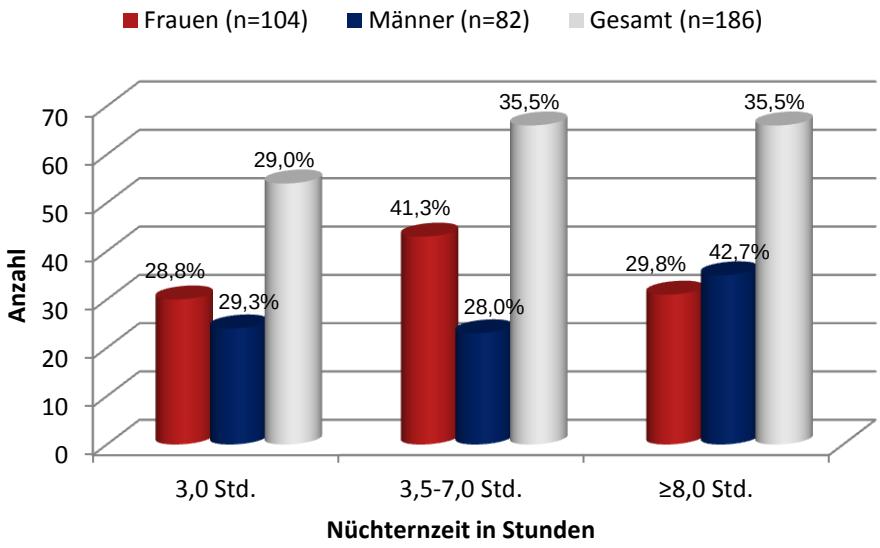


Abbildung 25: Normwertkollektiv: Verteilung der Probanden (Anzahl n) auf die Gruppen mit Nüchternzeiten von 3,0; 3,5-7,0 und ≥ 8,0 Stunden (Std.).

In der ersten Gruppe befanden sich 30 (28,8 %) Frauen und 24 (29,3 %) Männer. Jeweils 43 (41,3 %) und 31 (29.8 %) weibliche sowie 23 (28,0 %) und 35 (42,7 %)

männliche Teilnehmer waren vor der Untersuchung 3,5 bis 7,0 Stunden bzw. 8,0 oder mehr Stunden nüchtern.

In allen drei Gruppen ergaben sich weder für die VTTQ- und VTIQ-Technik noch für die einzelnen Tiefen im rechten und linken Leberlappen signifikante Unterschiede (p-Werte: 0,0665; 0,1603; 0,9511; 0,5788). Für Messungen im oberflächlichen rechten und linken Leberbereich konnten in allen drei Klassen höhere Mittelwerte ± STD und Mediane als für Messungen in tiefen Abschnitten des rechten Lappens mit dem Konvex- und Linearschallkopf bestimmt werden. Der höchste Wert wurde für eine Nüchternzeit von 3,5-7,0 Stunden mit 2,67 m/s in der linken Leber gemessen. Der niedrigste Wert wurde mit der 9L4-Sonde im rechten Leberlappen in einer Tiefe von 25 mm mit 0,64 m/s für eine Nüchternzeit von drei Stunden bestimmt. In einer Tiefe von 15 mm konnten für den rechten und linken Leberlappen vergleichbare Standardabweichungen festgestellt werden (3,0 Std.: 0,33 m/s vs. 0,33 m/s; 3,5-7,0 Std.: 0,28 m/s vs. 0,28 m/s; ≥ 8,0 Std.: 0,30 m/s vs. 0,27 m/s) [29].

Tabelle 12: Normwertkollektiv: p-Werte der Konvex (6C1)- und Linearsonde (9L4) im rechten (R) und linken (L) Leberlappen in Tiefen von 50 mm, 15 mm und 25 mm für verschiedene Nüchternzeiten.

	p-Werte			
	6C1-50mmR	**9L4-15mmR**	**9L4-25mmR**	**9L4-15mmL**
Nüchternzeit				
3 Std (n=54)				
3,5-7,0 Std (n=66)	0,0665	0,1603	0,9511	0,5788
≥ 8 Std (n=66)				

Std.: Stunden; Signifikanzniveau p≤0,05

Niedrigere und vergleichbare Werte für die Standardabweichung wurden sowohl mit der 6C1-Sonde, als auch mit der 9L4-Sonde in einer Tiefe von 25 mm erhoben (3,0 Std.: 0,23 m/s vs. 0,25 m/s; 3,5-7,0 Std.: 0,19 m/s vs. 0,20 m/s; ≥ 8,0 Std.: 0,19 m/s vs. 0,20 m/s) [29].

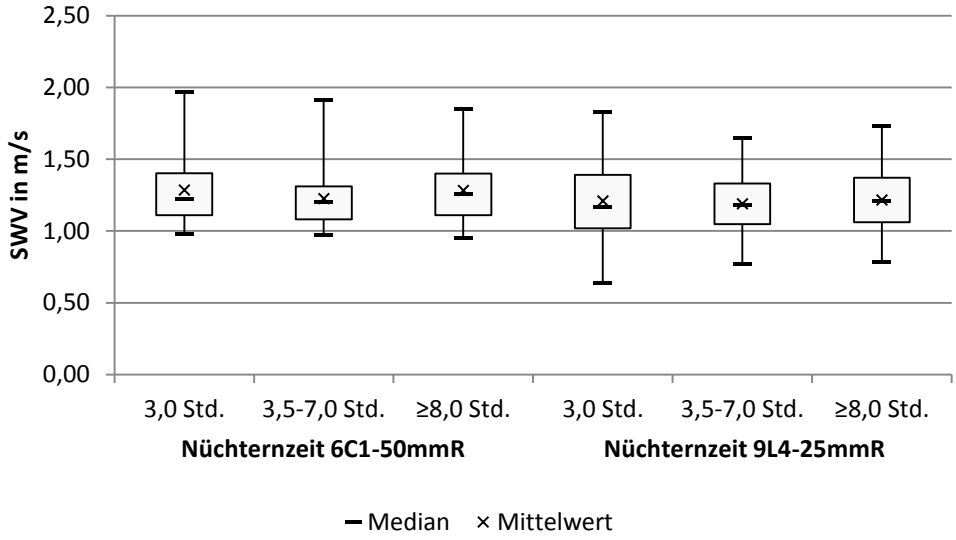


Abbildung 26: Normwertkollektiv: Box-Plot-Diagramm der Scherwellengeschwindigkeiten (SWV) der Konvex (6C1)- und Linearsonde (9L4) im rechten (R) Leberlappen in Tiefen von 50 mm und 25 mm für Nüchternzeiten von 3,0; 3,5-7,0 und ≥8,0 Stunden (Std.).

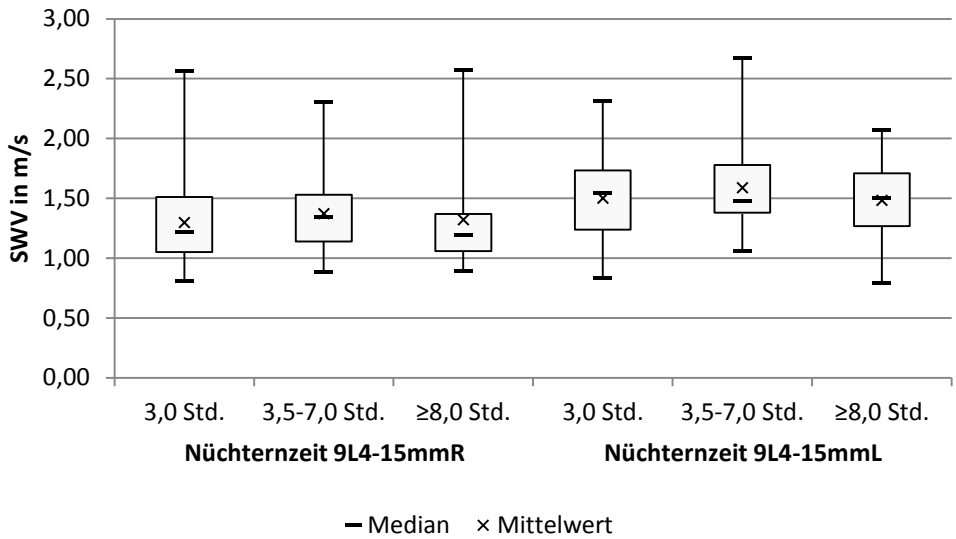


Abbildung 27: Normwertkollektiv: Box-Plot-Diagramm der Scherwellengeschwindigkeiten (SWV) der Linearsonde (9L4) im rechten (R) und linken (L) Leberlappen in einer Tiefe von 15 mm für Nüchternzeiten von 3,0; 3,5-7,0 und ≥8,0 Stunden (Std.).

In Abbildung 26 und Abbildung 27 sind Minimum, Maximum, Mittelwert, Median sowie erstes und drittes Quartil für die einzelnen Nüchterngruppen und Messtiefen als Box-Plot-Diagramme dargestellt.

In den einzelnen Nüchtern-Klassen wurden darüber hinaus die Interquartilenrange-Median-Quotienten für die beiden Sonden und verschiedenen Tiefen der Messungen berechnet. Die niedrigsten Werte ergaben sich in allen drei Gruppen für die VTTQ-Technik (3,0 Std.: 0,24; 3,5 bis 7,0 Std.: 0,19; ≥ 8,0 Std.: 0,23). Probanden mit einer Nüchternphase von 3,0 Std. und 3,5 bis 7,0 Std. erzielten die höchsten Werte im rechten Leberlappen mit der 9L4-Sonde in 15 mm Tiefe (0,38 und 0,29), wohingegen Teilnehmer in der Gruppe „≥ 8,0 Std." nüchtern die höchsten Werte im linken Leberparenchym zeigten (0,30). Gleiche Quartilsdispersionskoeffizienten ergaben sich für den Linearschallkopf in einer Tiefe von 25 mm rechts und in der linken Leber für die Gruppe „3,0 Std. nüchtern" (0,32) sowie in 25 mm und 15 mm Tiefe rechts für die Gruppe „≥ 8,0 Std nüchtern" (0,26), Niedrigere Werte wurden in der rechten Leber bei 25 mm für eine Nüchternzeit von 3,5 bis 7,0 Stunden gemessen (0,24 vs. 0,29 in 15 mm rechts und vs. 0,27 in 15 mm links).

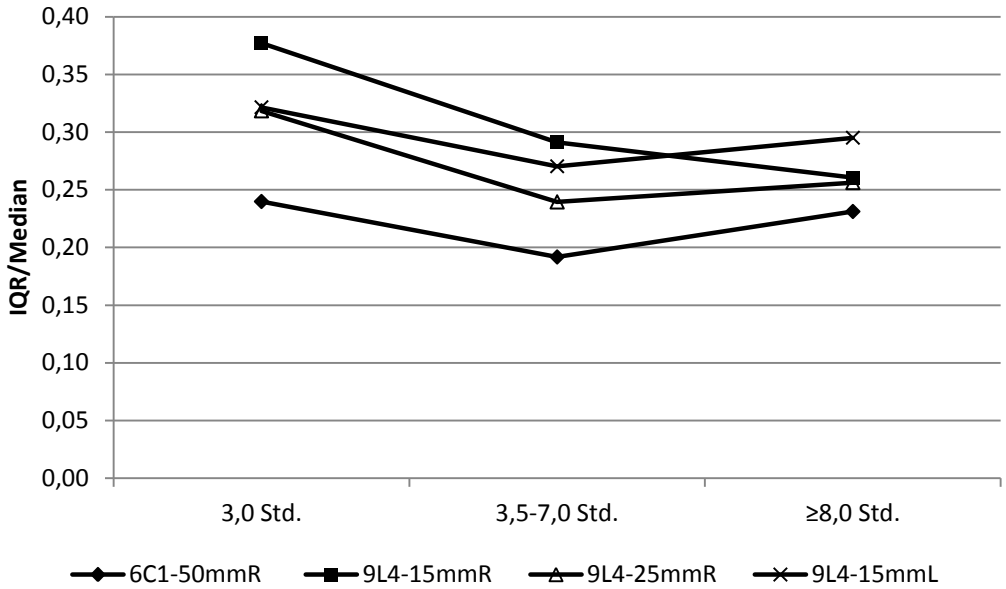


Abbildung 28: Normwertkollektiv: Quartilsdispersionskoeffizienten (IQR/Median) für die Messungen der Konvex- (6C1) und Linearsonde (9L4) im rechten (R) und linken (L) Leberlappen in Tiefen von 50 mm, 15 mm, und 25 mm in den Nüchternklassen.

3.1.8 Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Messtiefe bzw. des Schallkopfes

Im Normwertkollektiv (n = 186; 104 / 55,0% Frauen; 82 / 44,1 % Männer) wurden für die VTTQ- und VTIQ-Technik sowie für die einzelnen Messtiefen mit dem Linearschallkopf rechts und links die Mittelwerte mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall und STD sowie der Median mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Darüber hinaus wurden Minimum, Maximum, erstes und drittes Quartil bestimmt (Tabelle 13).

Tabelle 13: Normwertkollektiv: Berechnung der Mittelwerte, 95%-Konfidenzintervalle (KI), Median, Minimum (Min), Maximum (Max) und Standardabweichung (STD) der Scherwellengeschwindigkeiten (SWV) für die Konvex (6C1)- und Linearsonde (9L4) im rechten (R) und linken (L) Leberlappen in Tiefen von 50 mm, 15 mm und 25 mm.

	Mittelwert	95%-KI Mittelwert	STD	Median	95%-KI Median	Min-Max
6C1-50mmR	1,26	1,23-1,29	0,20	1,22	1,20-1,26	0,95-1,97
9L4-15mmR	1,33	1,29-1,37	0,30	1,27	1,23-1,37	0,81-2,57
9L4-25mmR	1,20	1,17-1,23	0,21	1,19	1,17-1,23	0,64-1,83
9L4-15mmL	1,52	1,48-1,57	0,30	1,51	1,48-1,57	0,79-2,67

KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; STD: Standardabweichung, SWV in m/s

Quelle: Galgenmueller et al.(World journal of gastroenterology 2015; 21: 8425–8432, S.8429; modifiziert), [29]

Lizenz: http://www.wjgnet.com/bpg/navdetail_72.htm

Messungen im oberflächlichen Parenchym nahe der Leberkapsel ergaben sowohl links als auch rechts höhere Mittelwerte ± STD und höheren Median als in den kapselfernen Regionen im rechten Leberlappen (1,33 m/s ± 0,30 m/s; 1,27 m/s rechts und 1,52 m/s ± 0,30 m/s; 1,51 m/s links). Ebenfalls die 95 %- Konfidenzintervalle für Mittelwert und Median zeigten kapselnah höhere Beträge als in der Tiefe, wobei im linken Leberlappen höhere Werte als im rechten gemessen wurden (95 %-KI Mittelwert: [1,29 m/s -1,37 m/s] rechts; [1,48 m/s – 1,57 m/s] links; 95 %-KI Median: [1,23 m/s -1,37 m/s] rechts; [1,48 m/s – 1,57 m/s] links). Das Maximum wurde in der linken Leber mit 2,67 m/s gemessen. Es folgt mit 2,57 m/s die Messung rechts in 15 mm Tiefe. In den kapselfernen Regionen wurde für die VTTQ-Technik ein Höchstwert von 1,97 m/s und für die VTIQ-Technik von 1,83 m/s bestimmt. In der Tiefe zeigte die Standardabweichung mit 0,20 m/s und 0,21 m/s im Vergleich zu 0,30 m/s an der

Oberfläche eine niedrigere Streuung. In der Tiefe wurden mit dem Linearschallkopf niedrigere Beträge für den Mittelwert, den Median und die 95 %-Konfidenzintervalle als für den Konvexschallkopf gefunden (1,20 m/s vs. 1,26 m/s; 1,19 m/s vs. 1,22 m/s, [1,17 m/s – 1,23 m/s] vs. [1,23 m/s – 1,29 m/s] und [1,17 m/s – 1,23 m/s] vs. [1,20 m/s – 1,26 m/s]) [29]. In Abbildung 29 sind die Werte für die VTTQ- und VTIQ-Technik als Box-Plot-Diagramme dargestellt.

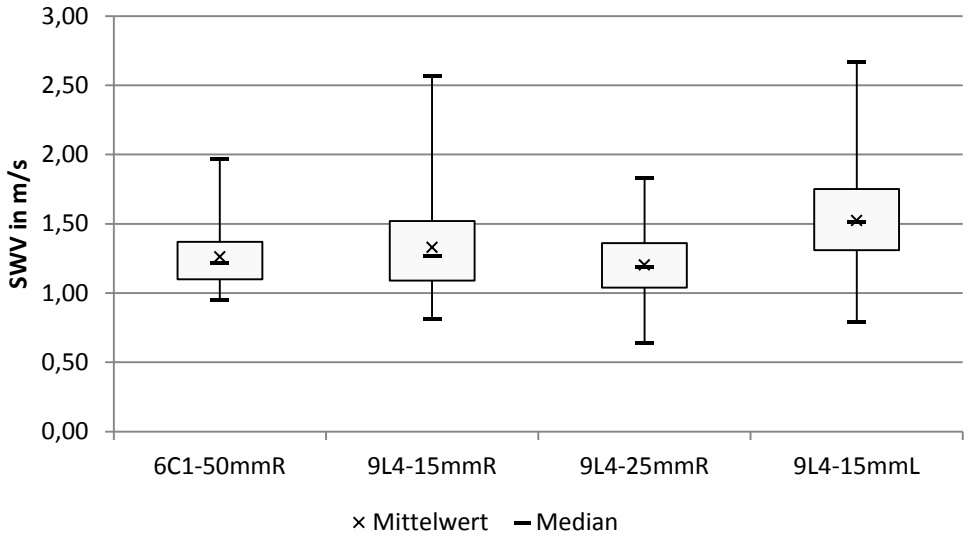


Abbildung 29: Normwertkollektiv: Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in Abhängigkeit von der Wahl der Schallsonde (6C1; 9L4) und der Messtiefe (50mm, 15mm, 25mm) im rechten (R) und linken (L) Leberlappen (Box-Plot).

In Studien von Horster et al. und Takahashi et al. wurden darüber hinaus die 5%- sowie 95%-Perzentilen bestimmt. Für die 6C1 – Sonde nahmen diese die Werte 0,96 m/s und 1,70 m/s an. Bei Messungen mit der Linearsonde in 15mm und 25 mm rechts sowie 15 mm links ergaben sich 5%-Perzentilen von 0,93 m/s; 0,79 m/s; 0,92 m/s und 95%-Perzentilen von 1,88 m/s; 1,63 m/s und 2,12 m/s. Unter Frauen wurden für die vier Positionen 6C1-50mmR, 9L4-15mmR; 9L4-25mmR und 9L4-15mmL folgende Werte für die 5%- / 95%-Perzentilen berechnet: 0,94 / 1,67 m/s; 0,91 / 1,89 m/s; 0,79 / 1,64 m/s und 0,93 / 2,11 m/s. Für männliche Probanden ergaben sich Werte von: 1,01 / 1,78 m/s; 0,93 / 1,86 m/s; 0,79 / 1,60 m/s und 0,98 / 2,13 m/s.

Signifikante Unterschiede für die Messtiefen der Linearsonde ergaben sich bei 15 mm rechts, 25 mm rechts und 15 mm links ($p < 0{,}0001$). Ebenfalls signifikant unter-

schieden sich die Messungen für den Konvexschallkopf verglichen mit der 9L4–Sonde bei 25 mm rechts und 15 mm links (p = 0,0067; p < 0,0001). Keine signifikante Abweichung zeigte sich im Vergleich der 6C1 – Sonde mit der Linearsonde bei 15 mm rechts (p = 0,0901) [29].

Tabelle 14: Normwertkollektiv: Berechnung der p-Werte in Abhängig von der Wahl der Schallsonde und der Messtiefe sowie Vergleich der Messungen im rechten (R) und linken (L) Leberlappen.

	6C1-50mmR	9L4-15mmR	9L4-25mmR
6C1-50mmR	-	-	-
9L4-15mmR	0,0901	-	-
9L4-25mmR	**0,0067**	**<0,0001**	-
9L4-15mmL	**0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**

6C1: Konvexschallkopf; 9L4: Linearschallkopf; Messtiefe: 50mm, 15mm oder 25 mm; Signifikanzniveau p≤0,05

Korrelation der SWV in verschiedenen Tiefen, in rechter und linker Leber und bei der Messung mit Konvex- sowie Linearschallkopf

Die Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit in verschiedenen Tiefen wurde durch den Vergleich der Messungen mit der 9L4-Sonde im rechten Leberlappen bei 15 mm und 25 mm berechnet. Um das Leberparenchym links mit demjenigen rechts zu korrelieren, wurden beidseits die Werte in 15 mm Tiefe herangezogen. Der Konvexschallkopf mit einer Messtiefe von 5,0 cm von Hautniveau wurde mit den Messungen des Linearschallkopfes in 15 mm und 25 mm Tiefe im rechten Leberlappen korreliert.

Die höchste Korrelation ergab sich für die 6C1-Sonde und die 9L4-Sonde in 25 mm Tiefe mit r = 0,28383 (p-Wert: < 0,0001). Gefolgt wird dieser Wert vom Vergleich zwischen rechten und linken Leberlappen (r = 0,27763; p-Wert: 0,0001). Für den Vergleich des Konvexschallkopfes mit der Linearsonde in 15 mm Tiefe rechts ergab sich eine geringere Korrelation als für die Tiefe von 25 mm (r = 0,24027, p-Wert: 0,0006). Die niedrigste Korrelation zeigten die beiden Tiefen von 15 mm und 25 mm im rechten Leberlappen bei der Messung mit der 9L4-Sonde (r = 0,19166; p-Wert: 0,0088).

Insgesamt zeigten sich bei allen Vergleichen nur schwache Korrelationswerte. Eine Korrelation auf hochsignifikantem Niveau wurde für den Konvexschallkopf und den Linearschallkopf bei 25 mm Tiefe sowie für den Vergleich von rechtem und linkem Leberlappen nachgewiesen [29].

Tabelle 15: Normwertkollektiv: Korrelation der Scherwellengeschwindigkeiten für verschiedenen Messtiefen, für Messungen im rechten und linken Leberlappen und der Virtual Touch Tissue Quantification (6C1) und Virtual Touch Imaging Quantification (9L4).

	9L4-Sonde 15mm rechts	
	r	p
9L4-Sonde *15mm links*	0,27763	**0,0001**

	9L4-Sonde 25mm rechts	
	r	p
9L4-Sonde *15mm rechts*	0,19166	**0,0088**

	6C1-Sonde	
	r	p
9L4-Sonde		
15mm rechts	0,24927	**0,0006**
25mm rechts	0,28383	**0,0001**

6C1:Konvexsonde; 9L4: Linearsonde; r: Korrelationskoeffizient; Signifikanzniveau p≤0,05

Quartilsdispersionskoeffizienten in Abhängigkeit von Messtiefe und Schallkopf

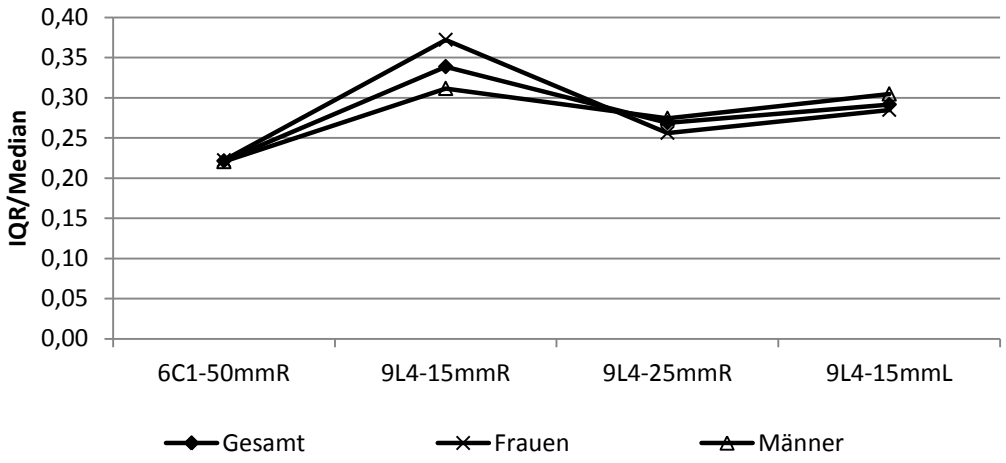


Abbildung 30: Normwertkollektiv: Quartilsdispersionskoeffizienten (IQR/Median) für das gesamte Normwertkollektiv, für Frauen und für Männer in Abhängigkeit von der Messtiefe (50mm, 15mm, 25mm) im rechten (R) und linken (L) Leberlappen und in Abhängigkeit von der Wahl der Sonde (6C1; 9L4).

Die niedrigsten Quartilsdispersionskoeffizienten wurden bei Messungen mit der VTTQ-Technik erhoben. Sowohl in der Gesamtgruppe von 186 Probanden, als auch bei Männern und Frauen betrug dieser 0,22. Ähnlich niedrige Werte konnten für den Linearschallkopf in einer Tiefe von 25 mm gemessen werden. Frauen lagen im Vergleich zur Gesamtgruppe und zu den Männern mit einem Wert von 0,26 vs. 0,27 nur

leicht niedriger. Die höchsten Werte ergaben sich bei der oberflächlichen Messung im rechten Leberlappen mit der 9L4-Sonde. Wobei Frauen mit 0,37 höhere Werte als Männer mit 0,31 zeigten. Der Gesamtwert lag bei 0,34 für diese Tiefe. Im linken Leberlappen zeigten hingegen männliche Probanden (0,30) höhere Werte als weibliche Teilnehmer (0,28). In der gesamten Gruppe betrug der Wert 0,29. Abbildung 30 stellt eine graphische Übersicht der einzelnen Werte für die verschiedenen Messpositionen dar.

3.2 Phantomstudie

3.2.1 Deskriptive Daten

Für den Durchlauf I der Leberphantommessung sind in Tabelle 16 sowohl für die 6C1-Sonde als auch für die 9L4-Sonde unabhängig von der Tiefe der Messung die Mittelwerte ± STD, Median sowie Minimum und Maximum der neun Untersucher und der Stativmessung dargestellt.

Tabelle 16: Phantomstudie: Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichungen (STD), Median, Minima (Min) und Maxima (Max) der Scherwellengeschwindigkeiten in m/s für die einzelnen Untersucher und die Stativmessung im Durchlauf I (D1) der Leberphantommessung.

	6C1_D1_L			9L4_D1_L		
Untersucher	Mittelwert ± STD	Median	Min-Max	Mittelwert ± STD	Median	Min-Max
Bor	1,76 ± 0,25	1,77	1,06 - 1,20	1,60 ± 0,29	1,61	1,00 - 2,29
Emr	2,06 ± 0,33	2,04	1,07 - 3,02	1,62 ± 0,30	1,61	1,00 - 2,31
Gal	2,22 ± 0,37	2,24	1,41 - 3,00	1,66 ± 0,28	1,64	1,15 - 2,38
Hei	1,56 ± 0,31	1,54	1,02 - 2,14	1,39 ± 0,31	1,38	0,69 - 2,19
Neu	2,42 ± 0,44	2,36	1,62 - 3,48	1,77 ± 0,32	1,75	1,25 - 2,45
Sch	1,98 ± 0,30	1,96	1,21 - 2,63	1,51 ± 0,30	1,50	1,02 - 2,12
Stu	1,81 ± 0,45	1,70	1,12 - 3,34	1,58 ± 0,32	1,56	0,96 - 2,92
Uhl	1,63 ± 0,29	1,62	0,94 - 2,34	1,45 ± 0,36	1,37	0,85 - 2,46
Wak	1,75 ± 0,28	1,74	1,15 - 2,50	1,45 ± 0,26	1,42	0,98 - 2,08
Stativ	1,97 ± 0,38	1,95	1,21 - 3,01	1,40 ± 0,29	1,35	0,91 - 2,00

L: Leber; Abkürzungen der Untersucher: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak; 6C1: Konvexsonde; 9L4: Linearsonde

Bei der Untersuchung wurde die ROI an verschiedenen Positionen im Phantom platziert. Mit dem Konvexschallkopf wurden Tiefen von 3,7 cm, 4,2 cm und 4,7 cm von Oberflächenniveau des Phantoms gewählt. Die „Q-Box“ bei Messungen mittels VTIQ befand sich direkt unter der Organoberfläche und die ROIs wurden in 10 mm, 15 mm, und 20 mm unter dem Leberrand positioniert.

Im Durchlauf II stellte der Untersucher die ROI während der VTTQ-Messung senkrecht zum Leberparenchym und direkt unter der Leberoberfläche ein. Im Verlauf wurde diese Position nicht mehr verändert. Die kleinstmögliche „Q-Box“ der VTIQ-Technik befand sich am höchsten Punkt des Leberphantoms. Je drei Messungen wurden im oberen und unteren Abschnitt der Box vorgenommen (2,5 mm und 7,5 mm von Organniveau). Die Ergebnisse für die neun Untersucher und die Stativ-Messung sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17: Phantomstudie: Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichungen (STD), Median, Minima (Min) und Maxima (Max) der Scherwellengeschwindigkeiten in m/s für die einzelnen Untersucher und die Stativmessung im Durchlauf II (D2) der Leberphantommessung.

	6C1_D2_L			9L4_D2_L		
Untersucher	Mittelwert ± STD	Median	Min-Max	Mittelwert ± STD	Median	Min-Max
Bor	1,76 ± 0,16	1,75	1,50 - 1,99	2,07 ± 0,42	1,95	1,56 - 2,91
Emr	2,16 ± 0,12	2,13	2,01 - 2,40	2,61 ± 0,84	2,04	1,82 - 3,94
Gal	2,12 ± 0,21	2,11	1,74 - 2,43	2,70 ± 0,65	2,52	1,89 - 4,05
Hei	1,59 ± 0,08	1,61	1,43 - 1,72	2,35 ± 0,69	2,13	1,60 - 3,59
Neu	2,61 ± 0,22	2,62	2,29 - 3,34	2,67 ± 0,47	2,70	2,11 - 3,19
Sch	1,90 ± 0,20	1,86	1,61 - 2,23	2,50 ± 0,65	2,44	1,72 - 3,50
Stu	1,75 ± 0,23	1,74	1,36 - 2,20	2,56 ± 0,66	2,45	1,75 - 3,55
Uhl	1,82 ± 0,16	1,80	1,53 - 2,07	2,14 ± 0,60	2,15	1,44 - 2,96
Wak	1,76 ± 0,14	1,80	1,46 - 1,96	2,37 ± 0,61	2,29	1,62 - 3,25
Stativ	1,89 ± 0,03	1,88	1,84 - 1,95	2,40 ± 0,66	2,28	1,70 - 3,89

L: Leber; Abkürzungen der Untersucher: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak; 6C1: Konvexsonde; 9L4: Linearsonde

Im Durchlauf I konnten für die Untersucher und die Stativmessung ähnliche Standardabweichungen nachgewiesen werden (0,25 bis 0,44 vs. 0,38 und 0,26 bis 0,32 vs. 0,29). Im Durchlauf II lagen die Standardabweichungen der Untersucher teils höher als bei Messungen mit dem Stativ (0,08 bis 0,23 vs. 0,03 und 0,42 bis 0,84 vs. 0,66). Für einige Untersucher ergaben sich auffällig höhere Mittel- sowie Medianwerte in Durchlauf I (2,06 m/s; 2,22 m/s; 2,42 m/s sowie 2,04 m/s, 2,24 m/s; 2,36 m/s) und in Durchlauf II (2,16 m/s; 2,12 m/s; 2,61 m/s sowie 2,13 m/s; 2,11 m/s; 2,61 m/s).

Im Durchlauf I zeigt sich eine leichte Tendenz zu höheren Werten bei den Untersuchern Emr, Gal und Neu. Bei Messungen im Durchlauf II nimmt diese Tendenz bei den genannten Untersuchern zu. Im Allgemeinen zeigte sich im Durchlauf II, in welchem an derselben Stelle im Phantom gemessen wurde, eine geringere Streuung der Werte. Das geringste Ausmaß wurde hierbei für Messungen mittels Stativ festgestellt.

Im Durchlauf II, in welchem oberflächlicher im Phantom gemessen wurde, kann eine Tendenz zu höheren Werten gezeigt werden. Ebenfalls die Spanne der Werte zeigt sich größer als in Durchlauf I.

Für die Messungen von Leber-, Muskel- und Ballphantom wurden die Variations- (Standardabweichung / Mittelwert) und die Quartilsdispersionskoeffizienten

((3.Quartile – 1. Quartile) / Median) für die neun Untersucher sowie die Stativmessung bestimmt (s. Tabelle 18 und Tabelle 19).

Tabelle 18: Phantomstudie: Variationskoeffizienten für die Durchläufe I (D1) und II (D2) im Leber (L)-, Muskel (M)- und Ballphantom für die neun Untersucher sowie die Stativmessung.

	Untersucher									
Messung	Bor	Emr	Gal	Hei	Neu	Sch	Stu	Uhl	Wak	Stativ
6C1_D1_L	0,14	0,16	0,17	0,20	0,18	0,15	0,25	0,18	0,18	0,19
9L4_D1_L	0,18	0,19	0,17	0,23	0,18	0,20	0,20	0,25	0,18	0,21
6C1_D2_L	0,09	0,06	0,10	0,05	0,08	0,10	0,13	0,09	0,08	0,02
9L4_D2_L	0,20	0,32	0,24	0,29	0,18	0,26	0,26	0,28	0,26	0,28
9L4_D1_M	0,19	0,14	0,18	0,19	0,14	0,19	0,14	0,17	0,15	0,18
6C1_D2_M	0,07	0,08	0,07	0,05	0,05	0,11	0,07	0,09	0,06	0,06
9L4_D2_M	0,18	0,18	0,15	0,17	0,21	0,18	0,20	0,19	0,21	0,18
9L4_D1_Bw	0,39	0,33	0,17	0,22	0,29	0,44	0,24	0,25	0,35	0,27
9L4_D1_Bh	0,46	0,32	0,28	0,21	0,25	0,30	0,38	0,41	0,34	0,18

6C1: Konvexsonde; 9L4: Linearsonde; Bw: Ball-weich; Bh: Ball-hart;Untersucher: Bor; Emr; Gal; Hei; Neu; Sch, Stu; Uhl; Wak

Tabelle 19: Phantomstudie: Quartilsdispersionskoeffizienten für die Durchläufe I (D1) und II (D2) im Leber (L)-, Muskel (M)- und Ballphantom für die neun Untersucher sowie die Stativmessung.

	Untersucher									
Messung	Bor	Emr	Gal	Hei	Neu	Sch	Stu	Uhl	Wak	Stativ
6C1_D1_L	0,19	0,16	0,25	0,36	0,29	0,15	0,40	0,17	0,22	0,23
9L4_D1_L	0,29	0,33	0,25	0,32	0,25	0,34	0,25	0,42	0,27	0,33
6C1_D2_L	0,11	0,08	0,16	0,07	0,06	0,14	0,18	0,11	0,09	0,04
9L4_D2_L	0,36	0,71	0,42	0,62	0,33	0,49	0,50	0,52	0,49	0,44
9L4_D1_M	0,30	0,11	0,12	0,37	0,15	0,19	0,22	0,25	0,25	0,17
6C1_D2_M	0,05	0,12	0,11	0,04	0,04	0,11	0,07	0,09	0,09	0,09
9L4_D2_M	0,14	0,21	0,19	0,24	0,16	0,28	0,23	0,23	0,35	0,29
9L4_D1_Bw	0,55	0,56	0,20	0,31	0,27	0,31	0,27	0,28	0,58	0,24
9L4_D1_Bh	0,73	0,44	0,24	0,23	0,26	0,30	0,49	0,62	0,54	0,14

6C1: Konvexsonde; 9L4: Linearsonde; Bw: Ball-weich; Bh: Ball-hart; Untersucher: Bor; Emr; Gal; Hei; Neu; Sch, Stu; Uhl; Wak

Die Werte der Koeffizienten zeigten für die beiden Durchläufe zwischen den neun Untersuchern und der Stativmessung ähnliche Beträge. Eine Diskrepanz zwischen einer Messung mittels Stativ und frei Hand konnte für die Phantome mit einem weichen und einem harten Ball gezeigt werden. Hierbei ergaben sich für die Untersucher im Mittel höhere Werte für den Quartilsdispersionskoeffizienten als für die Messung mit Stativ (0,20–0,58 vs. 0, 24 und 0,23–0,62 vs. 0,14).

3.2.2 Intra- und Interoperatorreliabilität in Durchlauf I und II

Für den Durchlauf I und II wurden separat die Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) berechnet. In Tabelle 20 sind für die neun Untersucher und die Stativmessung die Werte der ICCs und deren 95% Konfidenzintervalle für die beiden Durchgänge angegeben.

Tabelle 20: Phantomstudie: Intraoperatorreliabilität für die Durchgänge I und II

Untersucher	Durchgang I			Durchgang II		
	ICC	95% KI		ICC	95% KI	
		UG	OG		UG	OG
Bor	0,943	0,842	0,986	0,916	0,719	0,987
Emr	0,885	0,701	0,970	0,956	0,842	0,993
Gal	0,979	0,940	0,995	0,955	0,812	0,993
Hei	0,964	0,897	0,991	0,974	0,905	0,996
Neu	0,979	0,938	0,995	0,891	0,650	0,982
Sch	0,920	0,783	0,979	0,915	0,715	0,986
Stu	0,882	0,693	0,969	0,934	0,773	0,990
Uhl	0,857	0,638	0,962	0,957	0,847	0,993
Wak	0,860	0,643	0,963	0,951	0,826	0,992
Stativ	0,982	0,948	0,996	0,956	0,840	0,993

ICC: Intraklassenkorrelationskoeffizient; KI: Konfidenzintervall; UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

Darüber hinaus wurden für Durchgang I und II die ICCs mit ihren 95% Konfidenzintervallen über alle neun Untersucher zur Beurteilung der Interoperaterreliabilität bestimmt (s. Tabelle 21). Charakteristisch für Durchlauf I war hierbei die Veränderung der Messposition, wohingegen in Durchlauf II die ROI senkrecht zum Parenchym beibehalten wurde.

Tabelle 21: Phantomstudie: Interoperatorreliabilität für die Durchläufe I (D1) und II (D2) aller neun Untersucher

Untersucher	D1	95% KI		D2	95% KI	
	ICC	UG	OG	ICC	UG	OG
Bor - Wak	0,931	0,848	0,981	0,898	0,751	0,982

ICC: Intraklassenkorrelationskoeffizient; KI: Konfidenzintervall; UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

Auf die Interpretation der ICCs wurde bereits in Abschnitt 2.2.5 eingegangen. Werte < 0,40 zeigen eine schwache Reliabilität an, Werte von 0,40 bis 0,75 gelten als ausreichend bis gut und eine exzellente Reliabilität repräsentieren Werte > 0,75 [23].

Die ICCs der Intraoperatorreliabilität im ersten Durchgang zeigten Werte von 0,857 bis 0,979. Für die Stativmessung ergab sich ein ICC von 0,982. Unter Beibehaltung der Messposition im Durchgang II betrugen die ICCs der Untersucher 0,891 bis 0,974 und der ICC der Stativmessung 0,956. Alle Werte entsprechen einem exzellenten Ergebnis für den Intraklassenkorrelationskoeffizienten. Ebenfalls exzellente Werte wurden in beiden Durchgängen für die Interoperatorreliabilität der neun Untersucher erhalten (0,931 und 0,898).

Hieraus lässt sich schließen, dass die Messung in senkrechter Position ohne Veränderung der ROI nicht genauer wird als die Erhebung von Werten über das Gewebe verteilt. Darüber hinaus lässt sich die Messung durch Einspannen der Schallsonde in ein Stativ nicht verbessern.

3.2.3 Intra- und Interoperatorreliabilität in Abhängigkeit von der Schallsonde

Neben der Beurteilung der Intra- und Interoperatorreliabilität in Abhängigkeit von der Positionierung der ROI, wurden die ICCs für die beiden Schallsonden berechnet. Einen Überblick bietet Tabelle 22.

Tabelle 22: Phantomstudie: Intraoperatorreliabilität der einzelnen Untersucher für die Konvex (6C1)- und Linearsonde (9L4) mit den zugehörigen 95% Konfidenzintervallen.

Untersucher	6C1	95% KI		9L4	95% KI	
	ICC	UG	OG	ICC	UG	OG
Bor	0,952	0,808	0,994	0,924	0,779	0,979
Emr	0,991	0,960	0,999	0,876	0,695	0,964
Gal	0,962	0,825	0,996	0,976	0,931	0,993
Hei	0,989	0,889	0,999	0,958	0,886	0,988
Neu	0,946	0,781	0,994	0,969	0,914	0,991
Sch	0,938	0,757	0,993	0,910	0,770	0,974
Stu	0,969	0,863	0,996	0,869	0,679	0,962
Uhl	0,977	0,894	0,997	0,850	0,637	0,956
Wak	0,988	0,945	0,999	0,850	0,635	0,956
Stativ	0,970	0,846	0,997	0,976	0,933	0,993

ICC: Intraklassenkorrelationskoeffizient; KI: Konfidenzintervall; UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

Wie im vorherigen Abschnitt wurden zur Beurteilung der Abhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher die ICCs der Interoperatorreliabilität für beide Schallköpfe berechnet (s. Tabelle 23).

Tabelle 23: Phantomstudie: Interoperatorreliabilität für die Konvex (6C1)- und Linearsonde (9L4) mit den zugehörigen 95% Konfidenzintervallen für alle neun Untersucher.

Untersucher	6C1	95% KI		9L4	95% KI	
	ICC	UG	OG	ICC	UG	OG
Bor - Wak	0,860	0,667	0,985	0,923	0,839	0,977

ICC: Intraklassenkorrelationskoeffizient; KI: Konfidenzintervall; UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

Die ICCs der Intraoperatorreliabilität für die 6C1-Sonde betrugen für die Untersucher 0,938 bis 0,991. Diese unterschieden sich damit nicht von der Messung mittels Stativ (0,970). Die Linearsonde zeigte ICC-Werte von 0,850 bis 0,976 bei der freien Messung sowie 0,976 für die Stativmessung. Die Ergebnisse der Interoperatorreliabilität betrugen 0,860 und 0,923 für Konvex- und Linearschallkopf. Für beide Sonden und für alle Untersucher sowie die Messung mittels Stativ ergab sich eine exzellente Reliabilität.

4 Diskussion

In einigen Studien wurden bereits gesunde Probanden mit der VTTQ-Technik des Acuson S2000 an der Leber untersucht [5,7,19,27,30–32,38–40,43,48,60,66]. Eiler et al., Hanquinet et al. und Lee et al. wendeten die Technik bei gesunden Kindern an [20,36,45]. Mehrere Studien beschäftigten sich bereits mit der Anwendung der Acoustic Radiation Force–VTTQ–Technik zur Diagnose von fibrotischem Lebergewebe [22,27,47,55,67,68,73]. Kim et al. verglichen die Technik mit Leberfunktionstestverfahren bei Probanden, welche an chronischen Lebererkrankungen litten [43]. Colombo et al. führten einen Vergleich der ARFI-Bildgebung des Acuson S2000 mit der transienten Elastographie und der real-time tissue Elastographie durch [11]. Kircheis et al. verglichen die VTTQ-Technik mit dem FibroScan® bei Patienten mit fibrotischen Lebererkrankungen [44]. Darüber hinaus wurde bereits in Studien die Anwendbarkeit des Verfahrens bei fokalen Leberläsionen untersucht [9,37,41].

Die Virtual Touch Tissue Imaging Quanitfication–Technik fand in bisherigen Studien an gesundem Lebergewebe hingegen keine Anwendung. Golatta et al. untersuchten diese Methode erstmals an gesundem Brustgewebe bei 97 Probandinnen [33]. Ziel der Studie war die Untersuchung der Scherwellengeschwindigkeiten im Drüsen- und Fettgewebe der Brust. Es wurde ein signifikant höherer SWV-Wert für das Drüsengewebe im Vergleich zum umgebenden Fettgewebe festgestellt. Die vorliegenden Arbeit ermöglichte nach bisherigem Kenntnisstand erstmals gesundes Leberparenchym mit der VTIQ–Technik des Acuson S3000 zu untersuchen sowie mit der VTTQ-Technik zu vergleichen.

4.1 Normwertkollektiv

In das Normwertkollektiv wurden 186 der 323 Probanden eingeschlossen. Teilnehmen konnten Lebergesunde ohne anamnestisch bekannte, fokale oder diffuse Lebererkrankungen sowie unauffälliger Abdomensonographie. In anderen Studien zur Untersuchung der VTTQ-Technik wurden darüber hinaus Laborparameter erhoben [19,30,31,43,66]. Weder D'Onofrio et al. noch Galotti et al. spezifizierten welche Labordaten zur Beurteilung der Leber in ihren Arbeiten erhoben wurden. Goertz et al. analysierten die AST- und ALT-Parameter. Kim et al. sowie Son et al. untersuchten Organspender und erhoben somit die umfangreichsten Labordaten (AST, ALT, GGT, gesamtes Bilirubin, Blutfettwerte, Hb, INR, Thrombozytenzahl, Albumin). In der vor-

liegenden Arbeit wurde auf die Erhebung von Labordaten verzichtet. Eine ausführliche Anamnese mit Ausschluss von Probanden, welche regelmäßig hepatotoxische Medikamente einnahmen, Drogen bzw. übermäßig Alkohol konsumierten oder an chronischen Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, der Leber oder der Atmungsorgane litten, reduzierte die Wahrscheinlichkeit Probanden mit pathologischen Veränderungen in die Studie einzuschließen. Dieses Risiko minimierte sich noch weiter, da sich vor allem junge Teilnehmer untersuchen (Mittelwert ± STD: 31,05 ± 12,93 Jahre) ließen.

Nicht ausgeschlossen wurden Probandinnen mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Der Einfluss der Hormonpräparate wurde in einem Subkollektiv gesondert untersucht. In einer Studie von Goertz et al., 2012 wurden ebenfalls acht von siebzehn Probandinnen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva oder Levothyroxin-Substitution in die Untersuchungen eingeschlossen [32]. Die vorliegende Arbeit schloss hingegen Probanden mit diagnostizierter Hypothyreose aus der Studie aus. Es nahmen nur drei Teilnehmer mit ehemaliger Einnahme von Levothyroxin an der Untersuchung teil, wobei eine Hypothyreose zum Untersuchungszeitpunkt anamnestisch ausgeschlossen war.

Probanden mit einer Steatose des Leberparenchyms konnten ebenfalls nicht in die Normwerterhebung aufgenommen werden. Motosugi et al. fanden beim Vergleich von 111 lebergesunden Probanden mit 38 Teilnehmern, welche Fettablagerungen in der Leber aufwiesen, keinen Einfluss der Steatosis hepatis auf die ARFI-Elastographie [50]. Untersuchungen von Barry et al. an ex vivo Modellen zeigten jedoch mögliche Auswirkungen auf die Scherwellenausbreitung [3]. Um mögliche Einflussfaktoren durch Fettablagerungen zu vermeiden, wurden deshalb Probanden mit einer auffälligen Echogenität der Leber während der Ultraschalluntersuchung aus dem Normwertkollektiv ausgeschlossen.

Probanden mit einem BMI von ≥ 30 kg/m^2 nahmen ebenfalls nicht an der Datenerhebung teil. Eiler et al. schloss bei Untersuchungen an Kindern, Probanden mit Adipositas oder Kachexie von der Studie aus. Chang et al. untersuchte schlanke Teilnehmer, um eine Messung in 2,0 cm Tiefe zu garantieren [7]. Da in der vorliegenden Arbeit die VTIQ-Technik mittels einer Linearsonde erfolgte, musste mit dieser eine ausreichend gute Darstellung des Leberparenchyms garantiert werden. Eine erhöhte Vorlaufstrecke, durch vermehrtes subkutanes Gewebe, verminderte die Eindringtiefe

in das Parenchym und erhöhte das mögliche Risiko von Artefakten bei der Messung. Darüber hinaus mussten Teilnehmer aus dem Normwertkollektiv ausgeschlossen werden, bei denen eine Messung in 25 mm Tiefe mit der 9L4-Sonde nicht erfolgreich war. Aufgrund mangelnder Daten konnten diese Probanden nicht mit den Messungen der VTTQ-Technik verglichen werden.

In die Studie konnten nur Freiwillige mit einer Nüchternperiode von mindestens drei Stunden eingeschlossen werden. Bei Untersuchungen von Mederacke et al. mit der transienten Elastographie ergab sich unter 56 % der Teilnehmer eine Erhöhung der Lebersteifigkeit um mindestens 1 kPa nach Nahrungsaufnahme [49]. Goertz et al., 2012 untersuchten den Einfluss der Nahrungsaufnahme nach einer standardisierten Mahlzeit auf die Scherwellengeschwindigkeit bei Messungen mit dem Acuson S2000 [32]. Zwei Stunden nach der Mahlzeit wurden mittels Elastographie vergleichbare Werte zur Nüchternmessung erhoben. Da Goertz et al. eine standardisierte Kalorienaufnahme voraussetzten, wurden für das Normwertkollektiv Nüchternzeiten von mindestens drei Stunden vorausgesetzt.

4.2 Untersuchungsablauf

Für die Acoustic Radiation Force Elastographie existieren bislang keine standardisierten Untersuchungsprotokolle.

Lagerung der Probanden

Die Teilnehmer wurden in manchen Studien in Seitenlage untersucht [5,60]. Andere Untersucher bevorzugten die Lagerung der Patienten bzw. Probanden auf dem Rücken [39,48,67,68]. Karlas et al., Rizzo et al., Sporea et al. und Yoneda et al. ließen die Teilnehmer zusätzlich den rechten Arm abduzieren [42,62,67,73]. Goertz et al. untersuchte darüber hinaus die Lagerung der Probanden auf dem Rücken im Vergleich zu einer stehenden Untersuchungsposition [32]. Zwischen den Scherwellengeschwindigkeiten der beiden Haltungen wurden gute Korrelationen gefunden ($r = 0,56$; $p = 0,001$). Die Werte zeigten aber auch einen signifikanten Unterschied für die liegende Position mit einem Mittelwert ± STD von 1,05 m/s ± 0,10 m/s und einer Spanne von 0,88 m/s bis 1,24 m/s sowie für stehende Probanden 1,28 m/s ± 0,21 m/s und 0,98 m/s bis 1,88 m/s ($p<0,0001$). Zur Untersuchung des Normwertkollektivs mittels der VTTQ- und VTIQ-Technik wurde eine Position in Rückenlage mit einer Abduktion des rechten Armes hinter dem Kopf gewählt. Dies ermöglichte auch bei

engen Interkostalräumen eine Darstellung des Leberparenchyms von interkostal und die damit verbundene Erhebung der Scherwellengeschwindigkeiten.

Positionierung des Schallkopfes

Nur wenige Studien wählten für eine Beurteilung des rechten Leberlappens mit der VTTQ-Technik einen abdominalen bzw. subkostalen Zugang. Galotti et al. verglichen Messungen im linksseitigen Leberparenchym mit subkostalen Messungen in der rechten Leber bei 5,5 cm. Für die beiden Untersucher ergaben sich im rechten Leberlappen Mittelwerte von 1,50 m/s und 1,71 m/s [30]. Horster et al. verglichen in der rechten Leber Messungen in interkostaler und abdominaler Position. Zusätzlich wurden die 4C1-Sonde und 4V1-Sonde des Acuson S2000 beurteilt. Für den 4V1 – Schallkopf konnte abdominal eine signifikant höhere Varianz der SWV als bei interkostalen Messungen im rechten Parenchym gezeigt werden ($p = 0,0368$). Die 4C1-Sonde zeigte keinen derartigen Unterschied. Dennoch entschlossen sich die Autoren für weitere Vergleiche die interkostalen Messungen mit dem Konvexschallkopf heranzuziehen [38].

Ein Großteil bisheriger Untersuchungen der ARFI-Elastographie wählte angelehnt an die Untersuchung mit dem FibroScan® eine interkostale Untersuchungsposition im rechten Leberlappen. Darüber hinaus empfehlen die Leitlinien der EFSUMB zur Anwendung der Ultraschall - Elastographie eine interkostale Messposition [13]. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen Studien zu gewährleisten, wurde die rechte Leber ebenfalls von interkostal untersucht. Aufgrund der anatomischen Lage des linken Leberabschnittes musste ein subkostaler Zugang gewählt werden.

Wahl der Messtiefe

Mit dem Konvexschallkopf wurde eine Messtiefe von 5,0 cm ausgehend von Hautniveau gewählt. Dieser entsprach bei nicht adipösen Probanden annähernd die Messungen mit dem Linearschallkopf in einer Tiefe von 25 mm. Zum Vergleich des rechten und linken Leberparenchyms wurde in beiden Lappen eine Tiefe von 15 mm gewählt. Da sich das Gewebe im linken Leberabschnitt dünner darstellt als im rechten, mussten die Messpunkte oberflächlich gesetzt werden, um einen ausreichend dicken Saum an Lebergewebe zu garantieren. In vielen Studien erfolgten ausgehend vom Kapselniveau Messungen in einer Tiefe von 2,0 cm [27,32,38,48,50,66,73]. Wohin-

gegen oberflächliche Positionen von Bota et al. mit 1,0 bis 2,0 cm sowie Popescu et al. und Sporea et al. mit 1,0 cm gewählt wurden [5,60,67]. D'Onofrio et al. (5,5 cm), Galotti et al. (5,5 cm). Kaminuma et al. (3,5 cm und 5,5 cm) und Takahashi et al. (2,0-3,0 cm) nahmen Messungen vom Hautniveau ausgehend vor [19,30,40,68].

Anzahl der Messungen

Mit dem Konvexschallkopf wurden sechs Messungen in 5,0 cm über den rechten Leberlappen verteilt durchgeführt. Mit dem Linearschallkopf positionierte der Untersucher rechts je sechs Messpunkte in einer Tiefe von 15 mm und 25 mm sowie sechs Messpunkte im linken Leberlappen. Somit wurden mit der Linearsonde insgesamt 12 Werte im rechten Leberlappen und sechs Werte links für jeden Probanden erhoben. Bisher gibt es keine definierte Anzahl an Messungen, die für eine aussagekräftige Scherwellengeschwindigkeit nötig wäre. D'Onofrio et al. führten jeweils drei Messungen an vier verschiedenen Positionen durch [19]. Lee et al. wählten bei der Untersuchung von Kindern ebenfalls drei Messpunkte [45]. Wohingegen Hanquinet et al. und Takahashi et al. fünf Werte erhoben [36,68]. Eiler et al. führte bei Kindern und Jugendlichen durchschnittlich sechs Messungen in der Leber durch [20]. Goertz et al. sowie Toschima et al. bestimmten sieben Werte [31,32,69]. In einigen Studien wurden zehn Messungen durchgeführt [5,7,31,38–40,48,60,66]. Hierbei führte Goertz et al. die Messungen jedoch über das gesamte Organ verteilt durch. Jaffer et al., Kaminuma et al., Madhok et al. sowie Son et al. erhoben die Werte nur an einer Position. In der gesamten Leber wurden somit zehn Werte gemessen. Die vorliegende Arbeit erhob im gesamten Organ 24 Messwerte. Da mit der Leber die übrigen Organe des Abdomens untersucht wurden, stellte eine Anzahl von sechs Werten pro Messposition einen Kompromiss zwischen Dauer der Untersuchung und Berechnung der mittleren SWV dar.

Einfluss der Atmung

Goertz et al., Horster et al .und Kaminuma et al. untersuchten den Einfluss der Atmung bzw. des Valsalva-Manövers auf die SWV [32,38,40]. Weder Goertz et al. noch Horster et al. stellten bei gesunden Probanden eine Beeinflussung der Scherwellengeschwindigkeit durch das Valsalva-Manöver fest. Darüber hinaus fanden Goertz et al. keinen signifikanten Unterschied der SWV in tiefer Inspiration bzw. Exspiration im Vergleich zum Anhalten des Atem in mittlerer Atemlage ($p = 0,223$ und $p = 0,531$). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Kaminuma et al. Jedoch stellten Goertz et al. im

individuellen Fall Unterschiede der SWV von bis zu 0,3 m/s bei starken Schwankungen der Atmungsposition fest. Ebenfalls bestimmten Karlas et al. höhere SWV-Werte, wenn auch nicht signifikant, für die tiefe Inspiration [42]. Für die Messungen der Scherwellengeschwindigkeit mittels der VTTQ- und VTIQ-Technik wurde daher eine Untersuchung der Probanden mit einer Unterbrechung der Atmung in Atemmittellage gewählt.

4.3 Scherwellengeschwindigkeit und Geschlecht

In den oberflächlichen Leberbereichen zeigten sich die Messungen für weibliche und männliche Probanden unabhängig vom Geschlecht. Für Messungen in der Tiefe konnte jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen gezeigt werden. Bisherige Studien, welche die VTTQ-Technik bei gesunden Probanden anwendeten, konnten keine Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Teilnehmern feststellen. Goertz et al. untersuchten 2012 insgesamt 30 gesunde Probanden (17 Frauen, 13 Männer). Für Frauen betrug die mittlere SWV ± STD (Spannweite) 1,06 ± 0,11 m/s (0,9 m/s – 1,24 m/s), für Männer wurden Werte von 1,04 ± 0,10 m/s (0,88 m/s – 1,17 m/s) gemessen (p-Wert: 0,612) [32]. Horster et al. (68 Probanden: 32 weiblich, 36 männlich) und Kaminuma et al. (20 Probanden, 7 weiblich, 13 männlich) fanden bei ihren Analysen keinen statistischen Einfluss des Geschlechtes auf die SWV [38,40]. 82 Probanden (50 Frauen, 32 Männer) wurden von Popescu et al. untersucht. Bei Frauen ergab sich ein Mittelwert ± STD von 1,16 ± 0,21 m/s und bei Männer ein Wert von 1,14 ± 0,22 m/s (p= 0,67) [60]. Madhok et al. untersuchte mit 137 Teilnehmern (40 Frauen, 97 Männer) das größte Kollektiv [48]. Auch diese Untersuchung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern (1,199 ± 0,26 m/s bei Frauen vs. 1,195 ± 0,25 m/s bei Männern). Die beiden zuletzt genannten Studien, wendeten darüber hinaus die für die transiente Elastographie gebräuchliche Auswahl valider Messungen mit einer Erfolgsrate (SR = success rate) von > 60% und einem interquartile range (IQR) von < 30% an. Die Studie von Son et al. untersuchte im Vergleich zu den übrigen Kollektiven zwei annähernd gleich große Gruppe von weiblichen und männlichen Teilnehmern (50 Frauen und 58 Männer) [66]. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern (w: 1,08 ± 0,12 m/s vs. m: 1,05 ± 0,11 m/s) festgestellt werden, wobei die Autoren jedoch auf ein grenzwertiges Signifikanzniveau verwiesen (p = 0,085).

Unterschiede der vorliegenden Arbeit zu bisherigen Studien könnten sich daraus erklären, dass mit einer Teilnehmerzahl von 186 bisher das größte Kollektiv untersucht worden ist. Zwischen den beiden Geschlechtern ergaben sich verschiedene Werte für tiefe Messungen. Außer Son et al. mit einer Messtiefe von 2,0 bis 3,0 cm ausgehend vom Kapselniveau sowie Kaminuma et al. mit 3,5 cm bzw. 5,5 cm ausgehend vom Hautniveau untersuchten die übrigen Autoren die Leber in einer Tiefe von 1,0 bis 2,0 cm. Die vorliegenden Daten ergaben im rechten und linken Leberlappen für eine Tiefe von 15 mm ebenfalls keine signifikante Differenz zwischen Frauen und Männern ($p = 0{,}5425$ und $0{,}9532$). Studien, welche Untersuchungen mit dem FibroScan® an Gesunden evaluierten, fanden signifikante Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Probanden (Roulot et al.: 429 Probanden ($p = 0{,}0002$); Sirli et al.: 152 Probanden ($p < 0{,}0001$), Corpechot et al.: 71 Probanden ($p < 0{,}01$)). Hierbei wurden für Frauen niedrigere Werte als für Männer gemessen. Die vorliegende Untersuchung wies für die Messungen mit dem Konvexschallkopf ebenfalls niedrigere Werte bei weiblichen Teilnehmern auf ($1{,}22 \pm 0{,}20$ m/s vs. $1{,}31 \pm 0{,}20$ m/s; $p = 0{,}0001$). Wohingegen die VTIQ-Technik der Linearsonde für Frauen signifikant höhere Scherwellengeschwindigkeiten als für Männer zeigte ($1{,}23 \pm 0{,}21$ m/s vs. $1{,}17 \pm 0{,}21$ m/s; $p = 0{,}269$). Bisher existieren keine weiteren Untersuchungen mit der VTIQ-Technik an der Leber. Unterschiede der SWV zwischen den beiden Geschlechtern und zur VTTQ-Technik könnten sich durch die sich unterscheidenden physikalischen Eigenschaften des Linearschallkopfes ergeben. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass sich Frauen und Männer im Normwertkollektiv signifikant in ihrem BMI-Wert unterschieden ($p < 0{,}0001$) und dieser ebenfalls einen Einfluss auf Messungen mit dem Linearschallkopf ausübt (s. Abschnitt 3.1.4 und 4.5).

Im Vergleich zu anderen Normwertstudien zeigten sich ähnliche Standardabweichungen im tiefen Leberparenchym (6C1: 0,20 m/s; 9L4: 0,21m/s). Auch die Quartilsdispersionskoeffizienten lagen für beide Geschlechter unter 30% (Frauen: 0,22 und 0,26; Männer: 0,22 und 0,27). Messungen an der Oberfläche des Organs zeigten jedoch bei beiden Geschlechtern eine höhere Streuung der Werte, wobei die Quartilsdispersionskoeffizienten z.T. über 30 % betrugen. Eine Messung im tiefen Leberparenchym wäre bei beiden Geschlechtern somit empfehlenswerter.

4.4 Scherwellengeschwindigkeit und Alter

Bisherige Untersuchungen gesunder Probanden zeigten keinen Einfluss des Alters auf die Scherwellengeschwindigkeit [31,32,38,48,60,66]. Nur Jaffer et al. wiesen unterschiedliche und signifikante Korrelationen zwischen Alter und SWV in den beiden Lebersegmenten 5/6 sowie 7/8 nach [39]. Es wurden jedoch nur zehn Probanden untersucht und die Altersspanne beschränkte sich auf 27 bis 40 Jahre. Kollektive mit einer größeren Altersspanne fanden sich bei Son et al. (17 bis 63 Jahre), Madhok et al. (20 bis 70 Jahre) und Popescu et al. (20 bis 79 Jahre). Madhok et al. untersuchten insgesamt sechs Probanden und Popescu et al. zehn Probanden übe 50 Jahre. Die Altersspanne des Normwertkollektivs dieser Untersuchung erstreckte sich von 18 bis 82 Jahre, wobei 21 Probanden über 50 Jahre alt waren.

Entsprechend oben genannter Studien konnten für den Konvexschallkopf und den Linearschallkopf bei 25 mm rechts und 15 mm links keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Altersklassen nachgewiesen werden. Für die Messungen im tiefen Lebergewebe ergaben sich eine ähnliche Spanne an Mittelwerten und Standardabweichungen verglichen mit Madhok et al. und Popescu et al.: für die 6C1-Sonde Mittelwerte von 1,12 bis 1,28 m/s; STD: 0,18 bis 0,22 m/s; für die 9L4-Sonde Mittelwerte von 1,17 bis 1,22 m/s; STD: 0,19 bis 0,25 m/s; Madhok et al. Mittelwerte: 1,106 bis 1,262 m/s; STD: 0,23 bis 0,26 m/s; Popescue et al. Mittelwerte: 0,98 bis 1,21 m/s; STD: 0,20 bis 0,28 m/s. Nur für die Gruppe der 20 bis 30 Jährigen zeigten sich für die 6C1 – Sonde höhere Mittelwerte als in den Kollektiven von Madhok und Popescu: 1,28 m/s vs. 1,19 m/s vs. 1,15 m/s. Die Messungen im linken Leberlappen zeigten für alle Altersklassen höhere Mittelwerte und Standardabweichungen als die Messungen im rechten Parenchym: 1,48 bis 1,64 m/s und 0,27 bis 0,35 m/s [48,60]. Die Ursache kann in Einflüssen auf Messungen im linken Leberlappen durch Bewegung nahegelegener Organe (Herz, Aorta) liegen. Darüber hinaus wurde im linken Leberlappen durch eine geringere Dicke des Parenchyms die Messung zusätzlich erschwert. Diese Umstände können zu dem erhöhten Betrag und einer größeren Streuung der Messwerte führen.

Im rechten Leberlappen wurde bei der Messung in 15 mm Tiefe mit dem 9L4 – Schallkopf ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Altersklassen gefunden ($p = 0,0090$). Die Mittelwerte und Standardabweichungen variierten von 1,25 bis 1,55 m/s sowie 0,24 bis 0,44 m/s und lagen hiermit größtenteils höher als in an-

deren Studien. Madhok et al. sowie Popescue et al. setzten für die Validität der Werte in ihren Arbeiten eine Erfolgsrate von mehr als 60 % und eine IQR von weniger als 30 % voraus. Die Quartilsdispersionskoeffizienten betrugen jedoch in allen Altersklassen für die Messung bei 15 mm rechts über 30 % (Abbildung 18: 18 bis 23 Jahre: 0,31; 24 bis 29 Jahre 0,36; 30 bis 50 Jahre: 0,35; über 50 Jahre: 0,41). Eine ausreichende Validität der Werte ist somit für diese Positionierung des Schallkopfes nicht gegeben. Für die vorliegenden Daten kann also keine endgültige Aussage über den Einfluss des Alters im rechten Leberlappen in 15 mm Tiefe getroffen werden.

4.5 Scherwellengeschwindigkeit und BMI

Untersuchungen des Leberparenchyms mit der transienten Elastographie ergaben eine Beeinflussung der Messwerte der Lebersteifigkeit durch den BMI. Roulot et al. stellten eine Zunahme der Werte für Patienten mit einem BMI von über 30,00 kg/m^2 und eine verminderte Erfolgsrate fest [63]. Eine Meta-Analyse von Nierhoff et al. über Studien, welche die Effizienz des ARFI-Imaging bei Leberfibrose untersuchten, zeigte eine verminderte AUROC bei Patienten mit F ≥ 2, die einen erhöhten BMI hatten [51].

Bewertungen des Einflusses des Body-Mass-Index auf die VTTQ-Technik kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Son et al. und Goertz et al. fanden keine signifikante Beeinflussung der SWV durch den BMI [31,66]. Studien von Horster et al. sowie Jaffer et al. demonstrierten einen Einfluss des BMI und des Haut-Leber-Abstandes bzw. Kapsel-Box-Abstandes auf die Messungen [38,39]. Goertz et al. zeigte in einer Studie von 2012 eine signifikante Korrelation des BMI mit den Werten für den Konvexschallkopf ($r = -0,39$; $p = 0,031$), nicht jedoch für die Messungen mit der VTTQ–Technik durch die Linearsonde ($r = -0,20$; $p = 0,406$).

Für die vorliegenden Werte konnten bei Messungen mit dem Konvexschallkopf keine signifikante Korrelation der SWV mit dem BMI ($p = 0,7152$) und keine Unterschiede der SWV in den einzelnen BMI-Klassen ($p = 0,1166$) festgestellt werden. Die Studie schloss jedoch Probanden mit einem BMI von > 30,00 kg/m^2 aus dem Normwertkollektiv aus und nur 9,8 % der 186 Teilnehmer wiesen einen BMI von über 25,00 kg/m^2 auf. Für den Linearschallkopf konnten in beiden Leberlappen und in allen Tiefen ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen BMI-Klassen gezeigt werden ($p = 0,0160$; $p = 0,0019$; $p = 0,0173$). Die Messungen in 25 mm korrelierten darüber hin-

aus hochsignifikant mit dem BMI ($r = -0,29910$; $p < 0,0001$). In höheren BMI-Klassen ergab sich hierbei eine Tendenz zu niedrigeren Werten. Goertz et al. stellte bei Messungen mit der 9L4-Sonde (VTTQ) keine Korrelation mit dem BMI fest [32]. Der VTIQ - Technik liegt jedoch ein abweichendes Scherwellenverfahren zugrunde. Dem Untersucher war es möglich die ROIs in gleichem Abstand zur Leberkapsel zu setzen. Hierdurch wurde im Vergleich zu Messungen mit der VTTQ–Methode die ROI durch eine größere Vorlaufstrecke bei gleicher Tiefenanzeige nicht verschoben. Die 9L4-Sonde zeigte im Vergleich zum Konvexschallkopf eine begrenzte Eindringtiefe in das Lebergewebe. Fraglich ist, ob die VTIQ-Technik durch eine größere Vorlaufstrecke anfälliger für Artefakte wird und dies gegebenenfalls zu einer Unterschätzung der Scherwellengeschwindigkeit in Randzonen noch messbarer Regionen führt. Hierfür müssten zukünftig standardisierte Untersuchungen mit genauen Messungen des Haut-Leber-Abstandes durchgeführt werden. Einen weiteren Einflussfaktor auf die SWV kann der Grad der Leberverfettung darstellen. Die gesunden Probanden des Normwertkollektives zeigten sonomorphologisch keinen Anhalt für eine Verfettung des Leberparenchyms. Teilnehmer mit einem höheren BMI könnten ebenfalls einen höheren Fettgehalt im Gewebe aufweisen. Im Randbereich der Leber mit einem niedrigeren Anteil an fibrösem Material könnte dieser Umstand einen Einfluss auf die SWV mit einer Erniedrigung der Werte nach sich ziehen. Motosugi et al. untersuchten 38 gesunde Probanden mit einer sonographisch nachgewiesenen Fettleber im Vergleich zu 111 Probanden ohne Auffälligkeiten in der Ultraschalluntersuchung [50]. Bei einer Messung von 2,0 cm unterhalb der Leberkapsel konnten keine Unterschiede für die VTTQ - Technik nachgewiesen werden. Ebenfalls Kim et al. stellten keinen signifikanten Unterschied zwischen 133 gesunden Probanden und 95 Teilnehmern mit einem verfetteten Parenchym fest ($p < 0,05$). Die Autoren hoben hervor, dass für Probanden mit echogenem Lebergewebe niedrigere Scherwellengeschwindigkeiten gemessen wurden [43]. Barry et al. zeigten in Phantomstudien mit sogenannten „crawling waves“ jedoch Einflüsse der Lebersteatose auf die Scherwellengeschwindigkeit und die Abschwächung der Wellen [3]. Für die VTIQ–Technik sind bisher keine Untersuchungen zum Einfluss einer Steatosis hepatis auf die SWV durchgeführt worden. Zur Abklärung dieses Einflussfaktors sind weitere Studien notwendig.

In einer Tiefe von 15 mm im rechten Parenchym ergab sich im Gegensatz zu den anderen Positionen eine positive aber nicht signifikante Korrelation zwischen BMI

und SWV. Jaffer et al., welche Scherwellengeschwindigkeiten in den Lebersegmenten 5/6 und 7/8 untersuchten, erhielten ähnliche Ergebnisse. Die Autoren begründeten dies mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einen vermehrten Druck auf das Lebergewebe bei schlanken Probanden auszuüben [39].

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann gefolgert werden, dass die Anwendung der VTIQ –Technik mit dem Linearschallkopf vom BMI des Probanden abhängig sein kann. Zukünftige Untersuchungen müssen noch Aufschluss darüber geben, ob eine größere Vorlaufstrecke oder der Fettgehalt des Parenchyms Einfluss auf die SWV nehmen.

4.6 Scherwellengeschwindigkeit und Lebergröße

In bisherigen Studien wurde ein Einfluss der Lebergröße auf die Scherwellengeschwindigkeit nicht untersucht. Für anamnestisch gesunde Probanden ohne auffällige Ultraschalluntersuchung des Abdomens konnte eine positive Korrelation der SWV mit der Lebergröße für den Konvexschallkopf und den Linearschallkopf in einer Tiefe von 25 mm demonstriert werden ($r = 0{,}15073$; $p = 0{,}0400$; $r = 0{,}18058$; $p = 0{,}0136$). Einen Einflussfaktor für die höheren SWV bei größerer Leber kann der BMI darstellen. Probanden mit einer Leber > 155 mm zeigten im Mittel niedrigere BMI – Werte (21,8 kg/m^2 vs. 22,2 kg/m^2), so dass ggf. ein erhöhter Druck mit der Schallsonde auf die Leber ausgeübt wurde. Darüber hinaus kann eine Vergrößerung der Leber auf pathologische Prozesse hindeuten. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie waren anamnestisch gesunde Probanden ohne auffällige Ultraschalluntersuchung. Auf eine Beurteilung von Laborparametern wurde verzichtet. Bei einem Teil der Freiwilligen bestand somit die Möglichkeit, dass unerkannte Veränderungen im Leberparenchym vorgelegen haben, die zu einer Erhöhung der SWV führten. Abschließend ist anzumerken, dass die Scherwellengeschwindigkeit mit der Lebergröße nur eine sehr schwache Korrelation aufweist. Um differenzierte Aussagen über die Zusammenhänge treffen zu können, müssten bei Probanden eventuelle Umbauprozesse ausgeschlossen werden.

4.7 Scherwellengeschwindigkeit und Medikamenteneinnahme

Im linken Leberlappen wurden für Frauen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva ein signifikanter Unterschied zu Frauen ohne Einnahme von Hormonpräparaten gefunden

(p = 0,0461). Probandinnen, die Kontrazeptiva anwendeten, zeigten dabei niedrigere Mittelwerte ± STD und Medianwerte als die übrigen weiblichen Teilnehmer (1,45 ± 0,25 m/s vs. 1,57 ± 0,32 m/s; 1,45 m/s vs. 1,54 m/s). Caprechot et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss des Geschlechtes auf Messungen mit der transienten Elastographie [12]. Sie verwiesen auf einen fibrosuppressiven Effekt von Östrogenen auf das Lebergewebe in experimentellen Studien. Yasuda et al. demonstrierten im Tierexperiment einen protektiven Effekt weiblicher Geschlechtshormone auf die Bildung der extrazellulären Matrix in der Leber [72]. Inwiefern solche protektiven Effekte für den Menschen zutreffen ist allerdings noch unklar. Di Martino et al. erhoben bei 472 Frauen mit HCV–Infektion Daten zum Fortschreiten der Leberfibrose im Hinblick auf frühere Schwangerschaften, Menopause, orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie [18]. Eine höhere Progression und histologische Aktivität wurde unter postmenopausalen und nicht gebärenden Frauen festgestellt. Bei einer Hormonersatz Therapie glichen sich die Progressionsraten von postmenopausalen Frauen der Progression von prämenopausalen Teilnehmerinnen wieder an. Für orale Kontrazeptiva ergaben sich jedoch keine Effekte. Auch Horster et al. stellten bei Untersuchungen mit der VTTQ–Technik keinen Einfluss oraler Kontrazeptiva auf die SWV fest.

Signifikante Auswirkungen oraler Kontrazeptiva konnten nur für den linken Leberlappen nachgewiesen werden. Aufgrund der höheren Streuung der Werte in diesem Parenchymbereich wird für den klinischen Gebrauch der ARFI–Elastographie aber eine Messung in der rechten Leber empfohlen [69]. Eine Bewertung im klinischen Alltag ist somit nur eingeschränkt möglich. Darüber hinaus zeigten sich die Ergebnisse auf einem grenzwertigen Signifikanzniveau. Um eine exakte Beurteilung des Einflusses oraler Kontrazeptiva auf die Leber zu erhalten, müssten Daten zu Dauer der Einnahme, Anzahl der Geburten, Menopause und Einnahme weiterer Hormonpräparate erhoben werden.

Neben dem Einfluss oraler Kontrazeptiva wurde der Einfluss von Medikamenten auf die SWV im Allgemeinen untersucht. Insgesamt 52 Teilnehmer nahmen Medikamente ein. Unter diesen befanden sich die 41 Probandinnen mit oralen Kontrazeptiva und nur drei männliche Freiwillige. Ein signifikanter Unterschied ergab sich nur für Messungen mit dem Konvexschallkopf (p = 0,0264), wobei für Probanden mit Medikamenteneinnahme niedrigere Werte als für Teilnehmer ohne Medikamente gemessen

wurden (1,21 ± 0,21 m/s vs. 1,28 ± 0,21 m/s). Die Aussagekraft dieses Kollektivs ist allerdings stark eingeschränkt. Durch die ungleiche Verteilung von Männern und Frauen auf die beiden Gruppen ergibt sich ein Einfluss des Geschlechtes auf die Werte. Im Normwertkollektiv konnte für die 6C1-Sonde ein statistischer Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern nachgewiesen werden ($p = 0,0001$). Die SWV für Männer lag hierbei höher als für Frauen (1,31 ± 0,20 m/s vs. 1,22 ± 0,20 m/s). Der signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen Medikamenteneinnahme „ja“ bzw. „nein“ lässt sich somit durch die unausgewogene Verteilung der Geschlechter erklären.

4.8 Scherwellengeschwindigkeit und Nüchternzeit

Im Normwertkollektiv konnte weder für den Konvex- noch für den Linearschallkopf ein Einfluss des Betrages der Nüchternzeit auf die Scherwellengeschwindigkeit nachgewiesen werden. Untersuchungen zum Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Lebersteifigkeit wurden für die transiente Elastographie von Mederacke et al. an 56 HCV-infizierten Patienten und neunzehn Kontrollen durchgeführt. Die SWV wurden vor Nahrungsaufnahme, direkt nach Nahrungsaufnahme und nach 60 min gemessen. Darüber hinaus wurden die Patienten in Gruppen verschiedener Steifigkeitswerte eingeteilt. Unter Teilnehmern mit niedrigen und mittleren Werten der Lebersteifigkeit konnte ein signifikanter Anstieg der Werte gezeigt werden. Während Patienten mit Werten > 10 kPa keine signifikante Erhöhung aufwiesen. Eine Normalisierung der Werte wurde drei Stunden nach Nahrungsaufnahme festgestellt [49].

Kaminuma et al. stellten bei Untersuchungen mit der VTTQ–Technik des Acuson S2000 keine Unterschiede vor und nach der Nahrungsaufnahme fest. Messungen wurden morgens vor der Nahrungsaufnahme und nach dem Mittagessen interkostal in 3,5 cm und 5,5 cm ausgehend vom Hautniveau erhoben. Ein Zeitintervall zwischen Nahrungsaufnahme und Untersuchung wurde von den Autoren jedoch nicht angegeben [40]. Studien unter kontrollierten Bedingungen führten Goertz et al. und Popescu et al. durch [32,59]. Goertz et al. untersuchten achtzehn gesunde Probanden. Die Scherwellengeschwindigkeit wurde vor Nahrungsaufnahme (mindestens acht Stunden nüchtern) und 30, 60, 90 sowie 120 min nach einem standardisierten Frühstück, welches nach Geschlecht und Körpergewicht berechnet wurde, gemessen. Alle Probanden wiesen innerhalb der ersten Stunde einen Anstieg der SWV auf (nüchtern:

1,03 ± 10 m/s; 30 min: 1,12 ± 0,11 m/s; 60 min: 1,11 ± 12 m/s; 90 min: 1,06 ± 10 m/s; 120 min: 1,05 ± 12 m/s): die Autoren gaben eine intra-individuelle Schwankung der Werte von bis zu 0,3 m/s an, wodurch die Bewertung des Fibrosestadiums bei Untersuchungen mit der ARFI–Elastographie durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst werden kann. Popescu et al. untersuchten 73 gesunde Probanden, wovon sechzehn Teilnehmer eine Kontrollgruppe ohne Nahrungsaufnahme bildeten. Eine Stunde nach Nahrungsaufnahme konnte ein signifikanter Unterschied der Scherwellengeschwindigkeiten zwischen Studiengruppe und Kontrollgruppe festgestellt werden (1,51 ± 0,40 m/s vs. 1,27 ± 0,23; p = 0,003). Drei Stunden nach diesem Zeitpunkt wichen die Werte nicht signifikant voneinander ab (1,46 ± 0,51 vs. 1,27 ± 0,23; p = 0,06) [59]. Die Untersuchungen im Normwertkollektiv ergaben keine signifikanten Unterschiede der SWV in den drei Nüchtern - Gruppen. Im Vergleich zu Popescu et al. wurden im rechten Leberlappen niedrigere Mittelwerte ± STD bei Probanden mit einer Nüchternphase von drei Stunden gemessen (6C1-50mmR: 1,28 ± 0,23 m/s, 9L4-15mmR: 1,30 ± 0,33 m/s; 9L4-25mmR: 1,21 ± 0,25 m/s). Die Nahrungsaufnahme der Teilnehmer des Normwertkollektives erfolgte jedoch nicht standardisiert und konnte somit stark variieren.

Die Nahrungsaufnahme scheint die SWV vor allem in den ersten drei Stunden stark zu beeinflussen. Untersuchungen mittels ARFI–Elastographie sollten deshalb nach einer Nüchternperiode von mindestens drei Stunden durchgeführt werden.

4.9 Reliabilitätsmessung

In der vorliegenden Studie ergaben sich für die Intra- sowie Interoperatorreliabilität exzellente Werte. Eine Messung mittels ARFI-VTTQ und –VTIQ zeigte keine Abhängigkeit vom Untersucher. Eine Erhebung der Werte mittels Stativ konnte die Untersuchung nicht verbessern. Ebenfalls waren die Werte unabhängig von der Positionierung der ROI. Bei drei Untersuchern zeigte sich eine Tendenz zu höheren Werten. Dieser Umstand kann dadurch erklärt werden, dass das Phantom erst 90 bis 120 min bei Raumtemperatur nach Kühlung gelagert worden war. Hierdurch kann sich durch eine erhöhte Festigkeit des Gewebes eine höhere Scherwellengeschwindigkeit ergeben.

Ähnliche Ergebnisse erzielten Bota et al. bei der Untersuchung von 58 Patienten zur Beurteilung der Interoperatorreliabilität und von 33 Patienten für die Intraoperatorre-

liabilität [5]. Die Werte wurden von insgesamt fünf Untersuchern erhoben. Im ersten Fall hatte der ICC einen Wert von 0,90 (95% Konfidenzintervall: 0,80 bis 0,95), wohingegen im zweiten Fall ein ICC von 0,81 (95% Konfidenzintervall: 0,68 bis 0,88) berechnet wurde. Als wichtige Einflussfaktoren, die zu einem geringeren ICC-Wert führen, wurden in der Studie weibliches Geschlecht, BMI, Aszites und das Fehlen fibrotischer bzw. zirrhotischer Umbauprozesse angegeben. Eine weitere Studie an Kindern zeigte ebenfalls eine sehr gute Intraoperatorreliabilität (ICC= 0,77; 95% Konfidenzintervall: 0,69 bis 0,83) [36].

Limitationen der vorliegenden Untersuchung ergeben sich daraus, dass Phantome untersucht wurden. Inwieweit physiologische Bedingungen wie die Atmung, Herzbewegung und die Vorlaufstrecke die Werte beeinflussen, kann nicht gesagt werden. Eine Übertragung auf die Messungen in vivo ist somit nicht möglich. In der Phantommessung wurde darüber hinaus an der Oberfläche von Organen gemessen. Über die Reliabilität bei tiefgelegenen Strukturen kann ebenfalls keine Aussage getroffen werden.

4.10 Normwerte

Zur Untersuchung der VTTQ–Technik des Acuson S2000 wurden bereits einige Studien an gesunden Probanden durchgeführt. Einen Überblick über die Studienkollektive bietet Tabelle 24 im Anhang. Bota et al. untersuchten Patienten mit diagnostizierten Hepatopathien. Hauptziel der Studie war die Untersuchung der Reproduzierbarkeit der ARFI –Elastographie für den einzelnen Untersucher und zwischen den fünf Untersuchern, welche die Messungen durchführten. Hierbei wurden acht gesunde Probanden mit in die Studie aufgenommen [5]. Chang et al. beschäftigten sich mit Abhängigkeiten der Scherwellengeschwindigkeit von der Tiefe der Messung und der Wahl des Schallkopfes. Hierfür wurde eine Phantomstudie durchgeführt, welche parallel von einer Untersuchung an gesunden Probanden begleitet wurde [7]. Galotti et al. sowie Goertz et al. testeten mit der VTTQ – Technik mehrere Organe des Abdomens, wobei Goertz et al. zusätzlich Messungen an der Schilddrüse durchführte [30,31]. Insgesamt wurden bei 35 bzw. zwanzig Probanden in den beiden Fällen Scherwellengeschwindigkeiten an der Leber erhoben. Studien an komplett gesunden Kollektiven führten D'Onofrio et al., Goertz et al., Horster et al., Jaffer et al., Kaminuma et al., Madhok et al., Popescu et al. sowie Son et al. durch [19,32,38–

40,48,60,66]. Die umfangreichsten diagnostischen Testungen zum Ausschluss einer Lebererkrankung führten hierbei Son et al. durch, welche gesunde Probanden vor einer Organspende untersuchten. Madhok et al und Popescu et al. wendeten als erste Arbeiten die für die transiente Elastographie vorgeschriebene Erfolgsrate (SR) von > 60 % und einen IQR von < 30 % zur Erhebung valider Werte an. Friedreich-Rust sowie Takahashi et al. bestimmten Scherwellengeschwindigkeiten bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und analysierten gleichzeitig Kontrollkollektive gesunder freiwilliger Teilnehmer [27,68]. Hierbei verglichen Friedreich-Rust et al. zusätzlich die ARFI–Elastographie mit der Anwendung des FibroScans®. Toschima et al. untersuchten die VTTQ–Technik im rechtem und linkem Leberlappen an Patienten mit chronischen Hepatitiden bzw. hepatozellulärem Karzinom. Hierbei wurden als Kontrolle zu den verschiedenen Fibrosestadien vierundzwanzig gesunde Freiwillige in die Messungen eingeschlossen [69]. Weitere Untersuchungen an Erwachsenen führten Motosugi et al. durch [50]. Die Autoren verglichen gesunde Probanden mit Teilnehmern, welche eine Steatose des Parenchyms aufwiesen. Studien an Kindern wurden von Eiler, Lee und Hanquinet et al. durchgeführt [20,36,45]. Je nach Alter und Konstitution der Probanden führten Hanquinet und Lee et al. die Untersuchungen mit dem Konvex- oder Linearschallkopf aus. In Tabelle 24 des Anhangs ist darüber hinaus ersichtlich wie viele Untersucher die einzelnen Werte der Studien erhoben hatten, auf welche Weise die Probanden gelagert und wie viele Messungen pro Proband bzw. Messposition erhoben wurden.

Konvex- und Linearschallkopf

Im Normwertkollektiv wurde der Konvexschallkopf mit den Messungen des Linearschallkopfes in den Tiefen 15 mm und 25 mm des rechten Leberlappens korreliert. Für beide Tiefen ergab sich eine signifikante Korrelation, wobei sich diese bei 25 mm hochsignifikant darstellte ($p = 0,0006$ und $p < 0,0001$). Ein Nachteil der VTTQ–Technik, wie sie für den Konvexschallkopf angewendet wurde, besteht darin, dass die Tiefe der ROI nur ausgehend vom Hautniveau auf dem Ultraschallgerät abgelesen werden kann. Bei Anwendung der VTIQ–Technik war es dem Untersucher möglich die Q-Box direkt unter die Leberkapsel zu positionieren und von dieser Tiefenmessungen in die entstandene Farbkarte vor zu nehmen. Für den Vergleich der beiden Schallköpfe konnte somit für den Konvexschallkopf keine Tiefenangabe von Kapselniveau ausgehend bestimmt werden. Messungen, an einer Stichprobe von zwanzig Probanden, welche Bestandteil des Normwertkollektivs waren, haben ergeben, dass mit der 6C1-Sonde je nach Vorlaufstrecke bei den einzelnen Teilnehmern zwischen 24 mm und 40 mm betrugen. Hierdurch erklärt sich auch die hochsignifikante Korrelation für die tiefen Messungen im rechten Leberlappen mit der 9L4–Sonde.

Horster et al. verglichen die 4C1-Sonde mit der 4V1-Sonde des Acuson S 2000 und konnten zwischen den beiden Schallköpfen keine signifikanten Unterschiede feststellen [38]. Goertz et al. erhielten für Messungen mit der 4C1–Sonde Werte von 1,05 ± 0,10 m/s (Spanne: 0,88 bis 1,24 m/s). Mit dem Linearschallkopf (9L4) wurden mittels VTTQ Werte von 1,23 ± 0,19 m/s (Spanne: 0,88 bis 1,66) erhoben. Die Autoren stellten einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Sonden fest ($p = 0,0034$). Die Tiefe der Messung wurde mit einem Abstand von mind. 2,0 cm von der Kapsel angegeben. Die Autoren begründeten die Unterschiede zwischen den Schallköfpen durch die Verschiedenheit der Frequenzen und „pushing beams“ [32]. Da die Linearsonde eine niedrigere Eindringtiefe als der Konvexschallkopf besitzt, können sich jedoch auch Differenzen in der Tiefe der Messung ergeben haben, da mit dem Konvexschallkopf tiefere Leberabschnitte erreichbar sind als mit der Linearsonde. Hierdurch ergibt sich auch die Möglichkeit die Unterschiede der Werte zu Chang et al. zu erklären. Messungen bei gesunden Freiwilligen in einer Tiefe von 2,0 cm; 3,0 cm und 4,0 cm ergaben in dieser Studie bei 3,0 cm sowie 4,0 cm höhere Mittelwerte für den Konvexschallkopf als für die Linearsonde (1,20 m/s vs. 1,09 m/s; $p < 0,001$ sowie

1,10 m/s vs. 0,99 m/s; p = 0,002). Die Standardabweichungen zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede. Die Linearsonde wies dabei eine niedrigere Streuung als der Konvexschallkopf in einer Tiefe von 3,0 cm (0,108 vs. 0,164; p < 0,001) auf. Andersherum verhielt es sich in einer Tiefe von 4,0 cm (0,284 vs. 0,136; p < 0,001) [7]. Ähnliche Untersuchungen führten Potthoff et al. bei Patienten mit HCV-Infektion durch. Die Eindringtiefe mit der 4C1–Sonde wurden bis zu einer Tiefe von 7,0 cm und mit der 9L4–Sonde bis 4,0 cm variabel genutzt. Der Mindestabstand zur Leberkapsel musste jedoch in jeden Fall mindestens 1,0 cm betragen. Für den Konvexschallkopf wurden daraufhin Messungen in 3,0 cm; 4,0 cm; 5,0 cm und 6,0 cm sowie mit dem Linearschallkopf in 2,0 cm; 3,0 cm; 3,5 cm und 4,0 cm durchgeführt. In einem weiteren Kollektiv mit anderen chronischen Lebererkrankungen wurden zusätzlich Messungen mit der 4C1-Sonde in einer Tiefe von 1,0 cm und 2,0 cm vorgenommen. Für die beiden Schallköpfe ergab sich eine signifikante Korrelation (r = 0,70; p < 0,001). Patienten ohne signifikante Fibrose zeigten für beide Schallköpfe ähnliche Werte (4C1: 1,16 ± 0,28 m/s; 9L4: 1,16 ± 0,20 m/s). Wohingegen bei signifikanter Fibrose und Zirrhose eine signifikante Differenz zwischen den beiden Schallköpfen festgestellt wurde. Die Werte für die Linearsonde lagen dabei höher als für den Konvexschallkopf (p < 0,001) [61]. Im vorliegenden Normwertkollektiv ergaben sich, wie bei Chang et al., für die 6C1 – Sonde höhere Mittelwerte als bei Messungen mit der 9L4–Sonde in einer Tiefe von 25 mm (1,26 m/s vs. 1,20 m/s, p = 0,0067). Die Standardabweichungen zeigten für beide Schallköpfe jedoch ähnliche Werte (6C1: 0,20 m/s; 9L4: 0,21 m/s). Die Quartilsdispersionskoeffizienten zeigten für die Linearsonde mit 0,27 einen leicht höheren Wert als für die 6C1-Sonde mit 0,22. Beim Vergleich des Konvexschallkopfes mit der 9L4–Sonde in 15 mm Tiefe rechts lagen die Werte des Linearschallkopfes höher und zeigten eine weitaus größere Streuung (1,33 ± 0,30 m/s; p = 0,0901). Dies ist durch die Nähe der ROI zur Leberkapsel erklärbar, da diese durch einen höheren Anteil an fibrotischem Material zur Erhöhung der SWV führen kann. In der vorliegenden Arbeit wurden mit dem Konvexschallkopf keine Messungen in verschiedenen Tiefen durchgeführt. Eine Aussage über die Vergleichbarkeit der beiden Sonden ist somit nur für eine Tiefe von 5,0 cm ausgehend vom Hautniveau und 25 mm ausgehend vom Kapselniveau möglich. Chang et al. äußerten die Empfehlung mit dem Linearschallkopf in einer Tiefe von 2,0 – 3,0 cm und mit dem Konvexschallkopf in einer Tiefe von 4,0 – 5,0 cm zu messen [7]. Bei den Unter-

suchungen wurde dies für den Konvexschallkopf sowie für die Linearsonde in 25 mm Tiefe eingehalten.

Tiefe der Messung und Vergleich von rechtem und linkem Leberlappen

Wie im vorherigen Abschnitt erwähnt wurde sprachen Chang et al. bereits Empfehlungen für die Tiefe der Messung mit dem Konvex- sowie Linearschallkopf aus [7]. Für die VTIQ–Methode wurden im vorliegenden Normwertkollektiv signifikante Korrelationen bei Messungen in 15 mm und 25 mm im rechten Leberlappen sowie bei Messungen im rechten und linken Leberlappen gefunden ($p = 0,0088$; $p = 0,0001$). D'Onofrio et al. fanden signifikante Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Messungen im Kapselbereich der rechten Leber verglichen mit Messungen in einer Tiefe von 5,5 cm (1,90 m/s vs. 1,56 m/s; $p < 0,05$) [19]. Auch Kaminuma et al. stellten signifikant höhere Werte an der Leberoberfläche bei 3,5 cm ausgehend vom Hautniveau ausgehend verglichen mit einer Tiefe von 5,5 cm fest (1,56 ± 0,43 m/s vs. 1,17 ± 0,25 m/s; $p < 0,001$) [40]. Darüber hinaus konnten in der Studie von Chang et al. für alle gemessenen Tiefen im Phantommodell sowie bei der Untersuchung gesunder Probanden signifikante Unterschiede zwischen allen Tiefen bei beiden Schallköpfen nachgewiesen werden ($p < 0,001$) [7]. Potthoff et al. konnten bei Messungen an Leberkranken Patienten jedoch keine signifikanten Unterschiede für die Werte in Tiefen von 3,0 cm; 4,0 cm; 5,0 cm sowie 6,0 cm bei Anwendung des Konvexschallkopfes fest stellen. Signifikant abweichende Werte zeigten sich bei Messungen in 1,0 und 2,0 cm Tiefe ($p < 0,001$). Für die Linearsonde konnten für Messungen bei 4,0 cm signifikante Abweichungen von den Messungen in den übrigen Tiefen herausgearbeitet werden ($p = 0,003$ vgl. mit 3,5 cm; $p < 0,001$ vgl. mit 3,0 cm; $p = 0,009$ vgl. mit 2,0 cm) [61]. Verglichen mit obigen Studien wurden im vorliegenden Normwertkollektiv ebenfalls niedrigere Werte in tiefen Leberregionen gemessen (1,20 ± 0,21 m/s vs. 1,33 ± 0,30 m/s). Darüber hinaus konnte für die VTIQ–Technik ein signifikanter Unterschied zwischen den Tiefen festgestellt werden ($p < 0,0001$). Wichtige Einflussfaktoren auf unterschiedliche Messergebnisse bei Variation der Messtiefe stellen die Leberkapsel und die verschiedenen physikalischen Eigenschaften der Schallköpfe dar. Ein weiterer Faktor, welcher zur Beeinflussung der Werte im oberflächlichen Bereich führen kann, ist die erhöhte Gefahr mit der Sonde Druck auf das Gewebe nahe der Haut auszuüben. Hierdurch können sich vor allem im oberflächlichen Parenchym erhöhte Scherwellengeschwindigkeiten ergeben. Sporea et al. empfohlen beispiels-

weise für die transiente Elastographie Messungen 1,0 – 2,0 cm von der Kapsel entfernt vorzunehmen [67]. Für eine bevorzugte Messung in tiefen Regionen des rechten Leberlappens spricht auch die erhöhte Streuung der Werte im oberflächlichen Bereich (STD: 0,30 m/s vs. 0,21 m/s). Kaminuma et al. wiesen laut ihrer Studie zwar keinen Unterschied zwischen den Variationskoeffizienten oberflächlicher und tiefer Messungen nach (0,30 vs. 0,24) [40]. Im vorliegenden Normwertkollektiv zeigten die Quartilsdispersionskoeffizienten mit 0,34 in einer Tiefe von 15 mm jedoch höhere Werte als in einer Tiefe von 25 mm (0,27). Darüber hinaus sprachen Madhok et al. und Popescu et al. sowie die Hersteller in ihren Vorgaben zur Anwendung der transienten Elastographie als Empfehlung einen IQR von < 30 % für den Erhalt valider Werte aus [48,60]. Bei einer Tiefe von 15 mm konnten diesem Umstand im rechten Leberlappen jedoch nicht entsprochen werden.

Beim Vergleich der Messungen zwischen rechtem und linkem Leberparenchym wurden im linken Leberlappen signifikant höhere Werte als rechts gemessen ($p < 0,0001$). D'Onofrio et al. wiesen beim Vergleich von Messungen im tiefen rechten und linken Leberlappen ebenfalls einen signifikanten Unterschied nach (1,56 m/s vs. 1,86 m/s; $p < 0,05$) [19]. Auch Horster et al. konnten im linken Leberlappen höhere Werte als im rechten erheben (1,316 m/s vgl. mit 1,194 m/s). Die Differenz stellte sich jedoch als nicht signifikant heraus [38]. Toshima et al. wiesen bei Untersuchungen von Patienten mit einer diagnostizierten Leberfibrose und von vierundzwanzig gesunden Kontrollen in allen Gruppen höhere Werte für Messungen im linken Leberlappen nach. Die Unterschiede der Gesamtwerte in beiden Lappen zeigten sich statistisch signifikant ($1,61 \pm 0,51$ vs. $1,90 \pm 0,68$; $p < 0,001$). Darüber hinaus konnten signifikant verschiedene Standardabweichungen zwischen rechtem und linkem Parenchym nachgewiesen werden ($0,23 \pm 0,18$ vs. $0,30 \pm 0,17$; $p < 0,001$) [69]. Die vorliegenden Daten zeigten in einer Tiefe von 15 mm gleiche Standardabweichungen für den rechten und linken Leberlappen (0,30). Ein Unterschied in den Quartilsdispersionskoeffizienten konnte zusätzlich nachgewiesen werden (0,34 vs. 0,29). Die erhöhten Werte im linken Leberparenchym können durch die Nähe zu pulsierenden Organen wie das Herz und die Aorta bedingt sein. Einen weiteren Einflussfaktor bietet der Umstand, dass Probanden zur Darstellung des Parenchyms oft einatmen mussten, um eine korrekte Darstellung zu gewährleisten. Darüber hinaus wendete der Untersucher aufgrund des substernalen Zugangs oft einen vermehrten Druck auf das Le-

bergewebe aus, wodurch ebenfalls höhere Scherwellengeschwindigkeiten erzeugt werden können.

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass Messungen im rechten Lebergewebe zu bevorzugen sind. Toschima et al. war es möglich in ihrer Studie eine signifikant höhere AUROC im rechten Parenchym im Vergleich zum linken Leberlappen für die Diagnose einer Fibrose festzustellen [69]. Darüber hinaus sollten Werte mit Abstand zur Leberkapsel erhoben werden, um eine Erhöhung der Streuung zu vermeiden. Dabei werden laut aktueller Studienlage für die Linearsonde Tiefen von 2,0 bis 3,0 cm und für die Konvexsonde von 4,0 bis 5,0 cm vorgeschlagen [7,61].

Vergleich der Normwerte mit aktuellen Studien

Mittels der Virtual Touch Tissue Quantification Technik des Acuson S3000 wurden im Normwertkollektiv Werte in einer Tiefe von 5,0 cm vom Hautniveau ausgehend erhoben. Es konnten hierbei ein Mittelwert ± STD [95 % Konfidenzintervall] und ein Median [95 % Konfidenzintervall] von 1,26 ± 0,20 m/s [1,23 – 1,29 m/s] und 1,22 m/s [1,20 – 1,26 m/s] angegeben werden. Niedrigere Werte wurden in asiatischen Studien gemessen. Die niedrigsten Daten zeigten hierbei Kim, Takahashi, Son und Motosugi et al. (1,08 ± 0,15 m/s, 1,08 ± 0,13 m/s, 1,07 ± 0,11 m/s, 1,03 ± 0,12 m/s) [43,50,66,68]. Kim sowie Son et al. berechneten darüber hinaus 95 % - Konfidenzintervalle für den Mittelwert von [1,06 – 1,11] und [1,04 – 1,09]. Weitere Werte wurden von Chang, Kaminuma sowie Toshima et al. gemessen (1,11 ± 0,14 m/s, 1,17 ± 0,25 m/s, 1,15 m/s) [7,40,69]. Unterschiede zu den vorliegenden Daten können sich durch Diskrepanzen zwischen den Populationen erklären. Die asiatische Bevölkerung weißt im Vergleich zur europäischen beispielsweise andere BMI – Werte oder Prävalenz - Werte von Erkrankungen auf. In europäischen Studien wurden von Goertz et al., Friedrich-Rust et al. und Popescu et al. Werte von 1,13 m/s, 1,05 m/s und 1,15 m/s sowie in einer indischen Untersuchung von Madhok et al. von 1,20 m/s gemessen [27,32,48,60]. Die Daten der vorliegenden Normwertstudie lagen über diesen Werten (s. auch Tabelle 25 und 26 im Anhang).

Die vorliegende Arbeit untersuchte mit 186 Probanden das bisher größte Kollektiv an Gesunden. Die erhöhten Werte könnten somit durch individuell verschiedene Steifigkeiten des Lebergewebes in einer größeren Stichprobe zu Stande kommen. In vielen Studien wurde auch Probanden mit einer kleineren Altersspanne untersucht [7,19,32,38]. Das Alter zeigte zwar keinen signifikanten Einfluss auf die SWV. Bei der Auswahl älterer Studienteilnehmer könnte es aber dennoch zum Erhalt anderer Werte für die Scherwellengeschwindigkeiten kommen. Im Vergleich zu den beiden italienischen Studien von D'Onofrio und Galotti et al. lagen die ermittelten Werte niedriger als die dort erhobenen Daten [19,30]. D'Onofrio et al. zeigten darüber hinaus höhere Quartilsdispersionskoeffizienten (IQR/Median) und eine größere Spanne der 95 % Konfidenzintervalle von Mittelwert und Median (siehe Tabelle 26 des Anhangs). Horster et al. sowie Son et al. bestimmten für ihre Normwerte die 95 % - Perzentile (1,55 m/s; 1,25 m/s) und Son et al. zusätzlich die 5 % -Perzentile (0,85 m/s) [38,66]. Ähnliche Werte wie bei Horster et al. konnten hierfür im Normwertkollektiv erhoben werden (0,96 m/s; 1,70 m/s) [38].

Die Daten für das Normwertkollektiv wurden im rechten Leberlappen bei 5,0 cm ohne Berücksichtigung der einzelnen Lebersegmente gemessen. Untersuchungen von Jaffer et al. fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Segmenten 5 / 6 / 7 und 8. Nur für die subkostale Messung des Segmentes 3 konnte eine signifikante Differenz nachgewiesen werden [39]. Die vorliegende Studie beschränkte sich für die Messungen im rechten Leberlappen jedoch auf eine interkostale Positionierung der Schallsonde. Horster et al. berichteten darüber hinaus eine höhere Erfolgsrate für die interkostale Messung im Vergleich zu einer Messung in abdominaler Position (97,2 % vs. 93,9 %) [38].

Für die Virtual Touch Imaging Quantification fanden sich in einer Tiefe von 25 mm vergleichbare Mittelwerte ± STD (1,20 ± 0,21 m/s) zu bisherigen Studien [31,38,48,60]. Im oberflächlichen Bereich wurden jedoch höhere Werte gemessen (15mmR: 1,33 ± 0,30 m/s; 15mmL: 1,52 ± 0,30 m/s). Ebenfalls hohe Scherwellengeschwindigkeiten erhielten Chang et al. bei Messungen mit der Linearsonde in einer Tiefe von 2,0 cm (2,20 m/s ± 1,57 m/s), D'Onofrio mit der Konvexsonde für eine Position nahe der Leberkapsel (rechts: 1,90 ± 0,74 m/s; links: 1,84 m/s) und Kaminuma et al. bei Messungen in einer Tiefe von 3,5 cm (1,56 ± 0,43 m/s) [7,19,40]. Die 95 % Konfidenzintervalle zeigten für die tiefen Messungen vergleichbar enge Spannenwei-

ten wie die Messungen mit dem Konvexschallkopf. Eine höhere Schwankung der Werte konnten bei oberflächlichen Werten im rechten und linken Leberlappen beobachtet werden. Die Gründe hierfür liegen zum einen wahrscheinlich am Einfluss des fibrösen Gewebes der Leberkapsel und zum anderen an pulsierenden Strukturen in der direkten Umgebung sowie der Gefahr einen höheren Druck auf das Gewebe mit der Ultraschallsonde auszuüben. Bisher gibt es jedoch keine vergleichbaren Studien, welche die VTIQ–Technik des Acuson S3000 an der Leber angewendet haben. Weitere Untersuchungen an Studienpopulationen müssen demnach folgen.

Grgurevic et al. untersuchten 58 Studienteilnehmer mittels VTTQ–Technik zur Evaluation der ARFI–Elastographie für die Beurteilung einer Leberfibrose. Sie erhielten eine gute Korrelation der Werte für die Scherwellengeschwindigkeit mit den Leberbiopsien (Spearman $\rho = 0.766$; $\rho < 0.001$). Zur Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und Patienten mit einer Leberfibrose wurde ein Cut-off-Wert von 1,30 m/s (AUC: 0,96) angegeben [35]. Eine gepoolte Metaanalyse von Friedrich-Rust et al. untersuchte acht Studien mit einer Gesamtzahl von 518 Patienten. Zur Diagnose einer signifikanten Fibrose ($F \geq 2$) wurde ein Cut-off von 1,34 m/s (AUROC: 0,87) bestimmt. Eine schwere Fibrose ($F \geq 3$) bzw. eine Zirrhose ($F = 4$) können mit Cut-offs von 1,55 m/s (AUROC: 0,91) bzw. 1,80 m/s (0,93) diagnostiziert werden [26]. Das Normwertkollektiv lag mit den Konfidenzintervallen für tiefe Messpositionen unterhalb dieser Werte. Intervalle mit höheren Werten waren aber an der Oberfläche zu finden. Für die diagnostische Anwendung der VTTQ– und VTIQ–Technik sind Messungen mit einem Sicherheitsabstand zur Leberkapsel im rechten Leberlappen aufgrund der höheren Reliabilität der Werte empfehlenswert (vgl. D'Onofrio et al.).

4.11 Limitationen

Ein Nachteil der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu Untersuchungen von Popescu et al. sowie Madhok et al. ist, dass eine Erfolgsrate von > 60% und einem IQR von < 30 % zum Erhalt valider Daten nicht in die Auswahl der Werte einbezogen wurde [48,60]. Im Gegensatz zu Untersuchungen mit der transienten Elastographie wurden jedoch bisher vom Hersteller keine Vorgaben für eine standardisierte Anwendung der ARFI–Elastographie ausgesprochen. Eine weitere Schwäche der Untersuchung zeigt sich in dem Verzicht auf die Erhebung von Labordaten zum Ausschluss pathologischer Veränderungen im Lebergewebe. Hierdurch besteht ein möglicher Einschluss

von Probanden, welche veränderte Scherwellengeschwindigkeiten (SWV) zeigten. Fraglich ist jedoch inwiefern eine leichte Erhöhung der Laborparameter einen solchen Einfluss auf die SWV ausübt. Darüber hinaus wurde in einigen weiteren Untersuchungen an gesunden Teilnehmern ebenfalls auf die Erhebung von Laborparametern verzichtet [7,30,32,38–40,48,60].

Die Untersuchung der Probanden wurde von insgesamt neun Untersuchern durchgeführt, welche ein zweimonatiges Training für die ARFI–Elastographie absolvierten. An Hand von Phantomen erfolgte eine Validierung der Reliabilität der Messung. Eine Übertragung der Ergebnisse auf die in vivo erhobenen Daten ist somit nicht direkt möglich. Dennoch zeigten die Untersucher im Vergleich zur Stativmessung der Phatnome keine Unterschiede in den ICC-Werten, so dass von einer gesicherten Reliabilität der Messung ausgegangen werden kann.

4.12 Schlussfolgerung

In der ARFI – Studie betrugen die Mittelwerte ± STD, Median, Minimum und Maximum der Scherwellengeschwindigkeiten für die VTTQ- und VTIQ–Technik 1,26 ± 0,20 m/s, 1,22 m/s; 0,95 m/s, 1,97 m/s und 1,20 ± 0,21 m/s, 1,19 m/s; 0,64 m/s, 1,83 m/s. Die 95 % - Konfidenzintervalle für die durch VTTQ- / VTIQ–Technik ermittelten Mittelwerte und Medianwerte beliefen sich auf [1,23 – 1,29 m/s] / [1,17 – 1,23 m/s] und [1,20 – 1,26 m/s] / [1,17 – 1,23 m/s]. Da in manchen Studien niedrigere Werte und in anderen höhere Werte gemessen wurden, ist es fraglich ob Scherwellengeschwindigkeiten, welche in einer bestimmten Population erhoben wurden, auf andere Populationen übertragbar sind. Aufgrund einer erhöhten Streuung bei Messungen in Kapselnähe und im linken Leberlappen sollten sowohl die VTTQ- als auch die VTIQ–Technik in tieferen Bereichen der rechten Leber durchgeführt werden. In Studien wurden für die VTTQ-Technik bei Messungen mit dem Konvexschallkopf hierfür Tiefen von 4,0 – 5,0 cm festgelegt. Für die VTIQ–Technik ergaben sich in einer Tiefe von 25 mm von Kapselniveau ausgehend valide Werte.

Ein Einfluss des Geschlechts konnte sowohl für die VTTQ–als auch für die VTIQ–Technik im tiefen Leberparenchym gezeigt werden. Die Erarbeitung unterschiedlicher Cut-off Werte für Frauen und Männer kann sich somit als sinnvoll erweisen. Für die VTIQ–Methode konnte darüber hinaus eine Abhängigkeit vom BMI gezeigt werden.

Weitere Studien, welche den Einfluss der Vorlaufstrecke auf die Scherwellengeschwindigkeit untersuchen, sind somit nötig.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der Acoustic Radiation Force Imaging (ARFI) – Studie wurde erstmals die Virtual Touch Imaging Quantification Technik (VTIQ^{TM}) des Acuson S3000 in gesundem Lebergewebe angewendet und mit der Virtual Touch Tissue Quantification–Technik (VTTQ^{TM}) verglichen. Bisher gibt es nur eine Studie, welche diese Technik an Brustgewebe untersucht.

An der Untersuchung nahmen 186 von 323 (57,6 %) Probanden ohne bekannte Erkrankungen des gastrointestinal Traktes, des Herz-Kreislaufsystem, der Stoffwechselorgane und des Atmungsapparates teil. Voraussetzung zur Beteiligung bildete darüber hinaus eine unauffällige Ultraschalluntersuchung des Abdomens, Volljährigkeit, BMI < 30,00 kg/m^2, Nüchternzeit von mindestens drei Stunden und kein Alkohol- oder Medikamentenabusus. Das mittlere Alter und der mittlere Body Mass Index (BMI) des Kollektiv betrugen 31,05 ± 12,93 Jahre (Frauen: 31,94 ± 13,46 Jahre; Männer: 29,93 ± 12,22 Jahre; p = 0,6743) und 22,16 ± 2,14 kg/m^2 (Frauen: 21,52 ± 2,02 kg/m^2; Männer: 22,98 ± 2,01 kg/m^2; p < 0,0001).

Bisherige Studien fanden keinen Einfluss des Geschlechts, des Alters und oraler Kontrazeptiva auf die Scherwellengeschwindigkeit bei Anwendung der VTTQ–Technik. In Bezug auf den BMI gab es bislang widersprüchliche Ergebnisse.

Die vorliegende Studie konnte ebenfalls einen Einfluss des Alters auf die Scherwellengeschwindigkeit ausschließen. Das Geschlecht konnte jedoch als Einflussfaktor für Messungen in tiefen Regionen des rechten Lebergewebes für die VTTQ- und VTIQ–Technik identifiziert werden. Frauen zeigten hierbei niedrigere Werte bei Anwendung der VTTQ–Technik (1,22 ± 0,20 m/s vs. 1,31 ± 0,20 m/s; p = 0,0001), wohingegen für die VTIQ–Technik höhere Werte gemessen wurden (1,23 ± 0,21 m/s vs. 1,17 ± 0,21 m/s; p = 0,0269). Ein Einfluss oraler Kontrazeptiva konnte nur im linken Leberlappen gefunden werden. Dieser wies jedoch eine grenzwertige Signifikanz auf. Messungen mittels der VTTQ–Technik zeigten keine Abhängigkeit vom BMI des Probanden. Für die VTIQ–Technik konnte jedoch eine Auswirkung des BMI auf die Scherwellengeschwindigkeit (SWV) nachgewiesen werden. Die Einnahme von Medikamenten zeigte einen signifikanten Einfluss auf Messungen mit der 6C1-Sonde. Diese Wirkung kam jedoch aufgrund der ungleichen Verteilung männlicher und weiblicher Probanden auf die beiden Vergleichsgruppen zustande. Eine signifikante Kor-

relation der SWV mit der Lebergröße konnte sowohl für die VTTQ–als auch für die VTIQ–Technik nachgewiesen werden.

Die Mittelwerte ± Standardabweichungen, der Median sowie die Minima und Maxima betrugen für die VTTQ–Messung 1,26 ± 0,20 m/s, 1,22 m/s; 0,95 m/s und 1,97 m/s. Für die VTIQ–Messungen ergaben sich rechts in einer Tiefe von 15 mm und 25 mm Werte von 1,33 ± 0,30 m/s, 1,27 m/s; 0,81 m/s, 2,57 m/s und 1,20 ± 0,21 m/s, 1,19 m/s; 0,64 m/s, 1,83 m/s sowie im linken Leberlappen von 1,52 ± 0,30 m/s, 1,51 m/s; 0,79 m/s und 2,67 m/s. Die 95 % Konfidenzintervalle betrugen für die VTTQ- und VTIQ- Technik bei Messungen in tiefen Bereichen der rechten Leber [1,23 – 1,29 m/s] und [1,17 – 1,23 m/s]. Aufgrund der niedrigeren Streuung in tiefen Regionen der Leber wird eine Messung mit Abstand zur Leberkapsel für beide Techniken empfohlen.

Die Reliabilität der Messung durch die neun Untersucher wurde anhand einer Phantomstudie bestätigt. Sowohl für beide Schallköpfe als auch für die Intra- und Interoperatorreliabilität erfolgte der Nachweis exzellenter Intraclasskorrelationskoeffizienten (ICC). Zwischen Messungen der Untersucher und der Stativmessung konnten keine Unterschiede in den Werten der ICCs gezeigt werden.

Weitere Studien zur Untersuchung der VTIQ–Technik sind nötig, um Einflussfaktoren wie eine Verfettung des Leberparenchyms oder den Sonden-Leber-Abstand zu klären. Darüber hinaus ist die Anwendbarkeit der Technik zur Diagnose fibrotischer Leberprozessen zu validieren und weitere Untersuchungen sind zur Reproduzierbarkeit der Technik in vivo notwendig.

6 Literatur

1 *Arda K, Ciledag N, Aktas E, Aribas BK, Kose K*. Quantitative Assessment of Normal Soft-Tissue Elasticity Using Shear-Wave Ultrasound Elastography. American Journal of Roentgenology 2011; 197: 532–536

2 *Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas J, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klauser AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F*. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. Ultraschall Med 2013; 34: 169–184

3 *Barry CT, Mills B, Hah Z, Mooney RA, Ryan CK, Rubens DJ, Parker KJ*. Shear wave dispersion measures liver steatosis. Ultrasound Med Biol 2012; 38: 175–182

4 *Benson J, Fan L*. Tissue Strain Analytics - A Complete Ultrasound Solution for Elastography. Siemens Medical Solutions USA, Inc. 2012; 2012: 1–20

5 *Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M, Costachescu D*. Intra- and interoperator reproducibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography--preliminary results. Ultrasound Med Biol 2012; 38: 1103–1108

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

7 *Chang S, Kim M, Kim J, Lee M*. Variability of Shear Wave Velocity using Different Frequencies in Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography: A Phantom and Normal Liver Study. Ultraschall in Med 2013; 34: 260–265

8 *Chino K, Akagi R, Dohi M, Fukashiro S, Takahashi H, Aegerter CM*. Reliability and Validity of Quantifying Absolute Muscle Hardness Using Ultrasound Elastography. PLoS ONE 2012; 7: e45764

9 *Cho SH, Lee JY, Han JK, Choi BI*. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Evaluation of Focal Solid Hepatic Lesions: Preliminary Findings // Acoustic radiation force impulse elastography for the evaluation of focal solid hepatic lesions: preliminary findings. Ultrasound in Medicine & Biology 2010; 36: 202–208

10 *Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han K, Chon CY, Ahn SH, Kim SU, Fung J*. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. PLoS ONE 2012; 7: e44930

11 *Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A, Jamoletti C, Elia S, Mattiello M, Zabbialini D, Del Poggio P*. Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis. J. Gastroenterol. 2012; 47: 461–469

12 *Corpechot C, El Naggar A, Poupon R*. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? Hepatology 2006; 44: 513–514

13 *Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J, Gilja OH, Klauser AS, Sporea I, Calliada F, Cantisani V, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Fromageau J, Havre RF, Jenssen C, Ohlinger R, Săftoiu A, Schaefer F, Dietrich CF*. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. Ultraschall Med 2013; 34: 238–253

14 *Craxì A, Pawlotsky J, Wedemeyer H, Bjoro K, Flisiak R, Forns X, Mondelli M, Peck-Radosavljevic M, Rosenberg W, Sarrazin C*. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2011; 55: 245–264

15 *Crisan D, Radu C, Lupsor M, Sparchez Z, Grigorescu MD, Grigorescu M*. Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assessement in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients. Hepat Mon 2012; 12: 177–184
16 *Das D, Gupta M, Kaur H, Kalucha A*. Elastography: the next step. J Oral Sci 2011; 53: 137–141
17 *DeWall RJ, Varghese T, Madsen EL*. Shear Wave Velocity Imaging Using Transient Electrode Perturbation: Phantom and ex vivo Validation. IEEE Trans. Med. Imaging 2011; 30: 666–678
18 *Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, Moussalli J, Thabut D, Buffet C, Poynard T*. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. Hepatology 2004; 40: 1426–1433
19 *D'Onofrio M, Gallotti A, Mucelli RP*. Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: Measurement repeatability and normal values in the healthy liver. AJR Am J Roentgenol 2010; 195: 132–136
20 *Eiler J, Kleinholdermann U, Albers D, Dahms J, Hermann F, Behrens C, Luedemann M, Klingmueller V, Alzen GFP*. Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. Ultraschall Med 2012; 33: 474–479
21 *Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, Above E, Poma G, Di Gregorio M, Filice C*. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. European Journal of Radiology 2012; 81: 3102–3106
22 *Fierbinteanu-Braticevici C, Andronescu D, Usvat R, Cretoiu D, Baicus C, Marinoschi G*. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. World J. Gastroenterol. 2009; 15: 5525–5532
23 *Fleiss JL*. The design and analysis of clinical experiments. New York: Wiley; 1999
24 *Foucher J, Castéra L, Bernard P, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, Couzigou P, Lédinghen V de*. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 411–412
25 *Frey H*. Realtime-Elastographie. Der Radiologe 2003; 43: 850–855
26 *Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, Takahashi H, Yoneda M, Suda T, Zeuzem S, Herrmann E*. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. J. Viral Hepat. 2012; 19: e212-9
27 *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; 252: 595–604
28 *Frulio N, Trillaud H*. Ultrasound elastography in liver. Diagn Interv Imaging 2013; 94: 515–534
29 *Galgenmueller S, Jaeger H, Kratzer W, Schmidt SA, Oeztuerk S, Haenle MM, Mason RA, Graeter T*. Parameters affecting different acoustic radiation force impulse applications in the diagnosis of fibrotic liver changes. World journal of gastroenterology 2015; 21: 8425–8432

30 *Gallotti A, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R*. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) technique in ultrasound with Virtual Touch tissue quantification of the upper abdomen. Radiol Med 2010; 115: 889–897
31 *Goertz RS, Amann K, Heide R, Bernatik T, Neurath MF, Strobel D*. An abdominal and thyroid status with Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry--a feasibility study: Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry of human organs. Eur J Radiol 2011; 80: e226-30
32 *Goertz RS, Egger C, Neurath MF, Strobel D*. Impact of food intake, ultrasound transducer, breathing maneuvers and body position on acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry of the liver. Ultraschall Med 2012; 33: 380–385
33 *Golatta M, Schweitzer-Martin M, Harcos A, Schott S, Junkermann H, Rauch G, Sohn C, Heil J*. Normal breast tissue stiffness measured by a new ultrasound technique: virtual touch tissue imaging quantification (VTIQ). Eur J Radiol 2013; 82: e676-9
34 *Greenleaf JF, Fatemi M, Insana M*. Selected methods for imaging elastic properties of biological tissues. Annu Rev Biomed Eng 2003; 5: 57–78
35 *Grgurevic I, Cikara I, Horvat J, Lukic IK, Heinzl R, Banic M, Kujundzic M, Brkljacic B*. Noninvasive assessment of liver fibrosis with acoustic radiation force impulse imaging: increased liver and splenic stiffness in patients with liver fibrosis and cirrhosis. Ultraschall Med 2011; 32: 160–166
36 *Hanquinet S, Courvoisier D, Kanavaki A, Dhouib A, Anooshiravani M*. Acoustic radiation force impulse imaging-normal values of liver stiffness in healthy children. Pediatr Radiol 2012
37 *Heide R, Strobel D, Bernatik T, Goertz RS*. Characterization of focal liver lesions (FLL) with acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry. Ultraschall Med 2010; 31: 405–409
38 *Horster S, Mandel P, Zachoval R, Clevert DA*. Comparing acoustic radiation force impulse imaging to transient elastography to assess liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2010; 46: 159–168
39 *Jaffer OS, Lung, P F C, Bosanac D, Patel VM, Ryan SM, Heneghan MA, Quaglia A, Sidhu PS*. Acoustic radiation force impulse quantification: repeatability of measurements in selected liver segments and influence of age, body mass index and liver capsule-to-box distance. Br J Radiol 2012; 85: e858-63
40 *Kaminuma C, Tsushima Y, Matsumoto N, Kurabayashi T, Taketomi-Takahashi A, Endo K*. Reliable measurement procedure of virtual touch tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging. J Ultrasound Med 2011; 30: 745–751
41 *Kapoor A, Kapoor A, Mahajan G, Sidhu BS, Lakhanpal VP*. Real-time elastography in differentiating metastatic from nonmetastatic liver nodules. Ultrasound Med Biol 2011; 37: 207–213
42 *Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, Wittekind C, Neuschulz M, Mössner J, Berg T, Tröltzsch M, Keim V*. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for noninvasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. Scand. J. Gastroenterol. 2011; 46: 1458–1467
43 *Kim JE, Lee JY, Kim YJ, Yoon JH, Kim SH, Lee JM, Han JK, Choi BI*. Acoustic radiation force impulse elastography for chronic liver disease: comparison with ultra-

sound-based scores of experienced radiologists, Child-Pugh scores and liver function tests. Ultrasound Med Biol 2010; 36: 1637–1643
44 *Kircheis G*. Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for determination of liver stiffness using transient elastography as a reference. WJG 2012; 18: 1077
45 *Lee M, Kim M, Han KH, Yoon CS*. Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging. Eur J Radiol 2013; 82: e290-4
46 *Lorenzen J, Sinkus R, Adam G*. Elastographie: Quantitative Bildgebung [nl]der elastischen Gewebeeigenschaften. Rofo 2003; 175: 623–630
47 *Lupsor Platon M, Stefanescu H, Feier D, Maniu A, Badea R*. Performance of unidimensional transient elastography in staging chronic hepatitis C. Results from a cohort of 1,202 biopsied patients from one single center. J Gastrointestin Liver Dis 2013; 22: 157–166
48 *Madhok R, Tapasvi C, Prasad U, Gupta AK, Aggarwal A*. Acoustic radiation force impulse imaging of the liver: measurement of the normal mean values of the shearing wave velocity in a healthy liver. J Clin Diagn Res 2013; 7: 39–42
49 *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; 29: 1500–1506
50 *Motosugi U, Ichikawa T, Niitsuma Y, Araki T*. Acoustic radiation force impulse elastography of the liver: can fat deposition in the liver affect the measurement of liver stiffness? Jpn J Radiol 2011; 29: 639–643
51 *Nierhoff J, Chávez Ortiz, Andrea Angelina, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-Rust M*. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Eur Radiol 2013; 23: 3040–3053
52 *Nightingale K*. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a Review. Current medical imaging reviews 2011; 7: 328–339
53 *Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G*. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. Ultrasound Med Biol 2002; 28: 227–235
54 *Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X*. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrason Imaging 1991; 13: 111–134
55 *Osaki A, Kubota T, Suda T, Igarashi M, Nagasaki K, Tsuchiya A, Yano M, Tamura Y, Takamura M, Kawai H, Yamagiwa S, Kikuchi T, Nomoto M, Aoyagi Y*. Shear wave velocity is a useful marker for managing nonalcoholic steatohepatitis. World J. Gastroenterol. 2010; 16: 2918–2925
56 *Palmeri ML, Nightingale KR*. Acoustic radiation force-based elasticity imaging methods. Interface Focus 2011; 1: 553–564
57 *Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B, Diehl AM, Nightingale KR*. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology 2011; 55: 666–672
58 *Papatheodoridis G, Buti M, Cornberg M, Janssen H, Mutimer D, Pol S, Raimondo G*. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection5. Journal of Hepatology 2012; 57: 167–185

59 *Popescu A, Bota S, Sporea I, Sirli R, Danila M, Racean S, Suseanu D, Gradinaru O, Ivascu Siegfried C*. The influence of food intake on liver stiffness values assessed by acoustic radiation force impulse elastography-preliminary results. Ultrasound Med Biol 2013; 39: 579–584
60 *Popescu A, Sporea I, Sirli R, Bota S, Focşa M, Dănilă M, Nicoliţă D, Martie A, Sendroiu M, Juchiş A*. The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects. Med Ultrason 2011; 13: 33–37
61 *Potthoff A, Attia D, Pischke S, Kirschner J, Mederacke I, Wedemeyer H, Manns MP, Gebel MJ, Rifai K*. Influence of different frequencies and insertion depths on the diagnostic accuracy of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). Eur J Radiol 2013; 82: 1207–1212
62 *Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, Alessi N, Attanasio M, Petta S, Fatuzzo F, Montineri A, Mazzola A, L'abbate L, Nunnari G, Bronte F, Di Marco V, Craxì A, Cammà C*. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Am. J. Gastroenterol. 2011; 106: 2112–2120
63 *Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes J, Vergnaud A, Beaugrand M*. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. J. Hepatol. 2008; 48: 606–613
64 *Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J, 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; 29: 1705–1713
65 *Slapa RZ, Piwowonski A, Jakubowski WS, Bierca J, Szopinski KT, Slowinska-Srzednicka J, Migda B, Mlosek RK*. Shear Wave Elastography May Add a New Dimension to Ultrasound Evaluation of Thyroid Nodules: Case Series with Comparative Evaluation. Journal of Thyroid Research 2012; 2012: 1–6
66 *Son CY, Kim SU, Han WK, Choi GH, Park H, Yang SC, Choi JS, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Han K*. Normal liver elasticity values using acoustic radiation force impulse imaging: a prospective study in healthy living liver and kidney donors. J. Gastroenterol. Hepatol. 2012; 27: 130–136
67 *Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danilă M*. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)--a new modality for the evaluation of liver fibrosis. Med Ultrason 2010; 12: 26–31
68 *Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, Eguchi T, Kitajima Y, Kawaguchi Y, Nakashita S, Ozaki I, Mizuta T, Toda S, Kudo S, Miyoshi A, Miyazaki K, Fujimoto K*. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. Liver Int. 2010; 30: 538–545
69 *Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Maehara Y*. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. J. Gastroenterol. 2011; 46: 705–711
70 *Treece G, Lindop J, Chen L, Housden J, Prager R, Gee A*. Real-time quasi-static ultrasound elastography. Interface Focus 2011; 1: 540–552
71 *Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK*. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. J. Hepatol. 2011; 54: 650–659

72 *Yasuda M, Shimizu I, Shiba M, Ito S*. Suppressive effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats. Hepatology 1999; 29: 719–727
73 *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; 256: 640–647
74 *Yoon JH, Kim MH, Kim E, Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ*. Interobserver variability of ultrasound elastography: how it affects the diagnosis of breast lesions. AJR Am J Roentgenol 2011; 196: 730–736

A Anhang

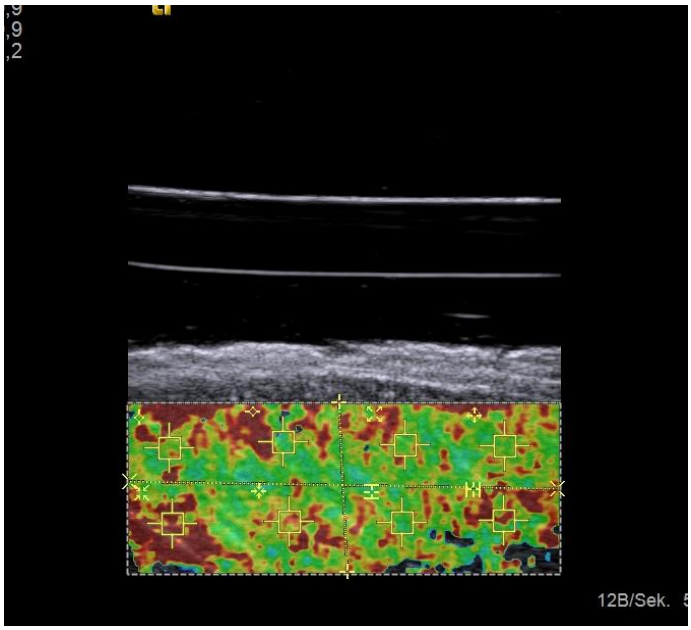


Abbildung 31: Phantommessung mittels Virtual Touch Imaging Quantification an einem Schweinemuskel im Durchlauf I

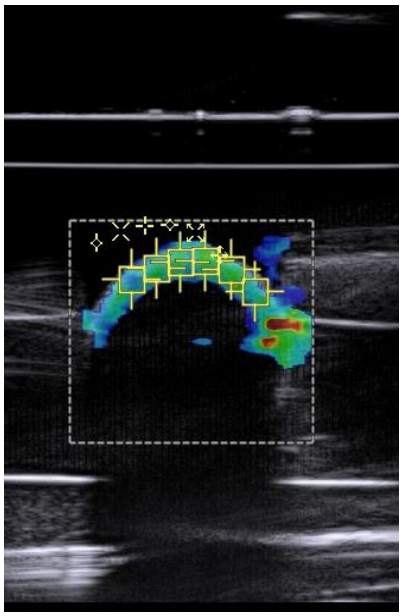


Abbildung 32: Phantommessung mittels Virtual Touch Imaging Quantification an einem weichen Ball; pro Messdurchgang (A – C) wurden sechs Werte erhoben

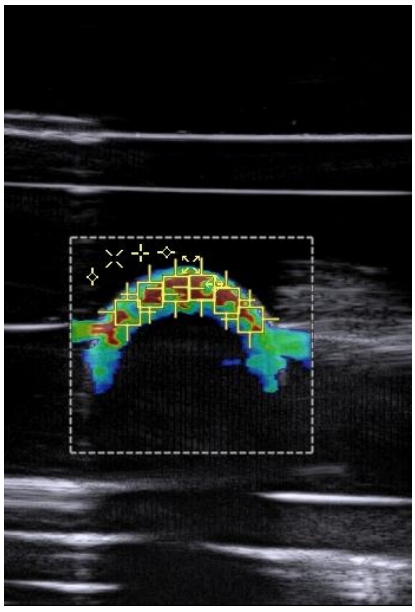


Abbildung 33: Phantommessung mittels Virtual Touch Imaging Quantification an einem harten Ball; pro Messdurchgang (A – C) wurden sechs Werte erhoben

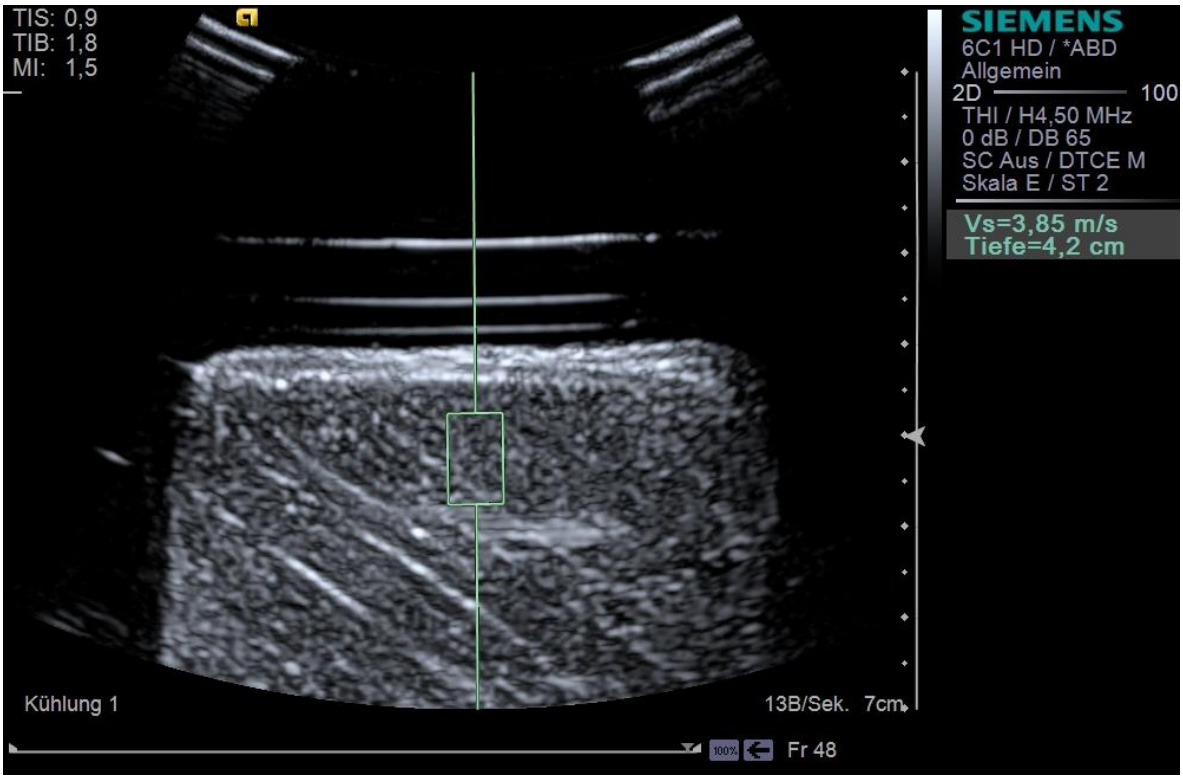


Abbildung 34: Phantommessung mittels Virtual Touch Tissue Quantification am Schweinemuskel im Durchlauf II.

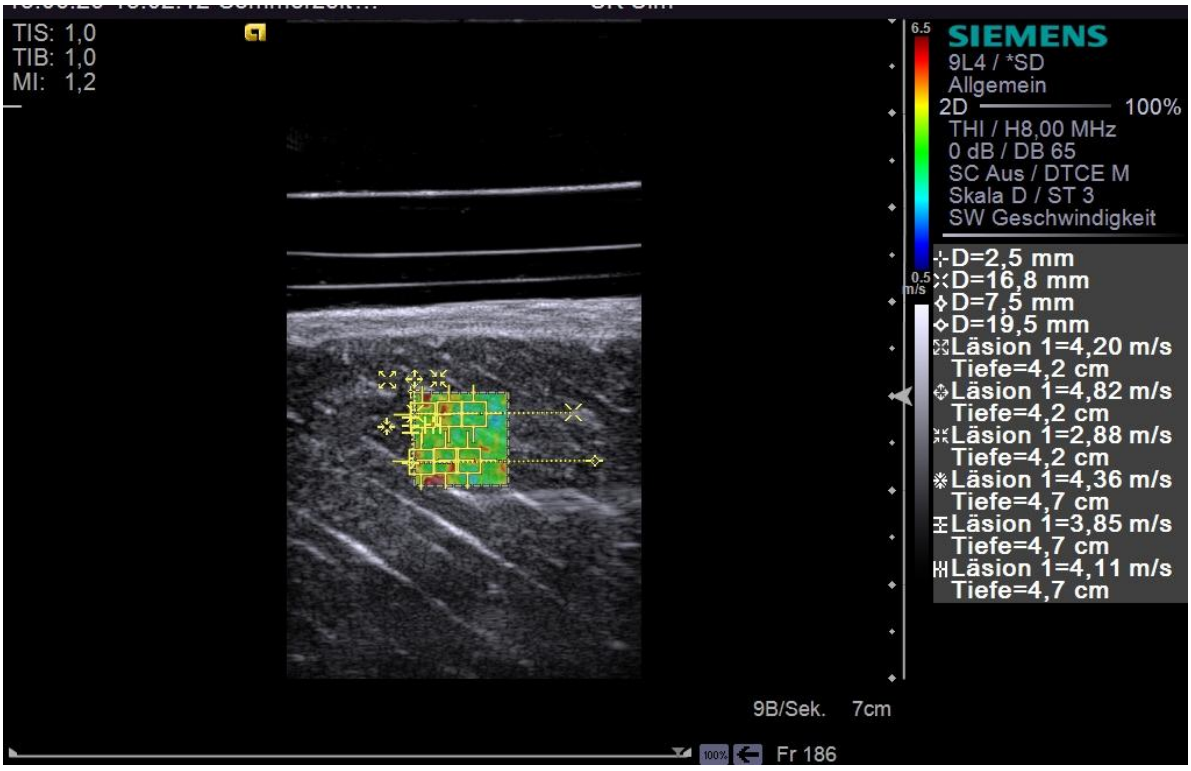


Abbildung 35: Phantommessung am Schweinemuskel mittels Virtual Touch Imaging Quantification im Durchlauf II.

Tabelle 24: Übersicht von Studien mit Einschluss gesunder Probanden: es sind die Gesamtprobandenzahl, die Anzahl der Probanden mit einer gesunden Leber (Anz. Probanden Normwerte), Alter und BMI der Probanden, Lagerungsposition, Wahl der Sonde, Anzahl der Messung pro Proband bzw. Messposition sowie die Anzahl der Untersucher in der Studie angegeben.

	Land	Anz. Probanden	Anz. Probanden Normwerte (Frauen / Männer)	Alter (Jahre): Mittelwert ± STD (Spanne)	BMI (kg/m2): Mittelwert ± STD (Spanne)	Anz. Untersucher	Lagerung	Sonde	Anz. Messungen / Proband (Position)
Bota et al.; 2012	Rumänien	91	8	55,90 ± 12,30	k.A.	5	Linksseitenlage	4C1	10
Chang et al.; 2012	Südkorea	8	8 (5/3)	25,50 (20 - 34)	k.A.	2	Rückenlage	4C1/9L4	60 (10)
D'Onofrio et al.; 2010	Italien	20	20 (12/8)	28,85 (23-36)	k.A.	2	k.A.	4C1	24 (3)
Friedrich Rust et al.; 2009	Deutschland	106	20 (12/8)	32,00 (22-55)	k.A.	2	k.A.	4C1	10
Galotti et al.; 2010	Italien	35	35 (18/17)	34,70 (25-46)	k.A.	2	k.A.	4C1	2
Goertz et al.; 2010	Deutschland	94	20 (11/9)	54,00 (20-80)	26,10 (15,2-52,2)	1	k.A.	4C1	10
Goertz et al.; 2012	Deutschland	30	30 (17/13)	28,00 (19 - 48)	22,40 ± 2,50 (18,1 - 29,5)	1	Rückenlage	4C1/9L4	mind. 7
Horster et al.; 2010	Deutschland	68	68 (32/36)	28,34 (18-40)	22,35 (15,6-28,1)	k.A.	k.A.	4C1/4V1	60 (10)
Jaffer et al.; 2012	UK	10	10 (5/5)	31,00 ± 3,90 (27-40)	23,60 ± 4,00	3	Rückenlage	4C1	30 (10)
Kaminuma et al.; 2011	Japan	20	20 (7/13)	34,60 (25-50)	k.A.	2	Rückenlage	4C1	(10)
Kim et al.; 2010	Südkorea	> 700	133 (67/66)	57,30 (25-86)	k.A.	2		4C1	5
Madhok et al.; 2013	Indien	137	108 (35/73)	34,50 ± 9,53	k.A.	k.A.	Linksseitenlage	k.A.	10
Motosugi et al.; 2011	Japan	200	111	58,00 ± 10,9	21,10 ± 2,90	k.A.	k.A.	4C1	10
Popescu et al.; 2011	Rumänien	82	76 (47/29)	34,50 ± 14,30	k.A.	k.A.	Linksseitenlage	k.A.	10
Son et al.; 2011	Südkorea	108	108 (50/58)	35,50 (17-63)	k.A.	1	k.A.	4C1	10
Takahashi et al.; 2009	Japan	55	25 (8/17)	38,30 ± 9,80	24,80 ± 6,00	2	Rückenlage	4C1	5
Toshima et al.; 2011	Japan	103	24	66,00 ± 12,00	k.A.	k.A.	k.A.	4C1	7
Kinder									
Eiler et al.; 2012	Deutschland	132	132 (71/62)	9,2	k.A.	17	k.A.	4C1	6 (2-18)
Hanquinet et al.; 2012	Schweiz	109	103 (48/55)	75,1 ± 62,3 Monate	17,4 ± 4,5	2	k.A.	4C1/9L4	(5)
Lee et al.; 2012	Südkorea	202	202 (110/92)	8,10 ± 4,70	k.A.	1	k.A.	4C1/9L4	3

k.A.: keine Angabe; Anz: Anzahl; 4C1: Konvexsonde; 9L4: Linearsonde; 4V1: Sektorsonde; mind.: mindestens; STD: Standardabweichung, BMI: Body-Mass-Index

Tabelle 25: Übersicht der erhobenen Werte für die Scherwellengeschwindigkeit (m/s) in bisherigen Studien an gesunden Probanden.

	Sonde	Messposition	Messtiefe (Probanden)	Mittelwert ± STD (m/s)	Spanne (m/s)
Chang et al.; 2012	4C1	interkostal re	2,0 cm	2,00 ± 1,20	
			3,0 cm	1,09 ± 0,16	
			4,0 cm	1,11 ± 0,14	
	9L4	interkostal re	2,0 cm	2,20 ± 1,27	
			3,0 cm	1,20 ± 0,11	
			4,0 cm	1,11 ± 0,28	
D'Onofrio et al.; 2010	4C1	interkostal re	Kapselbereich	1,90 ± 0,74	
			5,5 cm	1,56 ± 0,52	
		linterkostal li	Kapselbereich	1,84	
			5,5 cm	2,05	
		subkostal vs. Interkostal re		1,67 vs. 1,78	
		subkostal vs. Interkostal li		1,89 vs. 2,01	
Friedrich Rust et al.; 2009	4C1	interkostal re	2,0 cm v.K.	1,13 ± 0,23	0,85-1,42
Galotti et al.; 2010	4C1	subkostal re	max. 5,5 cm	1,59	0,76-3,43
Goertz et al.; 2010	4C1	interkostal re	variabel	1,16 ± 0,11	0,93-1,37
Goertz et al.; 2012	4C1	interkostal re	mind. 2,0 cm v.K.	1,05 ± 0,10	0,88-1,24
	9L4	interkostal re		1,23 ± 0,19	0,88-1,68
Horster et al.; 2010	4C1	interkostal re	2,0 cm v.K.	1,19 ± 0,18	
		abdominal re		1,22 ± 0,20	
		li		1,32 ± 0,24	
	4V1	interkostal re		1,21 ± 0,18	
		abdominal re		1,23 ± 0,24	
Kaminuma et al.; 2011	4C1	interkostal re exp.	3,5 cm v.S.	1,48 ± 0,41	
		insp.		1,56 ± 0,43	
		interkostal re exp.	5,5 cm v.S.	1,17 ± 0,34	
		insp.		1,17 ± 0,25	
		subkostal re exp.	3,5 cm v.S.	1,55 ± 0,40	
		insp.		1,73 ± 0,74	
		subkostal re exp.	5,5 cm v.S.	1,36 ± 0,24	
		insp.		1,35 ± 0,45	
		links insp.		1,49 ± 0,25	
Kim et al.; 2010	4C1	interkostal re	4,0-5,0 cm v.S.	1,08 ± 0,15	0,74-1,72
Madhok et al.; 2013	k.A.	interkostal re	1,0 -2,0 cm v.K.	1,197 ± 0,25	
Motosugi et al.; 2011	4C1	k.A.	2,0 cm v.K.	1,03 ± 0,12	
Popescu et al.; 2011	k.A.	interkostal re	1,0 -2,0 cm v.K.	1,15 ± 0,21	0,23 - 2,98
Son et al.; 2011	4C1	interkostal re	2,0 -3,0 cm v.K.	1,07 ± 0,11	0,79 - 1,27
Takahashi et al.; 2009	4C1	interkostal re	2,0 -3,0 cm v.S.	1,08 ± 0,13	0,81 - 1,32
Toshima et al.; 2011	4C1	interkostal re	k.A.	1,15	
		li		1,41	

k.A.: keine Angabe; v.K.: von Kapselniveau; v.S.: von Sondenniveau; re: rechts; li: links; Proc.: Processus, exp.: exspiratorisch; insp.: inspiratorisch; STD: Standardabweichung; 4C1: Konvexsonde; 9L4: Linearsonde; 4V1: Sektorsonde

Tabelle 26: Übersicht einzelner Normwertstudien mit Bestimmung von Medianwerten, Konfidenzintervallen (KI), Interquartilsabstand (IQR) sowie Perzentilen in Abhängigkeit von der Messposition, der Messtiefe und des Untersuchers. Angegeben sind die Scherwellengeschwindigkeiten in m/s.

	Messposition (Probanden)	Messtiefe	Mittelwert ± STD (m/s)	95 % KI-Mittelwert (m/s)	Median (m/s)	95 % KI - Median (m/s)	Spanne (m/s)	95% Perzentile (5% Perzentile)	IQR (m/s)
D'Onofrio et al.	ICR rechts	Kapselbereich	1,90 ± 0,74	1,66 - 2,14	1,74	1,50 - 2,00			0,93
		5,5 cm	1,56 ± 0,52	1,39 - 1,73	1,58	1,25 -1,70			0,75
Friedrich Rust et al.	ICR rechts	2,0 cm v.K.	1,13 ± 0,23		1,10		0,85 - 1,42		
Horster et al.	ICR rechts	2,0 cm v.K.	1,194 ± 0,183	0,77 - 1,63				1,55	
	SUB rechts		1,223 ± 0,197					1,64	
	links		1,316 ± 0,239					1,80	
Jaffer et al.	ICR re (Seg 5): Op. 1; 2; 3	variabel			1,17; 1,08; 1,04		0,69 - 1,35; 0,83 - 1,46; 0,88-1,47		
	ICR re (Seg 6): Op. 1; 2; 3	variabel			1,15; 1,10; 1,15		0,78 - 1,53; 0,91 - 1,38; 0,92 - 1,47		
	ICR re (Seg 7): Op. 1; 2; 3	variabel			1,07; 1,03; 1,16		0,85 - 1,20; 0,83 - 1,85; 0,74 - 1,53		
	ICR re (Seg 8): Op. 1; 2; 3	variabel			1,08; 1,06; 1,10		0,87 - 1,31; 0,86 - 1,20; 0,76 - 1,41		
	SUB re (Seg 3): Op. 1; 2; 3	variabel			1,31; 1,34; 1,26		0,95 - 1,49; 1,08 - 1,84; 0,99 - 1,45		
Kim et al.	ICR rechts	4,0-5,0 cm v.S.	1,08 ± 0,15	1,06 - 1,11			0,74 - 1,72		
Son et al.	ICR rechts	2,0 -3,0 cm v.K.	1,07 ± 0,11	1,04 - 1,09			0,79 - 1,27	1,25 (0,85)	
Takahashi et al.	ICR rechts	2,0 -3,0 cm v.S.	1,08 ± 0,13		1,12		0,81 - 1,32		

v.K.: von Kapsel; v.S.: von Sonde; KI: Konfidenzintervall; re: rechts; Op.: Operator = Untersucher; ICR: interkostal; Seg: Segment; SUB: subkostal

Danksagung

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Doktorvater Prof. Dr. Wolfgang Kratzer richten. Ohne seine fachspezifische Unterstützung und Ratschläge, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Ansprechpartner Dr. Atilla Akinli, der stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatte. Des Weiteren gilt mein Dank Sümeyra Ötztürk, die mir in statistischen und administrativen Belangen immer zur Seite stand. Mein Dank richtet sich auch an die Mitglieder der Elasto-Study Group Ulm und an Dr. Heike Jäger für die gute Zusammenarbeit und die vielen anregenden Diskussionen. Auch möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden bedanken, die mich nicht nur tatkräftig unterstützt haben, sondern mich stets aufbauten und für die erforderliche Abwechslung sorgten.

Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen entfernt