

# **Möglichkeiten der Sonographie zur Quantifikation von Gewebeveränderungen**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin***

***der Medizinischen Fakultät***

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von: Theresa Sophia Zuche (geb. Fuhrmann)

geb. am: 04.10.1991 in Zweibrücken

---

Aus dem Bereich diagnostische und interventionelle Radiologie

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bücker M.Sc.

1. Tag der Promotion: 30.09.2021

2. Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

3. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bücken M. Sc.  
Prof. Dr. med. Marcin Krawczyk

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>1 Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Zusammenfassung - deutsch .....	1
1.2 Summary – English .....	3
<b>2 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
2.1 Chronische Lebererkrankungen .....	5
2.1.1 Nichtalkoholische Fettlebererkrankung .....	6
2.1.2 Lebersteifigkeit und Leberfibrose .....	8
2.2 Verfahren zur Quantifikation der Fibrose- Elastographie .....	11
2.2.1 Grundlagen .....	11
2.2.2 Transiente Elastographie .....	13
2.2.3 Acoustic radiation force impulse (ARFI) .....	15
2.3 Verfahren zur Quantifikation des Leberfettgehaltes .....	18
2.3.1 Sonographische Verfahren .....	18
2.3.2 Magnetresonanz-Bildgebung .....	19
2.3.3 Ultrasound research interface .....	21
2.4 Ziel der Studie und Fragestellungen .....	23
<b>3 Material, Methodik und Probanden .....</b>	<b>24</b>
3.1 Versuche zur Quantifikation der Fibrose.....	24
3.1.1 Sonographie-Geräte und Schallköpfe .....	24
3.1.2 FibroScan®.....	25
3.1.3 Phantommodell.....	25
3.1.4 Schallkopfhalterung .....	28
3.1.5 Messung der Scherwellengeschwindigkeit mittels ARFI.....	29
3.1.6 Messung mittels transienter Elastographie (Fibroscan®) .....	31
3.1.7 Umrechnung Young's modulus (kPa) in Scherwellengeschwindigkeit (m/s) 31	
3.2 Versuche zur Quantifikation des Leberfettgehaltes.....	32
3.2.1 Probandenkollektiv und Datenerhebung .....	32
3.2.2 Attenuation Tool- ein Softwaresystem zur Dämpfungsanalyse.....	32
3.2.3 Ergänzende ARFI-Messung am Probanden.....	37

3.2.4 Erfassung von Ultraschallrohdaten.....	37
3.2.5 Auswertung der Radiofrequenzdaten mittels Attenuation Tool .....	39
3.3 Statistische Auswertung .....	41
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>43</b>
4.1 Versuche zur Quantifikation der Fibrose.....	43
4.1.1 Vorversuche an Phantom I (Prototyp der Firma CIRS).....	43
4.1.2 Phantom II: Deskriptive Statistik und Einflussfaktoren.....	44
4.1.3 Phantom II: Multiple lineare Regression.....	53
4.1.4 Langzeitergebnisse Phantom II und Messergebnisse Phantom III .....	53
4.2 Versuche zur Quantifikation des Leberfettgehaltes.....	55
4.2.1 Vorversuche und qualitative Kurvenanalyse.....	56
4.2.2 Versuche zur quantitativen Auswertung.....	60
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>64</b>
5.1 Quantifikation der Fibrose .....	65
5.1.1 Verfügbare Ansätze zur Elastographie.....	65
5.1.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse .....	65
5.1.3 Diskussion des Phantoms und Qualitätskriterien.....	69
5.2 Quantifikation des Leberfettgehaltes .....	70
5.2.1 Verfügbare Ansätze zur nichtinvasiven Fettquantifikation .....	71
5.2.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse .....	74
5.3 Aktueller Stand und Zukunftsaussicht.....	76
5.4 Schlussfolgerung als Beantwortung der eigenen Fragestellungen.....	78
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>80</b>
<b>7 Anhang.....</b>	<b>97</b>
7.1 Phantommessungen Phantom II .....	97
7.2 Langzeitergebnisse Phantom II und Messergebnisse Phantom III.....	98
7.3 Probandentabelle .....	99
<b>8 Publikationen.....</b>	<b>101</b>
<b>9 Curriculum vitae .....</b>	<b>102</b>
<b>10 Danksagung.....</b>	<b>104</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abw.	Abweichung
AC	Attenuation coefficient
AIUM	American Institute of Ultrasound in Medicine
ALE	Alkoholische Lebererkrankung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Attenuation Parameter
APRI	Aspartate aminotransferase to platelet ratio index
ARFI	Acoustic radiation force impulse
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT	Attenuation tool
AUC	Area under the Curve
BSC	Backscatter coefficient
BMI	Body mass index
CAP	Controlled Attenuation Parameter
cm	Centimeter
CRN	Clinical Research Network
CT	Computertomographie
dB	Dezibel
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
FDA	Food and Drug Administration
FF	Fettfraktion
GEE	General estimation equation
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatitis C- Virus
Hz	Hertz
IBMT	Institut für biomedizinische Technik
IP	In-phase
IQR	Inter quartile range
kPa	Kilopascal
m/s	Meter pro Sekunde
Med	Median
MHz	Megahertz
MR	Magnetresonanz

MRE	Magnetic resonance elastography
MRI	Magnetic resonance imaging
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NAFL	Non alcoholic fatty liver
NAFLD	Non alcoholic fatty liver disease
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NFS	NAFLD-Fibrosis-Score
OP	Opposed-phase
p-SWE	Point shear wave elastography
PBZ	Primär biliäre Zirrhose
PDDF	Proton density Fat Fraction
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
QIBA	Quantitative Imaging Biomarkers Alliance
QSE	Quasi-statische Elastographie
QUS	Quantitativer Ultraschall
RF	Radiofrequenz
ROI	Region of interest
RSNA	Radiological Society of North America
SD	Standard deviation
SOS	Speed of Sound
SWE	Shear wave elastography
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinases
UDFF	Ultrasound derived Fat Fraction
URI	Ultrasound research interface
VarK	Variationskoeffizient
WFSUMB	World Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Transiente Elastographie- Fibrosestadien .....	10
<b>Abbildung 2:</b> Entstehung des Elastogramms.....	12
<b>Abbildung 3:</b> Longitudinal-/Transversalwelle .....	13
<b>Abbildung 4:</b> FibroScan® mit Messsonden und Messposition .....	14
<b>Abbildung 5:</b> Schematische Darstellung der ARFI-Technik .....	16
<b>Abbildung 6:</b> ARFI-Messung .....	17
<b>Abbildung 7:</b> Sonographie der Leber.....	18
<b>Abbildung 8:</b> In-phase und opposed-phase-MRI bei NAFLD .....	20
<b>Abbildung 9:</b> Signalverarbeitung einer Ultraschallwelle .....	21
<b>Abbildung 10:</b> Sonographiegeräte.....	24
<b>Abbildung 11:</b> Shear Wave Phantom Model 039.....	26
<b>Abbildung 12:</b> Homogenitätsprüfung des Phantoms mit CT und 2D-SWE.....	26
<b>Abbildung 13:</b> Schallkopfhalterung.....	28
<b>Abbildung 14:</b> Schallkopfhalterung mit Phantom und Schallkopf.....	29
<b>Abbildung 15:</b> ARFI-Messung 3,5 kPa-Zylinder.....	30
<b>Abbildung 16:</b> ARFI-Messung 10 kPa-Zylinder (mit Propagation map).....	31
<b>Abbildung 17:</b> Benutzeroberfläche Attenuation Tool.....	33
<b>Abbildung 18:</b> B-Bild mit Anfangs- und Endsegment.....	34
<b>Abbildung 19:</b> Einstellungsparameter Attenuation Tool .....	34
<b>Abbildung 20:</b> Frequenzspektren Attenuation Tool.....	35
<b>Abbildung 21:</b> Dämpfung Attenuation Tool.....	35
<b>Abbildung 22:</b> Ergebnis Attenuation Tool-Auswertung .....	36
<b>Abbildung 23:</b> ARFI-Messung am Probanden .....	37
<b>Abbildung 24:</b> Axis Direct Research Mode .....	38
<b>Abbildung 25:</b> Abstand zwischen Anfangs- und Endsegment.....	39
<b>Abbildung 26:</b> Alte und neue Version Attenuation Tool .....	41
<b>Abbildung 27:</b> Boxplot- Darstellung: Einflussfaktor Gerät/ Schallkopf .....	46
<b>Abbildung 28:</b> Boxplot-Darstellung: Einflussfaktor Tiefe .....	48
<b>Abbildung 29:</b> Boxplot-Darstellung: ARFI-Messwerte Phantom II, 3,5 kPa - Gerätevergleich .....	49
<b>Abbildung 30:</b> Boxplot ARFI-Messwerte Phantom II, 10 kPa - Gerätevergleich.....	50
<b>Abbildung 31:</b> Boxplot ARFI-Messwerte Phantom II, 24,7 kPa- Gerätevergleich.....	51
<b>Abbildung 32:</b> Boxplot ARFI-Messwerte Phantom II, 44,6 kPa- Gerätevergleich.....	52
<b>Abbildung 33:</b> Veränderungen des Frequenzspektrums in normaler Leber .....	56
<b>Abbildung 34:</b> Veränderungen des Frequenzspektrums in Fettleber .....	57

<b>Abbildung 35:</b> Attenuation: Lineare Regression und Streuung .....	61
<b>Abbildung 36:</b> Relation der Bandbreiten Startspektrum.....	62
<b>Abbildung 37:</b> Vergleich ARFI-Fettgehalt .....	63

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Scoring Systeme für Leberfibrose/-zirrhose .....	9
<b>Tabelle 2:</b> Stadieneinteilung der Leberfibrose nach Desmet et al. 1994 .....	9
<b>Tabelle 3:</b> MRI-PDFF-Intervalle.....	21
<b>Tabelle 4:</b> Sonographiegeräte und Schallköpfe .....	25
<b>Tabelle 5:</b> Vergleich der Phantom-Modelle I bis III .....	27
<b>Tabelle 6:</b> Eigenschaften Phantom II.....	27
<b>Tabelle 7:</b> Eigenschaften Phantom III.....	27
<b>Tabelle 8:</b> Einstellungsparameter Attenuation Tool .....	40
<b>Tabelle 9:</b> Messwerte Phantom I.....	43
<b>Tabelle 10:</b> Messwerte Phantom II .....	44
<b>Tabelle 11:</b> Einflussfaktoren Gerät und Schallkopf: S3000 .....	45
<b>Tabelle 12:</b> Einflussfaktoren Gerät und Schallkopf: S2000 .....	45
<b>Tabelle 13:</b> Einflussfaktoren Gerät und Schallkopf: S2000 HE .....	45
<b>Tabelle 14:</b> Einflussfaktoren Gerät und Schallkopf: Aplio 500 .....	46
<b>Tabelle 15:</b> Einflussfaktor Tiefe .....	47
<b>Tabelle 16:</b> Multiple lineare Regression.....	53
<b>Tabelle 17:</b> Phantom II: Verlaufskontrolle nach 4 Jahren (alle Messungen) .....	54
<b>Tabelle 18:</b> Phantom II: Verlaufskontrolle nach 4 Jahren (Tiefenabhängigkeit) .....	54
<b>Tabelle 19:</b> Phantom III (alle Messungen) .....	55
<b>Tabelle 20:</b> Phantom III (Tiefenabhängigkeit).....	55
<b>Tabelle 21:</b> Kurventypen Attenuation Tool.....	58
<b>Tabelle 22:</b> Zusammenhang zwischen Kurventyp und Fettgehalt.....	59
<b>Tabelle 23:</b> Quantitative Auswertung: Fettgehalt und Attenuation .....	60
<b>Tabelle 24:</b> Einflussfaktoren auf die Scherwellengeschwindigkeit und Konsequenz...	69
<b>Tabelle 25:</b> Ansätze zur quantitativen Ultraschallanalyse .....	72
<b>Tabelle 26:</b> Phantommessungen Phantom II.....	97
<b>Tabelle 27:</b> Langzeitergebnisse Phantom II und Messergebnisse Phantom III .....	98
<b>Tabelle 28:</b> Probandentabelle .....	99



# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung - deutsch

Eine präzise und reproduzierbare Schätzung des Leberfibrosegrades ist wichtig für die Entscheidung über Prognose und Behandlung der Erkrankung. Goldstandard in der Diagnostik der Leberfibrose ist aktuell die Leberbiopsie, welche einige Risiken birgt. Als nichtinvasive Alternativmethoden stehen neben der Bestimmung von Serummarkern bildgebende Verfahren zur Verfügung. Hierzu gehört unter anderem die Elastographie, eine Möglichkeit zur Beurteilung der Gewebeelastizität. Inzwischen sind verschiedene elastographische Methoden in der Diagnostik der Leberfibrose etabliert. Dazu gehören unter anderem Scherwellenelastographieverfahren wie die transiente Elastographie (FibroScan®) und die Acoustic radiation force impulse (ARFI)-Technik, auf welchen in dieser Arbeit das Augenmerk liegt. Obwohl es Berichte über eine hohe Übereinstimmung der Elastographieverfahren mit der Histologie und ebenso zwischen den verschiedenen Techniken gibt, stehen absolute Werte sowie die Reproduzierbarkeit gültiger Messungen noch zur Diskussion.

Ziel des ersten Teils dieser Arbeit war es, die Reproduzierbarkeit von Scherwellenelastographieverfahren am Beispiel der ARFI-Elastographie zu evaluieren. Einflussfaktoren, welche absolute Werte beeinflussen, wurden an einem standardisierten Elastographie-Phantom herausgearbeitet. Hierzu kam das CIRS Model 039 mit vier unterschiedlichen Steifigkeitswerten zum Einsatz. Es wurden vier Ultraschallgeräte mit je bis zu drei Schallköpfen verglichen.

Die Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsmessungen zeigen eine deutliche Abhängigkeit der Steifigkeitswerte des Phantommodells, gemessen mit der ARFI-Technik in m/s, insbesondere vom Faktor Tiefe. Eine multiple lineare Regressionsanalyse lieferte signifikante Werte: für die Phantomsteifigkeit lag mit einem Regressionskoeffizienten von 0,828 ein hoch signifikanter positiver Zusammenhang vor. Schallkopffrequenz und Tiefe zeigten einen negativen linearen Zusammenhang.

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Quantifikation des Leberfettgehaltes. Nichtinvasive Bildgebungsmodalitäten spielen eine große Rolle in der Diagnostik der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*; NAFLD). Sonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanz-Bildgebung (engl. *magnetic resonance imaging*; MRI) werden zunehmend zur Fettquantifizierung eingesetzt. Dennoch sind diese Verfahren aufgrund verschiedener limitierender Faktoren noch nicht Mittel der ersten Wahl in der

## 1 Zusammenfassung

Diagnostik der NAFLD. Bis heute stellt die Leberbiopsie den Goldstandard in der Diagnose einer Fettlebererkrankung dar. Die Sonographie ist ein nichtinvasives, kostengünstiges und nahezu überall verfügbares Verfahren der Bildgebung. Die Verfettung von Lebergewebe äußert sich in Änderungen der akustischen Eigenschaften des Leberparenchyms. Hinter der Vermutung, dass der Fettgehalt im Leberparenchym zu einer Dämpfung von ausgesendeten Ultraschallfrequenzen führt, verbirgt sich der Ansatz des zweiten Teils dieser Arbeit.

Um diese Annahme zu prüfen, wurden Radiofrequenzdaten von 20 freiwilligen Probanden aufgenommen und mit Hilfe eines Programmes zur Analyse der hochfrequenten Ultraschallwelle ausgewertet. Entwickelt wurde das Programm vom Fraunhofer Institut für biomedizinische Technik in Sulzbach (Hauptabteilung Ultraschall, Leitung: Dipl.-Ing. S. Tretbar). Die Erstfassung des Analyse-Programms wurde aufgrund der in dieser Arbeit erhaltenen Erkenntnisse weiterentwickelt. Die Etablierung des Attenuation Tool erfolgte erstmals im Rahmen der vorliegenden Studie. Die Aufnahme der Radiofrequenzdaten gelang mit dem „Ultrasound research interface“ der Ultraschallgeräte Acuson S2000 und S3000 von Siemens. Zuvor waren die Fettprozentwerte der Probanden in einer MRT-Untersuchung ermittelt worden. Ziel war die Bestimmung von Parametern zur Gewebedifferenzierung anhand der Analyse dieser Radiofrequenzdaten.

In den MRT-Untersuchungen ergaben sich Fettprozentwerte von 1,8% bis 24,5%.

Bei der Signalverarbeitung aus den Radiofrequenzdaten konnten gewebespezifische Eigenschaften wie eine Verschiebung der Mittenfrequenz oder eine frequenzabhängige Dämpfung des Ultraschallsignals dargestellt werden. Es zeigte sich, dass die höherfrequenten Anteile der Ultraschallwelle (z.B. um 4 MHz bei 4C1-Schallkopf) mit zunehmender Tiefe und steigendem Fettgehalt der Leber stärker gedämpft werden als die niederfrequenten Anteile der Ultraschallwelle, sodass eine Einteilung in fünf verschiedene Kurventypen gelang. Hierbei handelt es sich um eine qualitative Analyse mit deskriptivem Charakter. Eine Quantifikation des Leberfettgehaltes ist zum aktuellen Zeitpunkt mit dieser Methode noch nicht möglich.

## 1.2 Summary – English

### **Possibilities of sonography to quantify tissue changes**

A precise and reproducible estimate of the degree of liver fibrosis is essential in deciding on the prognosis and treatment of the disease. The gold standard in the diagnosis of liver fibrosis is currently the liver biopsy, which has potential risks. In addition to the determination of serum markers, imaging methods are available as non-invasive alternative methods. Among other things, this would include elastography as a way of assessing tissue stiffness. Various elastographic methods have now been established in the diagnosis of liver fibrosis including shear wave elastography methods such as transient elastography (FibroScan®) and the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology, which are the focus of this study. Although there have been reports of a high degree of agreement between the elastography methods and histology and between the various techniques, absolute values and the reproducibility of valid measurements are still open for discussion.

The aim of the first part of this study was the evaluation of the reproducibility of shear wave elastography methods using the example of ARFI elastography. Influencing factors for absolute values were worked out on a standardized elastography phantom. For this, the CIRS Model 039 with four different stiffness values was used. Four ultrasound devices with up to three transducers were compared. The results of the reproducibility measurements, measured with the ARFI technique in m/s, show a dependence of the stiffness values of the phantom model in particular on the depth factor. A multiple linear regression yielded significant values: there was a highly significant positive correlation for the phantom stiffness with a regression coefficient of 0.828. Transducer frequency and depth showed a negative linear correlation.

The second part of this thesis deals with the quantification of the liver fat content. Non-invasive imaging methods play a major role in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Sonography, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are being used increasingly for fat quantification. However, due to various limiting factors, these procedures are not yet the first choice in the diagnosis of NAFLD. To this day, liver biopsy is the gold standard in the diagnosis of fatty liver disease. Sonography is a non-invasive, inexpensive and widely available imaging method. The fatty degeneration of liver tissue manifests itself in changes on the acoustic properties of the liver parenchyma. The approach of the second part of this study is hidden behind the assumption that the fat content in the liver parenchyma leads to an attenuation of the transmitted ultrasound frequencies.

## 1 Zusammenfassung

To test this, radio frequency data were recorded from 20 volunteers and evaluated with the help of a program for the analysis of the high frequency ultrasound wave. The Fraunhofer Institut für biomedizinische Technik in Sulzbach (Ultrasound department, Head: Dipl. Ing. S.Tretbar) developed the program for analyzing the data. The first version of the analysis program was further developed based on the knowledge obtained in this study. The attenuation tool was first established as part of the present study. The acquisition of the radio frequency data was achieved with the ultrasound research interface (URI) of the Acuson S2000 and S3000 devices from Siemens. The fat percentage values had previously been determined in an MRI examination. The aim was to determinate parameters for tissue differentiation based on the analysis of these radio frequency data.

The fat percentage values reached from 1,8% to 24,5%. When evaluating radio frequency data, tissue-specific properties such as a shift in the center frequency or a frequency-dependent attenuation of the ultrasound signal were represented. It could be observed that the higher-frequency components of the ultrasound wave (e.g. around 4 MHz for 4C1 transducer) are more attenuated with increasing fat content of the liver than the lower-frequency components of the ultrasound wave. This enabled a division into five types of curves. This is a qualitative analysis with a descriptive character. Quantification of the liver fat content with this method is currently not possible.

## 2 Einleitung

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (engl. *Nonalcoholic fatty liver disease*; NAFLD) ist die am weitesten verbreitete Ursache für chronische Lebererkrankungen weltweit (Mikolasevic et al. 2016). Bei fortschreitender Erkrankung kann es zu Komplikationen wie Steatohepatitis, Leberfibrose, Leberzirrhose und letztendlich sogar zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms kommen (Gao und Fan 2013). Neben den hepatischen Komplikationen geht die NAFLD mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und maligne Folgeerkrankungen sowie chronische Niereninsuffizienz einher (Byrne und Targher 2015). Aus diesem Grund sind eine frühe Diagnose, engmaschige Verlaufskontrollen und eine frühzeitige therapeutische Intervention von großer Bedeutung (Bang und Cho 2015). Aktueller Goldstandard in der NAFLD-Diagnostik ist bis heute die Leberbiopsie (Tannapfel et al. 2010). Da diese eine invasive Untersuchungsmethode ist und daher einige Risiken birgt, gewinnen nichtinvasive Verfahren immer mehr an Bedeutung in der Diagnose der NAFLD (Tan und Venkatesh 2016). Diese nichtinvasiven Verfahren beinhalten Labortests und bildgebende Methoden wie Sonographie, Elastographie, MRT und CT (Friedrich-Rust und Vermehren 2013, Lee und Park 2014). Die Elastographie, die zur Steifigkeitsmessung von Geweben eingesetzt wird, ist in den letzten Jahren insbesondere in der Fibrosediagnostik immer mehr in den Vordergrund gerückt (Chin et al. 2016). Im Rahmen der NAFLD-Diagnostik wird sie zur Beurteilung der Lebersteifigkeit als Komplikation im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt. Es existieren verschiedene Ansätze.

### 2.1 Chronische Lebererkrankungen

Chronische Lebererkrankungen gewinnen in der hiesigen Bevölkerung immer mehr an Bedeutung. Die Häufigkeit der Leberzirrhose ist in den vergangenen Jahren gestiegen, was überwiegend eine Folge des zunehmenden Vorkommens der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung ist (Friess et al. 2012). Die Vorstufe der Leberzirrhose ist die Leberfibrose, bei der es als Antwort auf wiederholte entzündliche Prozesse im Rahmen des Wundheilungsvorgangs zu einer massiven Anhäufung extrazellulärer Matrixproteine inklusive Kollagen im Leberparenchym kommt (Price 2014). Da sich aus einer Zirrhose ein hepatozelluläres Karzinom entwickeln kann, hat die frühe Diagnose chronischer Lebererkrankungen einen hohen Stellenwert.

### 2.1.1 Nichtalkoholische Fettlebererkrankung

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung stellt in den westlichen Ländern zurzeit die häufigste Ursache einer chronischen Lebererkrankung dar (Weiss et al. 2014). Die Häufigkeit der NAFLD beträgt in Europa circa 20-30 % (Weiss et al. 2014). Unter den Begriff NAFLD fallen die einfache nichtalkoholische Fettleber (NAFL) sowie die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH), eine entzündliche Form der Fettleber, die sowohl mit als auch ohne Fibrose auftreten kann (Weiss et al. 2014).

Die nichtalkoholische Fettleber ist charakterisiert durch eine Ansammlung von Lipiden in der Leber, wobei man ab einem Vorkommen in mehr als 5% der Leberzellen beziehungsweise ab einem Lipidgehalt von mehr als 5% des Lebergesamtgewichtes von einer Fettleber spricht. Dieser Prozentgehalt kann bei Fettlebererkrankung auf bis zu 50% ansteigen (Kukuk et al. 2015). Um die Diagnose einer nichtalkoholischen Fettleberstellen zu können, müssen außerdem ein erhöhter Alkoholkonsum (>20g Alkohol/Tag für Frauen, >30g Alkohol/Tag für Männer), hepatische Virusinfektionen sowie die Einnahme hepatotoxischer Medikamente, wie beispielsweise Tamoxifen, Amiodaron oder Steroide, ausgeschlossen werden (Arab et al. 2014, Dyson et al. 2014). Es besteht ein Zusammenhang der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung mit Adipositas, Diabetes mellitus Typ II und dem metabolischen Syndrom (Fisher et al. 2014). Mehr als 66% der Diabetes mellitus Typ II-Patienten haben auch eine Fettlebererkrankung vorzuweisen und Patienten mit Fettleber erkranken fünf bis neun Mal häufiger an einem Diabetes mellitus (Machado und Cortez- Pinto 2014). Je mehr Risikofaktoren eines metabolischen Syndroms ein Patient aufweist, desto wahrscheinlicher entwickelt oder hat er bereits eine nichtalkoholische Steatohepatitis und/ oder eine Fibrose (Dyson et al. 2014). Dennoch ist die Adipositas keine Voraussetzung für die Entwicklung einer Fettleber. Auch nicht adipöse Individuen können eine Fettlebererkrankung entwickeln (Kim und Kim 2016). Die Erkrankung betrifft in den industrialisierten Ländern auch immer öfter Kinder und Jugendliche (Schwimmer et al. 2006). Die einfache Fettleber gilt als eine Erkrankung mit guter Prognose, die nicht die Mortalitätsrate erhöht (Dyson et al. 2014). Trotzdem kann sie in eine Steatohepatitis übergehen, die mit einer Entzündung und infolgedessen einer Schädigung der Leberzellen einhergeht und ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen birgt. Diese beiden Stadien der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung sind durch Gewichtsverlust, Diät und Bewegung noch reversibel (Dyson et al. 2014, Fisher et al. 2014). 25-30 % der NASH-Patienten entwickeln jedoch irreversible Leberschäden in Form einer fortgeschrittenen Fibrose, die in eine Zirrhose übergehen kann und das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (engl. *hepatocellular carcinoma*; HCC) oder eine Lebertransplantation mit sich bringt (Cohen et al. 2011,

## 2 Einleitung

Gao und Fan 2013). Vermehrter Import von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe in die Leber, verminderter Export dieser aus der Leber oder eine beeinträchtigte Beta-Oxidation der Fettsäuren können ursächlich für die vermehrte Einlagerung von Triglyzeriden in die Leber sein (Donnelly et al. 2005). Dabei werden Aufnahme, Synthese, Abbau und Sekretion der freien Fettsäuren in der Leber wahrscheinlich am stärksten durch eine Insulinresistenz und spätere Hyperinsulinämie beeinflusst (Sanyal et al. 2001). Durch diese Veränderungen wird das Leberparenchym anfälliger für oxidativen Stress als Folge des erhöhten Fettsäuremetabolismus. Eine Rolle spielen auch das verminderte Vorkommen von Antioxidantien, proinflammatorischen Zytokinen, TNF  $\alpha$  und mitochondriale Dysfunktion, die letztlich in der Summe zu entzündlichen Veränderungen und fortschreitendem Leberschaden führen (Sanyal et al. 2001).

Den Goldstandard in der Diagnostik der Fettlebererkrankung stellt die Leberbiopsie mit anschließender histologischer Untersuchung dar. Da diese jedoch aufgrund ihrer Invasivität einige Risiken, insbesondere Blutungen, birgt, rücken nichtinvasive Verfahren immer mehr in den Vordergrund (Tannapfel et al. 2010). Grundlagen dieser Verfahren sind die Fettquantifikation sowie die Betrachtung der Leber hinsichtlich vorliegender Entzündungszeichen und Fibrosierung (Tan und Venkatesh 2016). Bildgebende Verfahren wie Sonographie, MRI oder CT werden immer wichtiger für die Diagnose der NAFLD (Kinner et al. 2016). Bei Verdacht auf eine Fibrosierung des Leberparenchyms bietet sich eine Steifigkeitsmessung mittels transientser Elastographie als nichtinvasive Methode an. Nur bei nicht eindeutig erhöhten Steifigkeitswerten sollte eine Leberbiopsie erfolgen (Roeb et al. 2015).

Die Therapie der NAFLD beinhaltet eine Lebensstiländerung, die eine „*Optimierung des Körpergewichts, regelmäßige körperliche Aktivität und somit die Reduktion einer Insulinresistenz*“ beinhaltet (Roeb et al. 2016). Seit drei Jahren sind Medikamente in Erprobung, die direkt in den Stoffwechsel eingreifen, wie unter anderem Agonisten am Farnesoid-X-Rezeptor, die die Produktion von Gallensäuren steuern sowie die Insulinsensitivität erhöhen (Stefan 2020). Ziel aller Therapieformen ist es, ein Voranschreiten der Erkrankung und damit einen Übergang in irreversible Leberveränderungen im Sinne einer nichtalkoholischen Steatohepatitis, einer Zirrhose oder eines HCC zu verhindern (Roeb et al. 2016).

### 2.1.2 Lebersteifigkeit und Leberfibrose

Chronische Lebererkrankungen können mit einer erhöhten Lebersteifigkeit einhergehen. Dies wurde insbesondere an Patienten mit viralen Hepatitiden (HBV, HCV) (Sandrin et al. 2003, Kettaneh et al. 2007, Erhardt et al. 2006, Castera et al. 2005, Ganne-Carrie et al. 2006, Friedrich-Rust et al. 2008, Nguyen-Khac et al. 2008, Nahon et al. 2008, De Ledinghen et al. 2006), alkoholischer Lebererkrankung (ALE) (Nguyen-Khac et al. 2008, Kim et al. 2009, Mueller, Millonig et al. 2010), primär biliärer Zirrhose (PBZ), primär sklerosierender Cholangitis (PSC) (Friedrich-Rust et al. 2010, Corpechot et al. 2006, Gomez-Dominguez et al. 2008) sowie vereinzelt auch an Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) (Tomeno et al. 2009, Wong et al. 2010) und Autoimmunhepatitis (Romanque et al. 2008, Anastasiou et al. 2010) erforscht (Mueller und Sandrin 2010). Die Fibrose ist ein wichtiges Merkmal der fortgeschrittenen NAFLD und Vorläufer der Zirrhose. Durch die Ablagerung extrazellulärer Kollagene, wie es im Verlauf der Fibroseentstehung geschieht, verändern sich die mechanischen Eigenschaften des Lebergewebes, was in einem Verlust der Elastizität resultiert (Kinner et al. 2016). Die Diagnose Leberfibrose sollte frühzeitig gestellt werden, um das Risiko des Betroffenen einschätzen und Therapieentscheidungen treffen zu können. Dabei ist die Bestimmung des Fibrosestadiums wichtig (Mueller et al. 2014).

In der Diagnostik der Leberfibrose kommen sowohl nichtinvasive als auch invasive Verfahren zum Einsatz. Aktueller Goldstandard ist auch hier die Leberbiopsie und histologische Beurteilung mit nachfolgender Einteilung in Scoring-Systeme (Tabelle 1). Diese ist jedoch mit einer gewissen Morbidität und Mortalität verbunden (Stauber 2009). Voraussetzung für eine erfolgreiche Biopsie ist die Entnahme einer ausreichenden Anzahl und Größe an Proben. Denn bei unzureichendem Biopsiematerial können aufgrund der ungleichmäßigen Fibrosierung der Leber Stichprobenfehler auftreten, die die Aussagekraft einschränken (Stauber 2009, Mueller et al. 2014). Zur Beurteilung des gewonnenen Biopsats werden unterschiedliche Scoring-Systeme verwendet. Die folgenden Tabellen zeigen eine Übersicht über gängige Scoring-Systeme (Desmet et al. 1994, Bedossa und Poynard 1996, Ishak et al. 1995, Kleiner et al. 2005, Scheuer 1967) (Tabelle 1) sowie die Stadieneinteilung einer Leberfibrose nach Desmet et al. (Schirmacher et al. 2004, Desmet et al. 1994) (Tabelle 2).

**Tabelle 1:** Scoring Systeme für Leberfibrose/-zirrhose

Scoring system	Stadium	Anwendung
Nach Desmet et al.	0-4	Virale Lebererkrankungen
Metavir	0-4	Virale Lebererkrankungen
Nach Ishak	0-6	Virale Lebererkrankungen
NAS nach Kleiner und Brunt	0-4	Nichtalkoholische Lebererkrankung
Nach Scheuer	1-4	Chronisch biliäre Erkrankungen

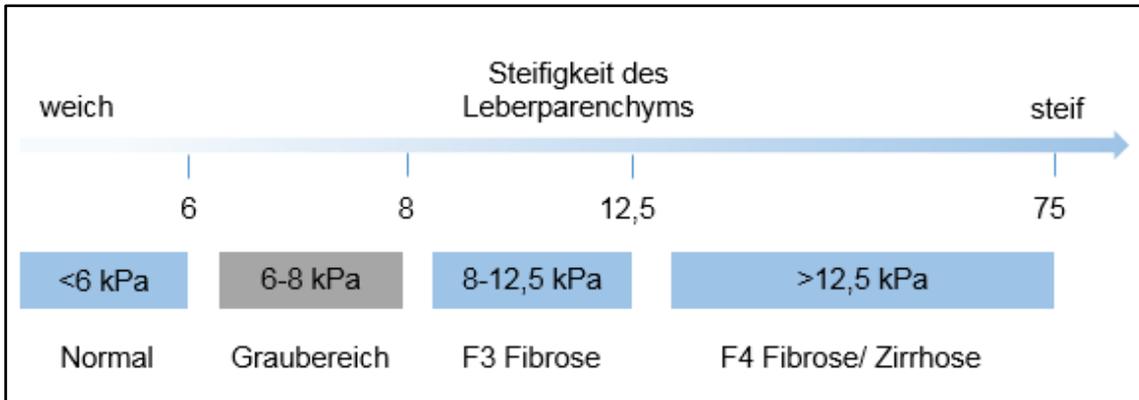
**Tabelle 2:** Stadieneinteilung der Leberfibrose nach Desmet et al. 1994

Stadium	Fibrose	Histologie
0	Keine	keine Faservermehrung
1	mild/geringgradig	Portale Faservermehrung, keine Septen
2	mäßig/mittelgradig	Imkomplette oder komplette portoportale Fasersepten, erhaltene Architektur
3	Schwer/hochgradig	Septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung, kein Anhalt für kompletten zirrhotischen Umbau
4	Zirrhose	Wahrscheinlicher oder definitiver zirrhotischer Umbau

Auf die Serummarker als nichtinvasive diagnostische Methode wird an diesem Punkt nicht näher eingegangen, da diese für die Arbeit nicht relevant waren.

Zu den Bildgebungsverfahren in der Diagnostik der Leberfibrose gehören radiologische, sonographische und elastographische Verfahren. Die konventionelle Sonographie ist insbesondere für Screeninguntersuchungen auf fokale Läsionen der Leber sowie zur Beurteilung der Gefäßversorgung und zur Detektion einer portalen Hypertension geeignet (Friedrich-Rust und Vermehren 2013). Elastographische Verfahren können zwischen leichtgradiger, signifikanter Fibrose und Leberzirrhose unterscheiden (Abbildung 1) und bieten damit eine zuverlässige Methode zur Beurteilung des Fibrosierungsgrades der Leber (Friedrich-Rust und Vermehren 2013, European Association for Study of Liver 2012). Die folgende Abbildung zeigt die

Grenzwerte für die Elastographie für unterschiedliche Fibroestadien mit dem FibroScan® in kPa und wurde erstellt nach Mueller und Sandrin 2010 und Mueller et al. 2014.



**Abbildung 1:** Transiente Elastographie- Fibroestadien

(Quelle: modifiziert nach Mueller und Sandrin 2010 und Mueller et al. 2014)

Bei Werten unter sechs kPa kann eine chronische Lebererkrankung mit Fibrosierung ausgeschlossen werden. Für die Fibroestadien F3 und F4 (Zirrhose) gelten Grenzwerte von 8 und 12,5 kPa. Werte zwischen 6 und 8 kPa bilden einen Graubereich, weshalb niedrigere Fibroestadien nicht immer eindeutig unterschieden werden können (Mueller et al. 2014). Dies ist dadurch bedingt, dass gewisse Einflussfaktoren wie andere Lebererkrankungen, aber auch Nahrungsaufnahme oder Atemmanöver die Lebersteifigkeitsmessung beeinflussen können (Mueller et al. 2014). Erkrankungen, die die Lebersteifigkeit beeinflussen sind zum Beispiel Inflammation, Cholestase, Stauungsleber, Tumordinfiltration der Leber oder Amyloidablagerungen. Diese Einflussfaktoren können zu falsch hohen Steifigkeitswerten in der Elastographie führen (Mueller und Sandrin et al. 2010). Die reine Fettleber hingegen verursacht keinen Anstieg der Lebersteifigkeit (Mueller und Sandrin 2010, Mueller et al. 2010, Wong et al. 2010).

Wird eine erhöhte Lebersteifigkeit diagnostiziert, sollte weitere Diagnostik (Sonographie, Labor, Biopsie) im klinischen Kontext erfolgen, um die Ursache zu finden und entsprechende Therapie einleiten zu können (Mueller et al. 2014). Die Kombination aus Serumfibrosemarkern und Elastographieverfahren zur Diagnostik des Fibroestadiums kann bei Übereinstimmung eine Leberbiopsie ersetzen (Friedrich-Rust und Vermehren 2013). Bei Unklarheiten ist die histologische Gewebebeurteilung jedoch unumgänglich (Friedrich-Rust und Vermehren 2013).

### 2.2 Verfahren zur Quantifikation der Fibrose- Elastographie

#### 2.2.1 Grundlagen

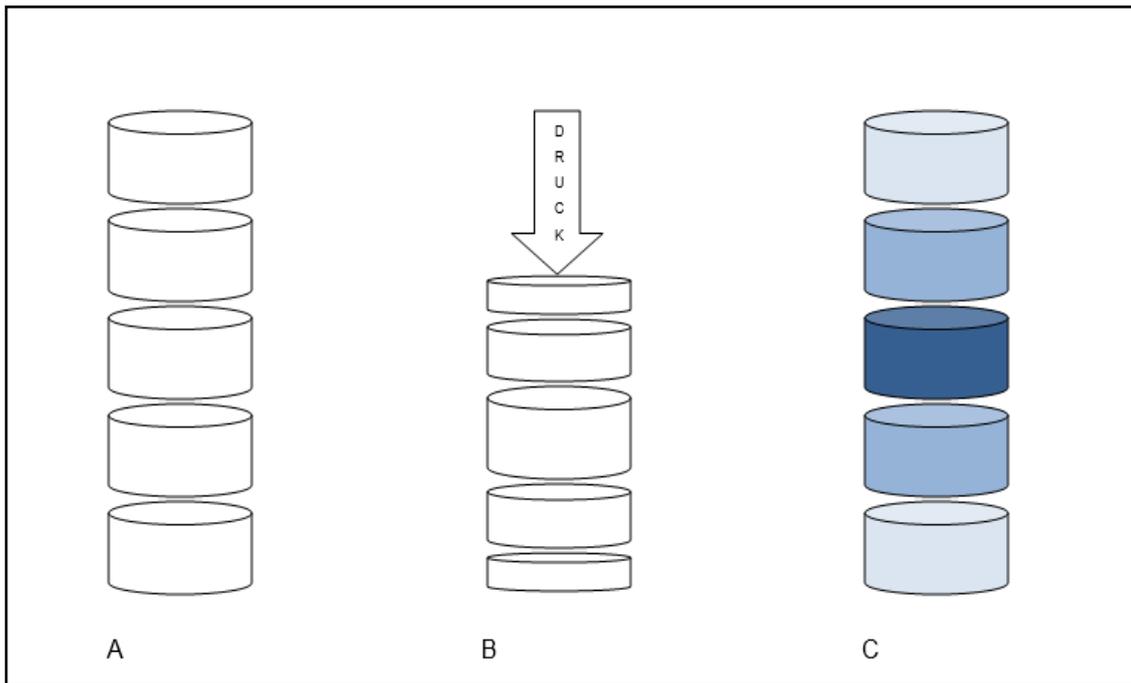
Die Elastographie ist ein, meist auf Ultraschall basierendes, Verfahren der Bildgebung, das sich unterschiedliche Elastizitäts-/ Steifigkeitseigenschaften von Geweben und Organen zu Nutze macht, um diese darzustellen (Tang et al. 2015). Die Elastizität eines Materials beschreibt die Fähigkeit, nach Einwirkung eines Druckes, der zur Verformung führt, wieder in seine ursprüngliche Form zurückzukehren (Nowicki und Dobruch-Sobczak 2016). Das Hooke'sche Gesetz besagt, dass die Verformung eines Materials direkt proportional zu der einwirkenden Belastung ist. Dies kann nach der Formel

$$\sigma = E\varepsilon \text{ [N/m}^2\text{=Pa]}$$

( $\sigma$  = einwirkende Belastung in N/m<sup>2</sup>,  $\varepsilon$  = Materialverformung) berechnet werden (Mueller und Sandrin 2010). Die Steifigkeit eines Materials (E) wird in kPa angegeben und beschreibt die Resistenz des Materials gegenüber Verformung. E wird auch als Elastizitätsmodul oder „Young's modulus“ bezeichnet (Mueller und Sandrin 2010). Um steifes Material zu verformen, muss ein hoher Druck ausgeübt werden, während sich weiches Material bereits bei geringer Druckausübung stark verformt (Mueller und Sandrin 2010).

In der Elastographie unterscheidet man statische/ quasi-statische Verfahren von dynamischen Verfahren:

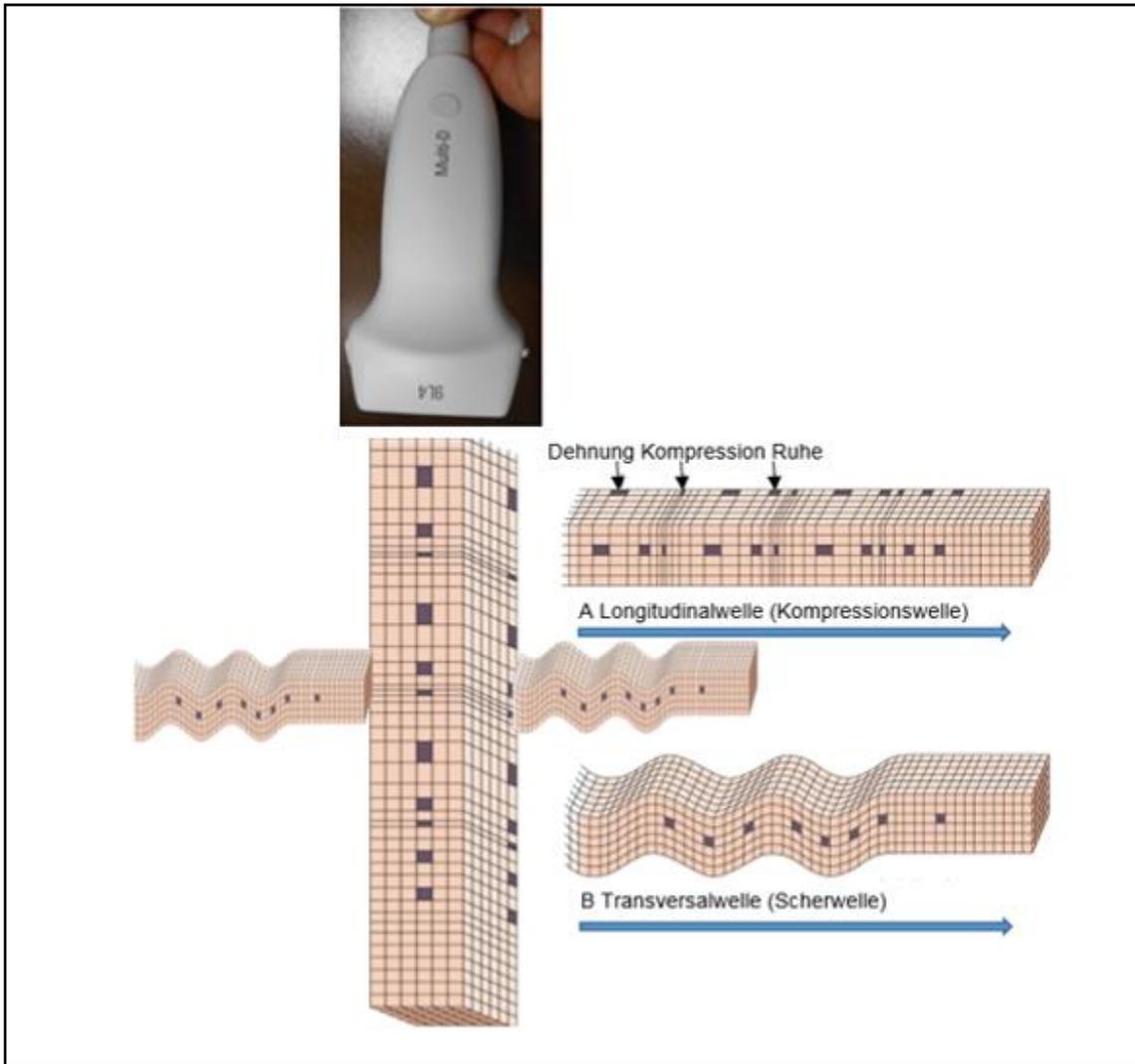
Statische Verfahren sind dadurch gekennzeichnet, dass ein manueller (statisch) oder physiologisch (quasi-statisch) entstandener Druck eine Verformung des Gewebes bedingt, die farbkodiert abgebildet werden kann (Tang et al. 2015). Das so entstandene farbige Bild wird als Elastogramm bezeichnet (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Entstehung des Elastogramms

Dunkle Farben: Steifes, nicht-elastisches Gewebe; helle Farben: weiches, elastisches Gewebe  
(Quelle: modifiziert nach Lazebnik 2008)

Dynamische Verfahren hingegen beruhen auf der Detektion der Ausbreitung einer Scherwelle im Gewebe (Tang et al. 2015) (Abbildung 3). Bei dieser Scherwelle handelt es sich um eine Transversalwelle, deren Schwingung senkrecht zu ihrer Ausbreitungsrichtung erfolgt und die zur Bestimmung der Elastizität eines Mediums herangezogen werden kann. Im Gegensatz dazu entspricht die Schwingungsrichtung einer Longitudinalwelle der Ausbreitungsrichtung. Sie stellt die Kompressibilität eines Mediums dar.



**Abbildung 3:** Longitudinal-/Transversalwelle

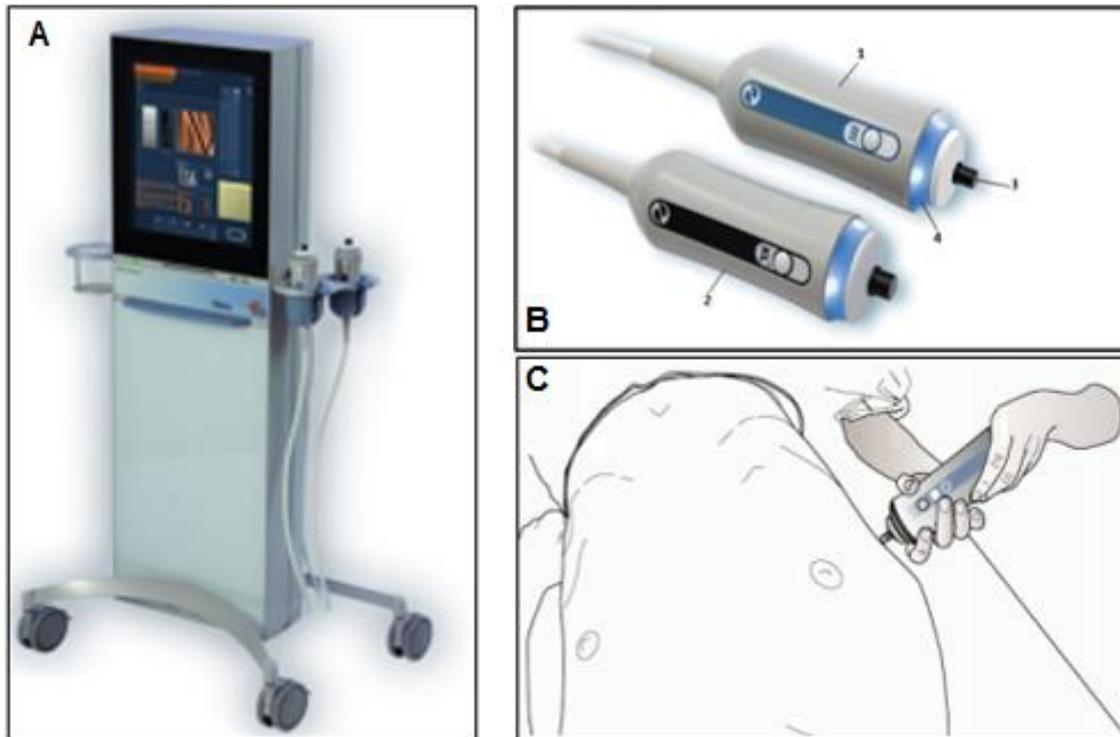
Blaue Pfeile: Ausbreitungsrichtung (Quelle: erstellt nach Vorlesung Seismische Explorationsverfahren, KGH, Köln)

### 2.2.2 Transiente Elastographie

Die transiente Elastographie gehört zu den dynamischen Verfahren und beruht auf der Ausbreitung einer niederfrequenten Scherwelle im Gewebe. Eigens für die Methode der transienten Elastographie wurde von der Firma EchoSens (Paris, France) der FibroScan® entwickelt (Sarvazyan et al. 2011) (Abbildung 4).

Dieser ist mit einer Sonde ausgestattet, die Vibrationen aussendet und an deren Oberseite sich ein kleiner Ultraschallkopf befindet. Die Sonde generiert einzelne Pulse einer Vibration niedriger Amplitude und Frequenz (50 Hz), die über den Ultraschallkopf ausgesendet wird und die Entstehung einer elastischen Scherwelle auslöst, welche

sich nun im Gewebe ausbreiten kann und von der Ultraschallsonde erfasst wird. Die Geschwindigkeit der Scherwellenausbreitung korreliert hierbei mit der Steifigkeit des Gewebes (Jung und Kim 2012). Man unterscheidet drei Sondengrößen (S-, M-, XL-Sonde) für Kinder, Erwachsene und adipöse Erwachsene (Mueller et al. 2014).



**Abbildung 4:** FibroScan® mit Messsonden und Messposition  
(A) FibroScan® 502 Touch; (B) Messsonden; (C) Messposition  
(Quelle: [www.fibroscan502touch.com](http://www.fibroscan502touch.com))

Um zuverlässige Werte zu erhalten, sollte der Patient dazu in Rückenlage den rechten Arm maximal abduziert halten. Die Sonde wird im rechten Leberlappen interkostal in Verlängerung des Xiphoids aufgesetzt (Mueller und Sandrin 2010) (Abbildung 4).

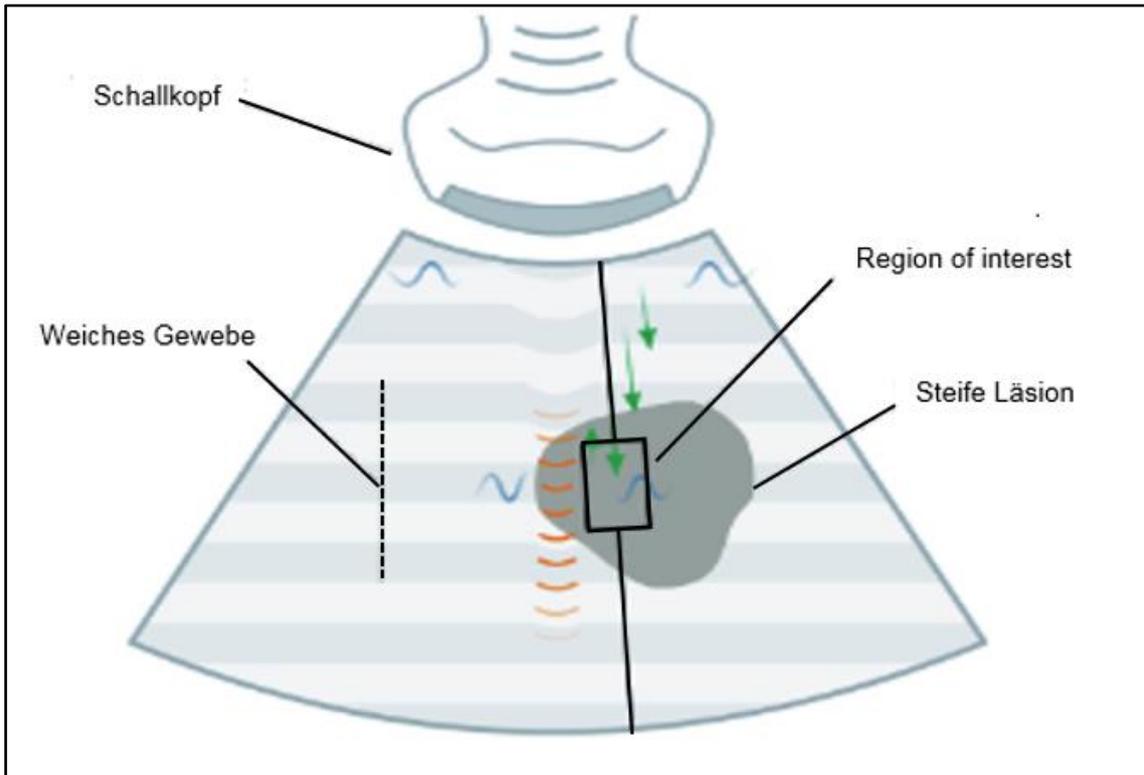
Durch Betätigung eines Knopfes beginnt die Messung, die üblicherweise pro Patient zehnmal durchgeführt wird (Jung und Kim 2012). Von den 10 Messungen wird der Median ermittelt und in der Einheit kPa angegeben. Bei dem ermittelten Wert handelt es sich um die Gewebesteifigkeit in einem Tiefensegment von 1 cm bis 4 cm Tiefe unter der Sonde in Form des Young'schen Moduls  $E$ . Der FibroScan® kann Werte zwischen 1,5 kPa und 75 kPa messen (Mueller und Sandrin 2010). Die Erfolgsrate der Messungen ergibt sich aus der Anzahl verwertbarer Messungen geteilt durch die Anzahl aller Messungen und sollte 60% nicht unterschreiten, um ohne große Streuung als zuverlässig zu gelten (Jung und Kim 2012). Die transiente Elastographie mittels

FibroScan® kann auch von in der bildgebenden Sonographie ungeübten Untersuchern innerhalb weniger Minuten erlernt und durchgeführt werden und ermöglicht so eine objektive, untersucherunabhängige Bestimmung der Lebersteifigkeit (Mueller et al. 2014). Die Darstellung eines B-Bildes ist mit dem FibroScan® nicht möglich. Die transiente Elastographie wird in der Diagnostik chronischer Lebererkrankungen zur Detektion einer Fibrose eingesetzt. Die erhöhte Gewebesteifigkeit kann mit dem FibroScan® in Form einer erhöhten Scherwellengeschwindigkeit und damit eines erhöhten Young'schen Moduls nachgewiesen werden (Bohte et al. 2013). Die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie wurde in vielen Studien evaluiert und zeigt eine Spezifität und Sensitivität von ungefähr 90% für die Diagnose der Leberzirrhose, und von 70-80% für die Diagnose der Leberfibrose (Friedrich-Rust et al. 2008, Almpanis et al. 2016, Tsochatzis et al. 2011, Talwalkar et al. 2007). Limitierende Faktoren des FibroScan® sind das Vorhandensein von Aszites sowie Adipositas, da diese zu einer direkten Abschwächung des Ultraschallsignals führen. Dem Einfluss dieser beiden Faktoren konnte jedoch durch die Einführung der XL-Sonde entgegengewirkt werden (Mueller und Sandrin 2010, Foucher et al. 2006).

### 2.2.3 Acoustic radiation force impulse (ARFI)

Auch die Acoustic radiation force impulse Bildgebung zählt zu den dynamischen elastographischen Verfahren. Die ARFI Messung ist ein spezieller Mess- und Analysemodus, der in ein bildgebendes Ultraschallgerät integriert ist. Der Schallkopf sendet einen Kurzzeit-Druckimpuls aus, der im Gewebe zu einer Verdrängung desselben führt und dadurch die Entstehung einer elastischen Scherwelle auslöst (Friedrich-Rust, Wunder et al. 2009) (Abbildung 5). Nach dem Druckimpuls werden in der Folge Ultraschallmessungen durchgeführt, die die Gewebeverdrängung erfassen (Bruno et al. 2016). Treffen Scherwelle und Detektionsimpulse aufeinander, kann die Lokalisation der Scherwelle zu einem bestimmten Zeitpunkt festgestellt und damit die Scherwellengeschwindigkeit in der Region of Interest (ROI) berechnet werden (Lazebnik 2008).

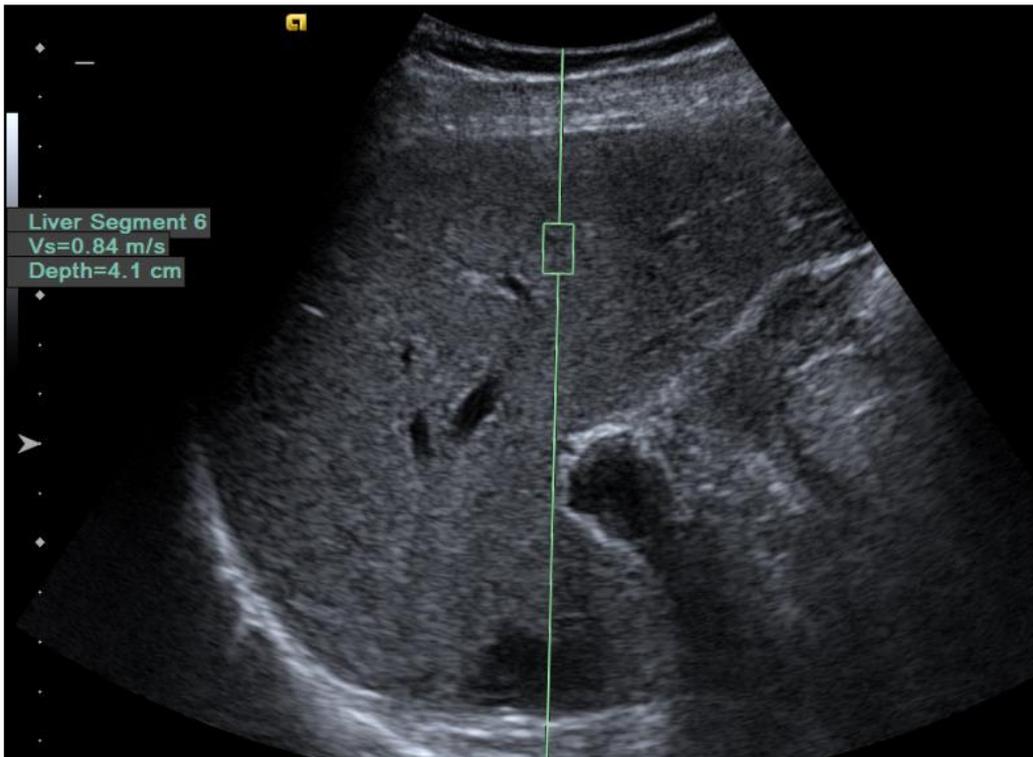
Möglich ist dies, da die laterale Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwelle eine Größenordnung langsamer ist (1-10 m/s), als die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Bildgebungsultraschallwelle im Körper (ca. 1540 m/s).



**Abbildung 5:** Schematische Darstellung der ARFI-Technik

Grau: steife Läsion in umliegendem weichem Gewebe; orange: Druckimpuls; blau: Scherwelle; grün: Detektionsimpulse; schwarzes Rechteck: ROI (Quelle: modifiziert nach Lazebnik 2008)

Die Geschwindigkeit der Scherwelle kann mittels Impuls-Echo-Ultraschall-Erfassung bestimmt werden und wird in m/s angegeben (Friedrich-Rust et al. 2008). Die Geschwindigkeit korreliert mit der Steifigkeit des untersuchten Gewebes: je steifer das Gewebe, desto höher die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwelle (Friedrich-Rust et al. 2008). Die Integration in ein gewöhnliches Ultraschallgerät erlaubt eine genaue Lokalisation der ROI im B-Bild, von der aus der Impuls ausgesendet und die Scherwellengeschwindigkeit gemessen wird (Abbildung 6). Die Größe der ROI beträgt 1 x 0,5 cm (Bruno et al. 2016).



**Abbildung 6:** ARFI-Messung

Grüne Box: ROI; Vs: Scherwellengeschwindigkeit in m/s, Depth: Tiefe der ROI gemessen von der Abdomenoberfläche (Quelle: eigene Aufnahme, Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes)

Die ARFI-Methode wurde von Siemens als „Virtual Touch™ tissue quantification“ (Quantifizierung von Gewebe) eingeführt, wird mittlerweile auch von allen größeren Ultraschallfirmen (GE, Canon, Toshiba, Philips) angeboten und kommt in der Diagnostik verschiedener Lebererkrankungen zum Einsatz. ARFI stellt eine zuverlässige Methode zur Bestimmung des Schweregrades einer Leberfibrose oder gar Zirrhose bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, wie der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (Yoneda et al. 2010), Hepatitis B und C (Sporea et al. 2010) dar und weist eine gute diagnostische Genauigkeit für die nichtinvasive Stadieneinteilung der Leberfibrose auf (Friedrich-Rust et al. 2012, Yoon et al. 2012, Crespo et al. 2012). Eine Metaanalyse von Liu et al. (2015) berichtet über eine Gesamtspezifität von 85,2% und eine Gesamtsensitivität von 80,2% für die Diagnose einer signifikanten Fibrose mittels ARFI-Technik bei an NAFLD erkrankten Patienten (Liu et al. 2015).

Als Normalwert der Scherwellengeschwindigkeit für eine gesunde Leber werden in verschiedenen Studien Werte zwischen 0.85 und 1.25 m/s angegeben (Son et al. 2012, Popescu et al. 2011, Eiler et al. 2012). Die Cut- off- Werte der ARFI-

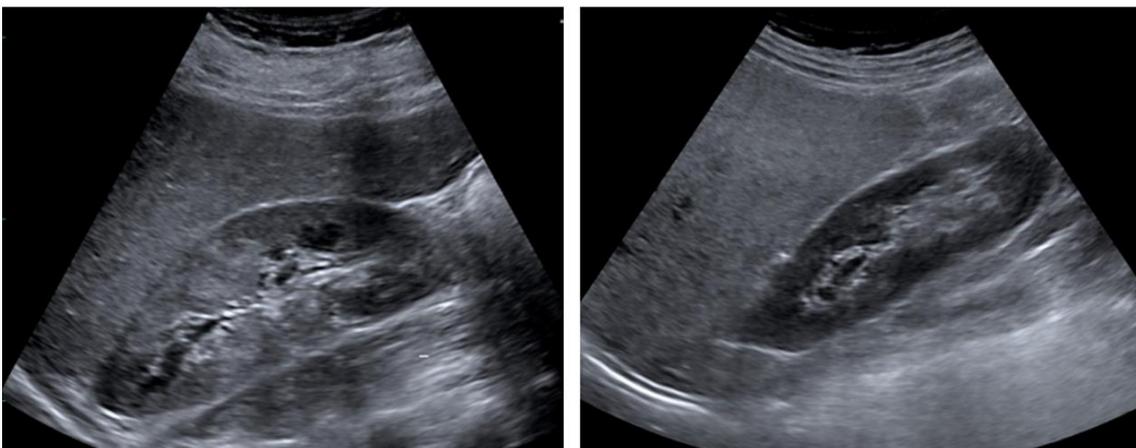
Elastographie zur Bestimmung des Leberfibrosegrades betragen nach Cosgrove et al. (2013)  $>1,21-1,34$  m/s für einen Fibrosegrad  $F \geq 2$  und  $>1,55-2,0$  m/s für die Zirrhose/F4 (Bamber et al. 2013, Cosgrove et al. 2013).

Auch Raumforderungen der Leber können mit Hilfe der ARFI-Bildgebung erkannt werden. Obwohl die Meinungen über den Einsatz der ARFI-Methode zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Raumforderungen noch auseinander gehen, eignet sie sich dennoch zur Früherkennung primitiver neoplastischer Knoten, unter anderem in der Verlaufskontrolle von Zirrhosepatienten (Rizzo et al. 2012, Frulio et al. 2013).

### 2.3 Verfahren zur Quantifikation des Leberfettgehaltes

#### 2.3.1 Sonographische Verfahren

In der Sonographie stellt sich eine normale Leber in ihrer Echogenität ähnlich wie die Niere dar. Eine Fettleber hingegen erscheint sonographisch heller als die Niere (Abbildung 7). Dies ist dadurch begründet, dass ein erhöhter Fettgehalt zu einer erhöhten Streuung der Schallwellen führt (Lupsor und Badea 2005). Gleichzeitig zeigt sich eine zunehmende Dämpfung (engl. *attenuation*) der sich ausbreitenden Ultraschallwelle.



**Abbildung 7:** Sonographie der Leber

Links: normale Leber; rechts: Fettleber (Quelle: Prof. Dr. Kubale, Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes)

Dieses Phänomen ist sehr deutlich bei moderater bis schwerer Ausprägung der Fettleber, sodass die Sensitivität und Spezifität bei 78,4-90,8% und 76,9-90,9% liegen (Bohte et al. 2011, Kinner et al. 2016). Bei geringer Steatosis hingegen nehmen Sensitivität und Spezifität ab auf Werte zwischen 62,2-82,1% und 76,2-90,1% (Bohte et al. 2011, Kinner et al. 2016). Dennoch hängen Qualität und Genauigkeit der Sonographie vom Untersucher, der Ausstattung und dem Patienten (Bohte et al. 2012) ab und können bei fortgeschrittener Erkrankung durch Fibrose oder Entzündung beeinflusst werden (Dasarathy et al. 2009, Tobarı et al. 2009).

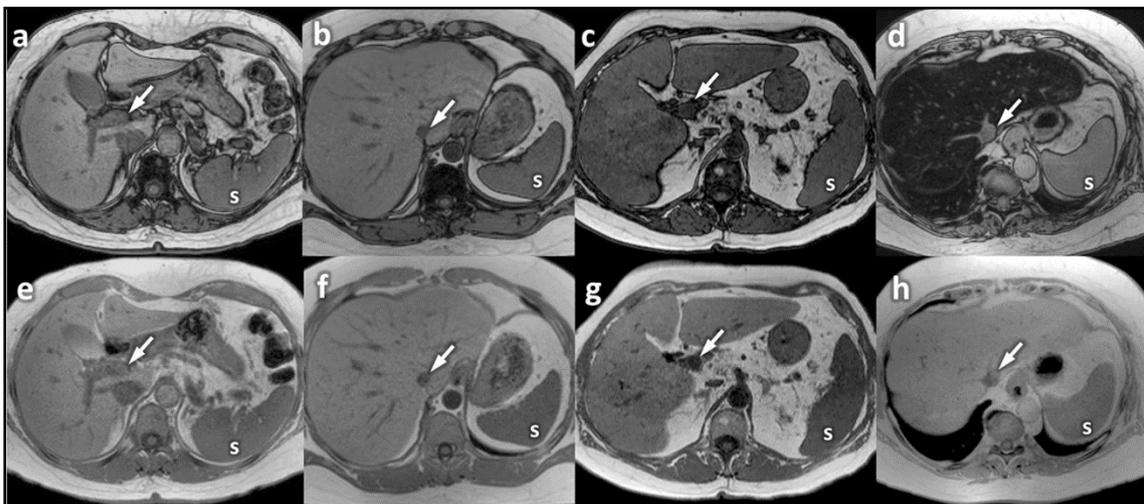
Weitere Verfahren zur Fettquantifikation beruhen auf der Berechnung von Rückstreuoeffizienten (engl. *backscatter coefficient*; BSC) (Lin et al. 2015) und Dämpfungswerten (engl. *Attenuation Parameters*; AP) (Lu et al. 1999). Diese Ultraschallmethoden bieten die Möglichkeit der quantitativen Schätzung von akustischen Parametern, welche durch Krankheitsprozesse im Gewebe beeinflusst werden können. Echo-Signale werden durch Gewebeeigenschaften beeinflusst, die sich auf die Frequenzabhängigkeit der zurückgestreuten Signale auswirken (Andre et al. 2014). Diese Technik ermöglicht die Charakterisierung kleinster Gewebestrukturen zur Unterstützung der Diagnostik von Krankheitsprozessen und deren Behandlungsüberwachung (Rosado-Mendez et al. 2013, Insana und Oelze 2006, Thijssen 2003). Hierzu gehört auch der kontrollierte Dämpfungskoeffizient (engl. *controlled attenuation parameter*; CAP), der eine objektive Messung der Schalldämpfung darstellt (Sasso et al. 2010). Die Messung ist mit neueren Generationen des FibroScan® der Firma Echosens (Paris, France) möglich. Die Bedeutung des CAP wurde in mehreren großen Studien (Karlas et al. 2017, Wong et al. 2017, Vuppalanchi et al. 2018, Petta et al. 2017) getestet.

### 2.3.2 Magnetresonanz-Bildgebung

Die Magnetresonanz-Bildgebung bietet die Möglichkeit der nichtinvasiven Quantifikation des Leberfettgehaltes (Dulai et al. 2016). Dabei stellt die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) den Goldstandard dar (Geier 2018). Im Vergleich mit anderen Bildgebungsverfahren ist die MRI das Einzige, das eine milde Steatosis mit hoher Sensitivität und Spezifität nachweisen (Kinner et al. 2016) und bereits einen Fettgehalt ab 5% zuverlässig quantifizieren kann, während eine Steatosis im konventionellen Ultraschall erst ab ca. 30% auffällt (Loomba 2018, Geier 2018).

Eine neuere, schneller durchführbare Methode ohne Spektroskopie-Technologie ist die MRI-PDFF (engl. *Proton density fat fraction*). In einer normalen Leber entsteht das Protonen-MR-Signal des Leberparenchyms durch das mobile Wasser im Gewebe. Bei einer Lebersteatosis mit pathologischer Fettakkumulation entsteht das Signal aus einer Mischung aus Wasser- und Triglycerid-Molekülen (Kinner et al. 2016). Die Protonen in den Fett- und Wassermolekülen schwingen auf unterschiedlichen Frequenzen. Diese Eigenschaft kann verwendet werden, um die Protonensignale von Fett und Wasser getrennt zu messen (Kinner et al. 2016).

Eine weit verbreitete Methode zur Fettquantifikation ist die two point Dixon Technik. Hierbei werden zwei Bilder erstellt. Eines enthält die Summe aus Wasser- und Fettanteil der Leber und wird als in-phase (IP) bezeichnet, das andere die Differenz (Wasser-Fett) und wird als opposed-phase (OP) bezeichnet (Kinner et al. 2016) (Abbildung 8). Bei einer normalen Leber ohne erhöhten Fettgehalt ist das Signal in beiden Bildern annähernd gleich, da nur Wasser zu dem Signal beiträgt (Kinner et al. 2016). Mit steigendem Fettgehalt der Leber wird das Leberparenchym auf dem zweiten Bild, welches die Differenz aus Wasser- und Fettgehalt widerspiegelt, immer dunkler (Kinner et al. 2016).



**Abbildung 8:** In-phase und opposed-phase-MRI bei NAFLD

IP (untere Reihe), OP (obere Reihe); (a) und (e): normale Leber; (b) und (f): milde Steatosis; (c) und (g): moderate Steatosis; (d) und (h): schwere Steatosis; S= Splen/ Milz (Quelle: Kinner et al. 2016)

In diesen IP/OP Bildern kann auch die genaue Fettfraktion (FF) angegeben werden (Kinner et al. 2016). Die Fettfraktion kann theoretisch Werte zwischen 0% (nur Wasser)

und 100% (nur Fett) annehmen (Lee und Park 2014). Die Berechnung der FF-Werte mittels IP-OP-Bildgebung kann allerdings nur Werte zwischen 0% und 50% ermitteln. Da eine schwere Steatosis jedoch mit einem höheren Fettgehalt einhergehen kann, liegen hier die Grenzen dieser Methode (Kinner et al. 2016).

Die MRI-PDFF ist in der Forschung inzwischen als Referenz-Standard für Leberfett angenommen (Hu et al. 2012). Die Korrelation mit der histologischen Einteilung bei NAFLD-Patienten ist hoch (Kukuk et al. 2015, Idilman 2016). Folgende Tabelle zeigt die den histologischen Stadien der Steatosis entsprechenden Intervalle in der MRI-PDFF bei NAFLD (Tabelle 3).

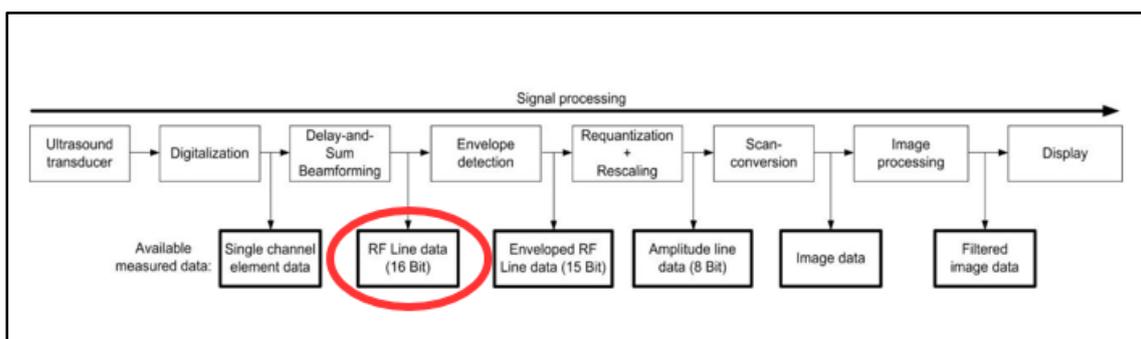
**Tabelle 3:** MRI-PDFF-Intervalle

Stadium	PDFF in %	Beschreibung
0	0-6,4	Normal
1	6,5-17,4	Leicht
2	17,5-22,1	Moderat
3	22,2 und mehr	Schwer

(erstellt nach Tang et al. 2013, Tang, Desai et al. 2015)

### 2.3.3 Ultrasound research interface

Mit dem Ultrasound Research Interface (URI) existiert in wenigen Ultraschallgeräten die (optionale) Möglichkeit, Radiofrequenz-Echosignale direkt digital aufzunehmen (Brunke et al. 2007). Radiofrequenzdaten entstehen als Zwischenschritt in der Signalverarbeitung von der Generierung einer Ultraschallwelle im Wandler bis hin zur Darstellung als B-Bild (Tretbar et al. 2014) (Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Signalverarbeitung einer Ultraschallwelle

Rote Markierung: Entstehung der Radiofrequenzdaten (Quelle: Tretbar et al. 2014)

## 2 Einleitung

Der Ultraschallwandler fungiert zeitgleich als Transmitter und als Empfänger. Er erzeugt hier für die abdominelle Diagnostik durch elektro-mechanische Umwandlung (piezoelektrischer Effekt) Ultraschallwellen in einem Frequenzbereich von 2 bis 4 MHz. Während ihrer Ausbreitung im Gewebe werden diese Wellen teilweise an Gewebegrenzen und Strukturen, die größer sind als die Wellenlänge des Ultraschalls, entsprechend des Auftreffwinkels in eine Richtung reflektiert und an kleineren Strukturen in alle Richtungen gestreut (Brunke et al. 2007).

Der Wandler detektiert im Empfängermodus die reflektierten und zurückgestreuten Echosignale. Durch Kombination aller auftreffenden Signale mit passender geometrischer Verzögerung wird durch einen Strahlenformer (engl. *Beamformer*) eine einheitliche Bildlinie berechnet (bzw. rekonstruiert). Mehrere solcher Bildlinien mit nebeneinander durchgeführter Schallstrahl-Rekonstruktion bilden ein zweidimensionales Bild. Das Datenspektrum der einzelnen Echodaten liegt im Radiofrequenzbereich und enthält neben der Amplitudeninformation der Schallwellenintensität auch noch die Phaseninformation der empfangenen Ultraschallwelle selbst. Die kombinierten Signale, die aus dem Strahlenformer hervorgehen, werden als strahlengeformte Radiofrequenzdaten bezeichnet. Diese Daten sind über die URI-Schnittstelle zugänglich und sind mit ihrem hohen Datengehalt optimal für die digitale Signalverarbeitung zur Feature Extraktion oder Klassifikation geeignet (Brunke et al. 2007).

Um Radiofrequenzdaten zu erhalten, kann ein klinisches Ultraschallgerät mit dem Ultrasound research interface ausgestattet werden. Das Axis<sup>TM</sup> Direct Ultrasound Research Interface ist ein Feature auf den Ultraschallgeräten Antares<sup>TM</sup> Premium Edition und Acuson S 2000 der Firma Siemens zur Erfassung von Radiofrequenzdaten (Brunke et al. 2007).

## 2.4 Ziel der Studie und Fragestellungen

Ziel des ersten Teils dieser Studie war die Evaluation der Reproduzierbarkeit von Elastographiemethoden, insbesondere der ARFI Methode, und der wichtigsten Einflussfaktoren. Dazu wurden vier Sonographiegeräte mit jeweils bis zu drei Schallköpfen unterschiedlicher Frequenz verglichen. Die Messungen wurden an einem Leberfibrose-Elastographie-Phantom durchgeführt, welches vier unterschiedliche Stadien der Lebersteifigkeit widerspiegelt.

Folgende Fragestellungen sollten beantwortet werden:

- 1. Eignet sich das Leberfibrosephantom für die Messung der Scherwellengeschwindigkeit?*
- 2. Wie ist die Reproduzierbarkeit der mittels ARFI gemessenen Ergebnisse jeweils an den verschiedenen Ultraschallgeräten?*
- 3. Welche Einflussfaktoren auf die Messung der Scherwellengeschwindigkeit gibt es?*
- 4. Bleibt das Phantom in Langzeituntersuchungen bezüglich der Messwerte konstant?*

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde untersucht, ob es möglich ist, mit Ultraschall das Ausmaß der Leberverfettung quantitativ abzuschätzen. Dazu wurde ein neues Programm zur Auswertung von Ultraschall-Radiofrequenzdaten als Methode zur Quantifikation des Leberfettgehaltes evaluiert.

Hierfür wurden Radiofrequenzdaten freiwilliger Probanden mit unterschiedlichem Leberfettgehalt akquiriert und ausgewertet.

Folgende Fragestellungen sollten beantwortet werden:

- 5. Welche Veränderungen des Spektrums finden sich in Abhängigkeit der Tiefe?*
- 6. Lassen sich die Veränderungen zur Abschätzung des Fettgehaltes qualitativ und quantitativ nutzen?*

## 3 Material, Methodik und Probanden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Pilotstudie, in der die Tauglichkeit eines Phantommodells sowie eines Programms zur Auswertung von Radiofrequenzdaten evaluiert und validiert wurden. Es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Elastizitätsmessung der Phantommodelle mittels transientscher Elastographie
- Elastizitätsmessung der Phantommodelle mittels ARFI-Scherwellenelastographie
- Elastizitätsmessung der Leber am Probanden mittels ARFI-Scherwellenelastographie
- MR-Fettquantifizierung am Probanden mit der Two point Dixon Technik (PDFFF)
- Aufnahme von Radiofrequenzdaten am Probanden

### 3.1 Versuche zur Quantifikation der Fibrose

#### 3.1.1 Sonographie-Geräte und Schallköpfe

Die ARFI-Messungen der Phantome wurden mit den Sonographie-Geräten Acuson S3000 und S2000 der Firma Siemens (in den Versionen VC10 und VD10B) und dem Aplio 500 der Firma Toshiba (Version 6,50 Rev. 0) durchgeführt (Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Sonographiegeräte

Links: Siemens Acuson S2000 HE mit 6C1-(oben rechts), 4C1- (oben links) und 9L4- Schallkopf (unten) (Quelle: [healthcare.siemens.de](http://healthcare.siemens.de))

Rechts: Toshiba Aplio 500 (Quelle: [toshibamedicalsystems.com](http://toshibamedicalsystems.com))

Zur Reproduzierbarkeitsmessung der Phantome wurden nieder- und hochfrequente sowie Linear- und Konvex-Schallköpfe verwendet. Zum Einsatz kamen die Konvex-Schallköpfe 4C1 und 6C1 sowie der Linear-Schallkopf 9L4 (Tabelle 4). Die Messung der ARFI-Werte am Probanden erfolgte jeweils mit dem 4C1- oder 6C1-Konvexschallkopf.

**Tabelle 4:** Sonographiegeräte und Schallköpfe

Hersteller	Gerät	Schallkopf
Siemens	Acuson S2000	4C1, 9L4
Siemens	Acuson S3000	4C1, 6C1, 9L4
Siemens	Acuson S2000 HE	4C1, 6C1
Toshiba <sup>1</sup>	Aplio 500	6C1

<sup>1</sup>heute Canon

#### 3.1.2 FibroScan®

Die Steifigkeit der Phantome wurde ebenfalls mit dem FibroScan® der Firma Echosens™ (Paris, France) ermittelt. Dieser nutzt die Methodik der transienten Elastographie. Es kamen M- und XL-Sonden zum Einsatz.

#### 3.1.3 Phantommodell

Wir verwendeten zur Simulation verschiedener Lebersteifigkeiten ein Testphantom. Die Elastizität der Phantomboxen wurde basierend auf der durchschnittlichen Gewebeelastizität der unterschiedlichen Stadien einer Leberfibrose ausgewählt. Bei dem Testphantom handelte es sich um das „Shear Wave Liver Fibrosis- Phantom Model 039“ des Herstellers CIRS (Abbildung 11). Dieses beinhaltet vier Zylinder, ursprünglich mit den Steifigkeitswerten 3, 12, 27 und 48 kPa. Dabei repräsentiert der 3 kPa-Zylinder die Elastizität von gesundem Gewebe und der 48 kPa-Zylinder die Elastizität des Gewebes einer Leberfibrose im Stadium F4. Weitere Charakteristika dieser Phantome sind eine Dämpfung von 0,5 dB/cm/MHz, eine Schallgeschwindigkeit von 1560-1600 m/s sowie eine Dichte von 1,03 g/cc.

Jeder Zylinder ist 10 cm mit Zerdine® und 2 cm mit einer Schall-absorbierenden Schicht gefüllt ist. Bei dem Material handelt es sich um ein solides, elastisches

### 3 Material, Methodik und Probanden

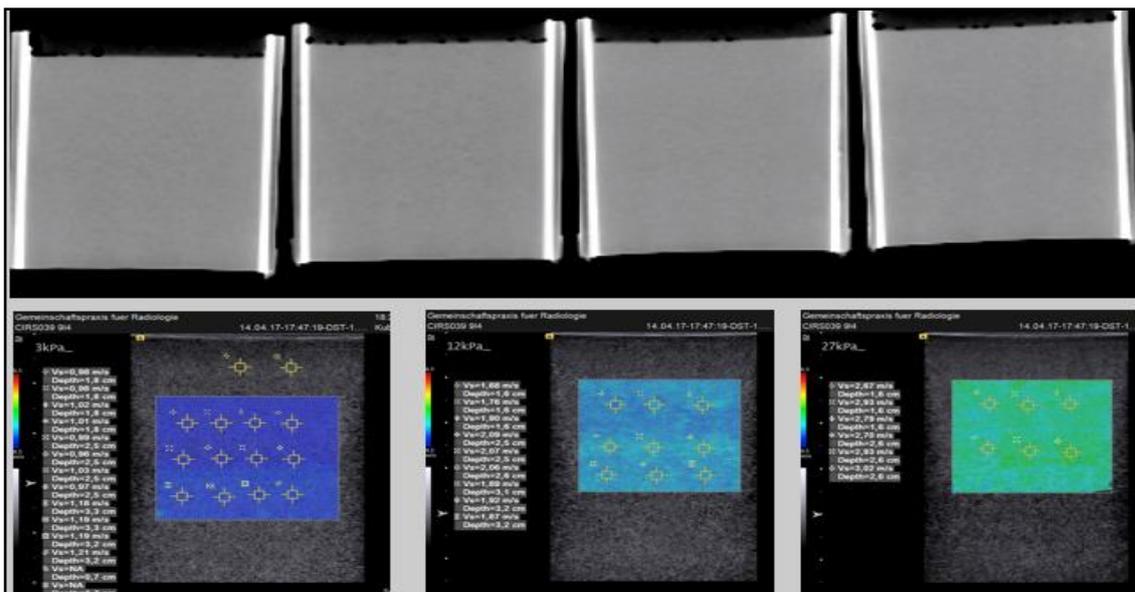
Material, das von Temperaturveränderungen unbeeinflusst bleibt und widerstandsfähig gegenüber Druck auf die Oberfläche ist. So kann Zerdine® bei Raumtemperatur die charakteristischen Ultraschalleigenschaften von menschlichem Lebergewebe imitieren.



**Abbildung 11:** Shear Wave Phantom Model 039

Hersteller: CIRS; von links nach rechts: 3, 12, 27, 48 kPa (Quelle: eigene Aufnahme)

Die Homogenität der Phantome wurde vor den Versuchen durch CT und 2D-Scherwellen- Bildgebung geprüft (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Homogenitätsprüfung des Phantoms mit CT und 2D-SWE

Obere Reihe: CT; untere Reihe: 2D-Scherwellen-Elastographie (Quelle: Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes)

### 3 Material, Methodik und Probanden

Da die ersten Messreihen des ersten Phantoms (Phantom I: Prototyp) eine Unterschätzung der Steifigkeitswerte und eine sehr große Streuung für alle Bildgebungsmodalitäten ergaben, wurde ein neues Phantom von CIRS angefordert (Phantom II), das folgende Elastizitätswerte beinhaltet: 3,5 / 10,0 / 24,7 und 44,6 kPa (Tabelle 6). Für die Langzeitmessungen wurde außerdem ein drittes Phantom mit den Elastizitätswerten: 2,1 / 7,2 / 18,3 und 36,6 kPa verwendet (Phantom III, Tabelle 7).

**Tabelle 5:** Vergleich der Phantom-Modelle I bis III

	Phantom I	Phantom II	Phantom III
Speckle Kontrast	Leberäquivalent	Leberäquivalent	Leberäquivalent
Schallgeschwindigkeit (m/s)	1520-1560	1533-1540	1538-1539
Dämpfungskoeffizient (dB/cm/MHz)	0,5	0,46-0,50	0,51-0,54
Young's Modulus (kPa)	3-48	3,5-44,6	2,1-36,6
Dichte (g/cc)	1,03	1,03	1,03

**Tabelle 6:** Eigenschaften Phantom II

Schallgeschwindigkeit (m/s)	Dämpfungskoeffizient (dB/cm/MHz)	Young's Modulus (kPa)	Scherwellengeschwindigkeit (m/s)
1540	0,50	3,5	1,08
1533	0,46	10,0	1,83
1538	0,47	24,7	2,87
1535	0,46	44,6	3,86

**Tabelle 7:** Eigenschaften Phantom III

Schallgeschwindigkeit (m/s)	Dämpfungskoeffizient (dB/cm/MHz)	Young's Modulus (kPa)	Scherwellengeschwindigkeit (m/s)
1538	0,51	2,1	0,839
1539	0,51	7,2	1,549
1538	0,54	18,3	2,470
1539	0,54	36,6	3,459

#### 3.1.4 Schallkopfhalterung

Um während der Wiederholungsmessungen Druckunterschiede auf den Schallkopf zu vermeiden, wurde eine Schallkopfhalterung benutzt (Abbildung 13).

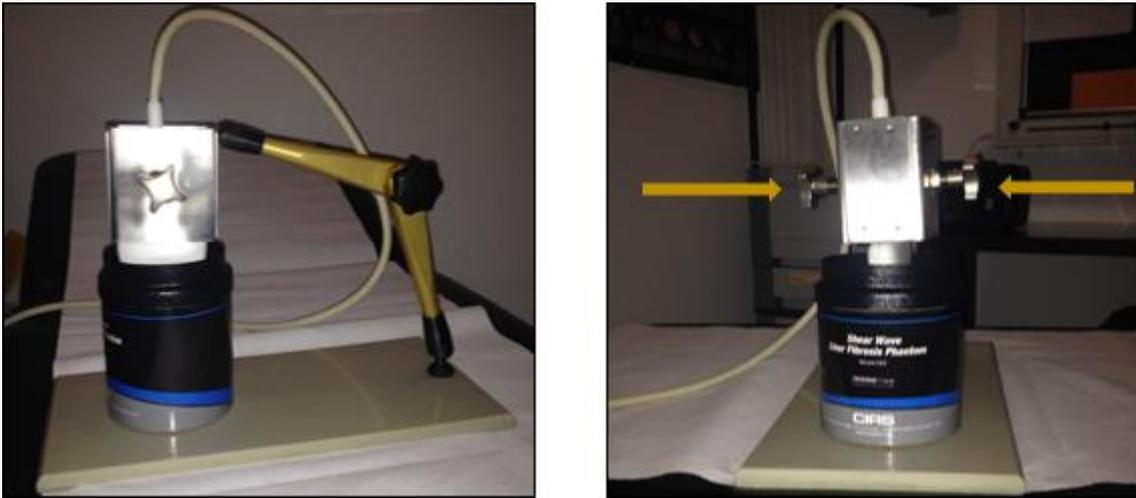
Diese wurde von der technischen Werkstatt der Universität des Saarlandes angefertigt.



**Abbildung 13:** Schallkopfhalterung

Pfeile: bewegliche Gelenke (Quelle: eigene Aufnahme, nach Kubale 1995 und Eisert 1997)

Der Schallkopf wird von oben so weit in das Gehäuse eingeführt, dass die Schallfläche unterhalb des Gehäuses wieder herausragt und mit Hilfe zweier Drehschrauben von beiden Seiten eingespannt (Abbildung 14). So ist er im Gehäuse fixiert. Drei bewegliche Gelenke ermöglichen eine genaue Positionierung des eingespannten Schallkopfes auf dem Objekt. Mit dieser Halterung ist es möglich, den entsprechenden Schallkopf senkrecht auf das jeweilige Phantom aufzusetzen, ohne zusätzlichen Druck auszuüben.



**Abbildung 14:** Schallkopfhaltung mit Phantom und Schallkopf

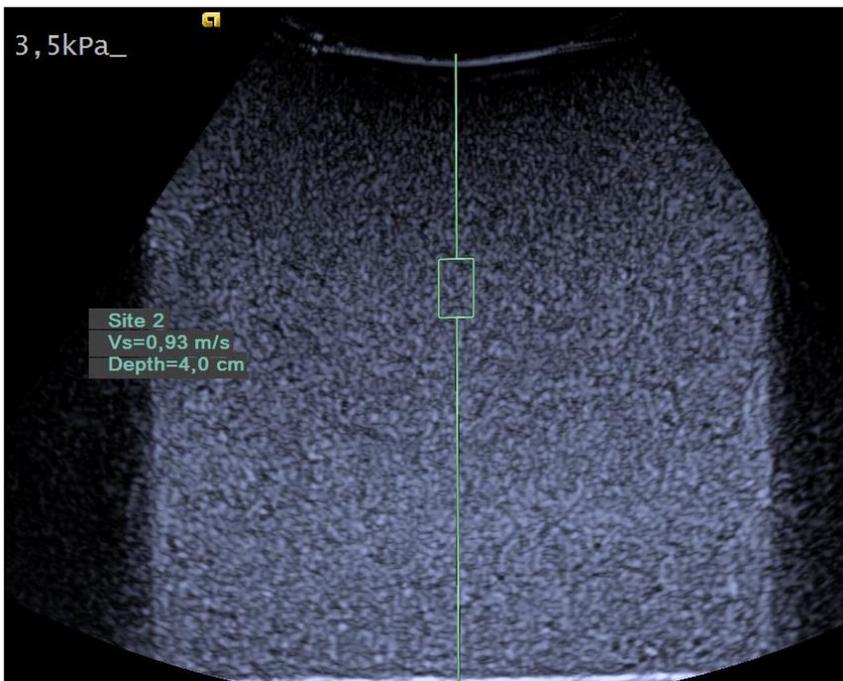
(Quelle: eigene Aufnahme)

#### 3.1.5 Messung der Scherwellengeschwindigkeit mittels ARFI

Die Messungen erfolgten mit bis zu drei Schallköpfen pro Gerät an jedem der vier Phantomzylinder. Gemessen wurde bis maximal acht cm Tiefe. An dem Sonographie-Gerät Acuson S3000 wurde zunächst die 3,5 kPa-Box mit dem 6C1- Schallkopf in 2 cm, 4 cm, 6cm und 8 cm Tiefe gemessen (Abbildung 15). In jeder Tiefe wurden insgesamt zehn Wiederholungsmessungen durchgeführt. Das gleiche Vorgehen wurde für die 10,0 kPa-, 24,7 kPa- und 44,6 kPa-Zylinder angewendet. Die nächste Messreihe wurde mit dem 4C1- Schallkopf durchgeführt, wiederum in allen vier Tiefen und an allen vier Zylindern. Als dritter Schallkopf wurde der lineare 9L4- Schallkopf eingesetzt. Mit diesem wurde in 2 cm und in 4 cm gemessen.

Die nächste Messreihe erfolgte mit dem ACUSON S2000. Hierbei kamen nur die Schallköpfe 4C1 und 9L4 zum Einsatz. Der Ablauf der Messungen entsprach dem oben beschriebenen. Ebenso wurde mit dem ACUSON S2000 HE mit den Schallköpfen 6C1 und 4C1 verfahren.

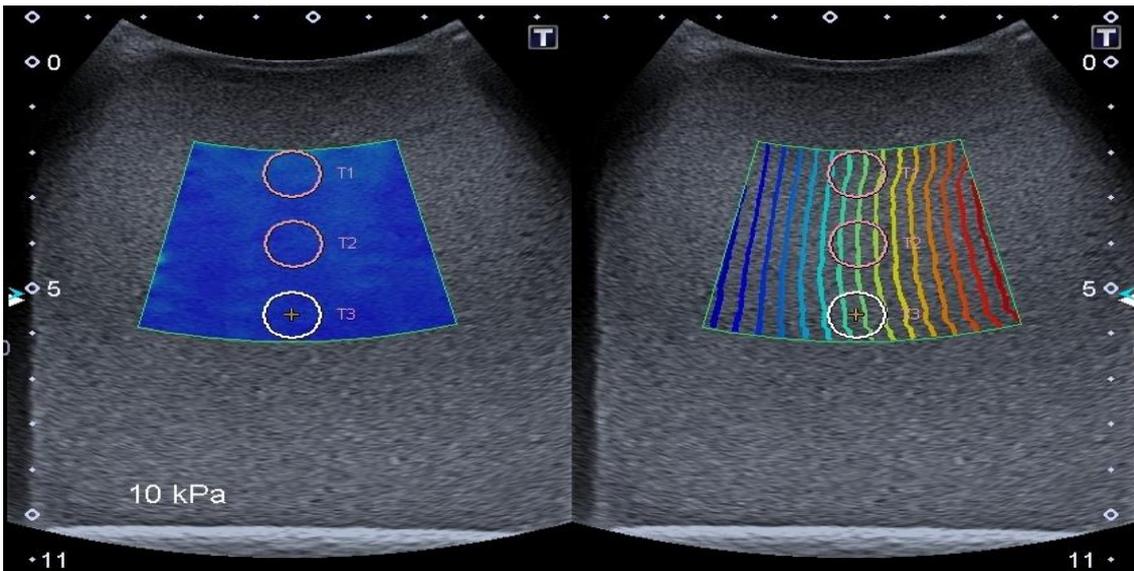
Die Reproduzierbarkeit der Phantommessungen wurde in einem dritten Messdurchgang geprüft. Dazu wurde von jedem Phantomzylinder mit dem 6C1-Schallkopf in 4 cm Tiefe nach bekanntem Schema der ARFI-Wert ermittelt. Das Ultraschall-Gerät wurde daraufhin ausgeschaltet und neugestartet, die Schallkopfhaltung abgebaut und erneut aufgebaut, um dann ein zweites Mal den ARFI-Wert mit dem 6C1- Schallkopf in 4 cm Tiefe zu berechnen. In der folgenden Abbildung wurde mit dem 6C1-Schallkopf des Acuson S2000 HE gemessen.



**Abbildung 15:** ARFI-Messung 3,5 kPa-Zylinder

(Quelle: eigene Aufnahme, Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes)

Eine weitere Messreihe erfolgte an dem Toshiba-Ultraschallgerät Aplio 500 mit dem Schallkopf 6C1 (Version 6,50 Rev. 0) (Abbildung 16). An diesem Gerät wurden in 2, 4 und 6 cm jeweils fünf Messungen durchgeführt. Die Messung erfolgte mit der Single Shot-Technik im bewegten B-Bild. Hier sind die ROIs in Form von Kreisen dargestellt. Die sogenannte Propagation map visualisiert, wie sich die Scherwellen im Gewebe ausbreiten. Parallele Linien deuten auf eine „homogene Dichte und damit auf ein korrektes Areal für die Messung hin. Ein Bereich, in dem der Linienverlauf gestört ist, sollte nicht verwendet werden.“ (Toshiba Medical Systems Deutschland, US-Info).



**Abbildung 16:** ARFI-Messung 10 kPa-Zylinder (mit Propagation map)

(Quelle: eigene Aufnahme, Radiologische Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. Kubale, Pirmasens)

#### 3.1.6 Messung mittels transientser Elastographie (Fibroscan®)

Die Steifigkeit des Phantoms wurde zusätzlich durch Messungen mit dem FibroScan® kontrolliert. Der zu messende Phantomzylinder wurde stehend positioniert und eine Messsonde in der Mitte aufgesetzt. Es wurden nacheinander folgende Messungen durchgeführt: zunächst jeweils 40 Messungen pro Phantomzylinder, anschließend weitere Messungen mit möglichst gleichem Druck an anderen Stellen, so zum Beispiel am Rand der Phantomzylinder, sowie im Liegen. Eingesetzt wurden die M- und die XL-Sonde.

#### 3.1.7 Umrechnung Young's modulus (kPa) in Scherwellengeschwindigkeit (m/s)

FibroScan® und ARFI berechnen unterschiedliche Einheiten, nämlich zum einen das Elastizitätsmodul (Young's modulus) in kPa und zum anderen die Scherwellengeschwindigkeit in m/s. Das Elastizitätsmodul (Young's modulus) kann jedoch aus der Scherwellengeschwindigkeit mit Hilfe folgender Formel berechnet werden:

$$E = 3\rho c_s^2 [kPa]$$

Dabei ist  $\rho$  = Gewebedichte und  $c_s$  = Scherwellengeschwindigkeit (Nowicki und Dobruch-Sobczak 2016). Ebenso gilt andersherum:

$$c_s = \sqrt{\frac{E}{\rho}}/3 [m/s]$$

## 3.2 Versuche zur Quantifikation des Leberfettgehaltes

### 3.2.1 Probandenkollektiv und Datenerhebung

Zwischen April und Oktober 2015 wurden 20 freiwillige Probanden untersucht. Zum einen erfolgte eine Bestimmung des Leberfettgehaltes mit Hilfe der Two point Dixon-Technik in der MR-Bildgebung, zum anderen wurde eine Abdomensonographie einschließlich ARFI-Messung und Rohdatenerfassung durchgeführt.

Erhobene Daten waren: Geschlecht, Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI), Geburtsdatum, Alter zum Untersuchungszeitpunkt, Softwareversion des Ultraschallgerätes.

Ausgewertet wurden: Mittelwert, Standardabweichung und Median aus je fünf ARFI-Messwerten, MR-Fettgehalt in Prozent, Rohdaten.

Die erfassten Daten wurden vorerst in einer Excel-Tabelle (Microsoft®) aufgeführt und anschließend in das Statistikprogramm SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences für Windows: Version 23, IBM) exportiert.

### 3.2.2 Attenuation Tool- ein Softwaresystem zur Dämpfungsanalyse

Die Verarbeitung von Radiofrequenzdaten, die mittels URI aufgenommen wurden, erfolgte mit der nicht-kommerziellen Software „Attenuation Tool“ des Fraunhofer IBMT. Es ermöglicht die Darstellung der Frequenzspektren zweier Segmente sowie die Berechnung der Dämpfung der Frequenzen zwischen diesen Segmenten. Diese kann durch spektrale Änderungen am Beispiel einzelner Ultraschallfrequenzen bestimmt

### 3 Material, Methodik und Probanden

werden. Hierbei kann eine hohe frequenzabhängige Dämpfung durch stärkeren Abfall der hohen Ultraschallfrequenzen im tieferen Segment im Vergleich zum wandlernahen Segment festgestellt werden. Bei der Aufnahme von Radiofrequenzdaten am Ultraschallgerät sendet der verwendete Schallkopf Ultraschallwellen einer bestimmten Frequenz aus. Das Attenuation Tool kann diese Frequenzen und ihr Verhalten im Gewebe bildlich und in Zahlen darstellen. Nach Laden einer Radiofrequenzdatei zeigt die Software durch Weiterverarbeitung auch ein B-Bild, berechnet aus den gespeicherten Hochfrequenzdaten, an. In diesem Bild können zwei Segmente, die auf einer Linie liegen, mit beliebig großem Abstand ausgewählt werden (erste kurze, grüne Linie; zweite kurze, rote Linie) (Abbildung 18). Das Tool berechnet die Frequenzspektren in diesen beiden Segmenten und stellt sie in Form einer Kurve als Frequenzverlauf dar. Des Weiteren berechnet es die Dämpfungswerte zwischen zwei Segmenten aus Start- und Endspektrum über die Bandbreite des Frequenzspektrums. Anhand der nachfolgenden Abbildungen werden die Eigenschaften des Attenuation Tool, die möglichen Einstellungsparameter und deren Funktion erläutert (Abbildung 17 - Abbildung 22).

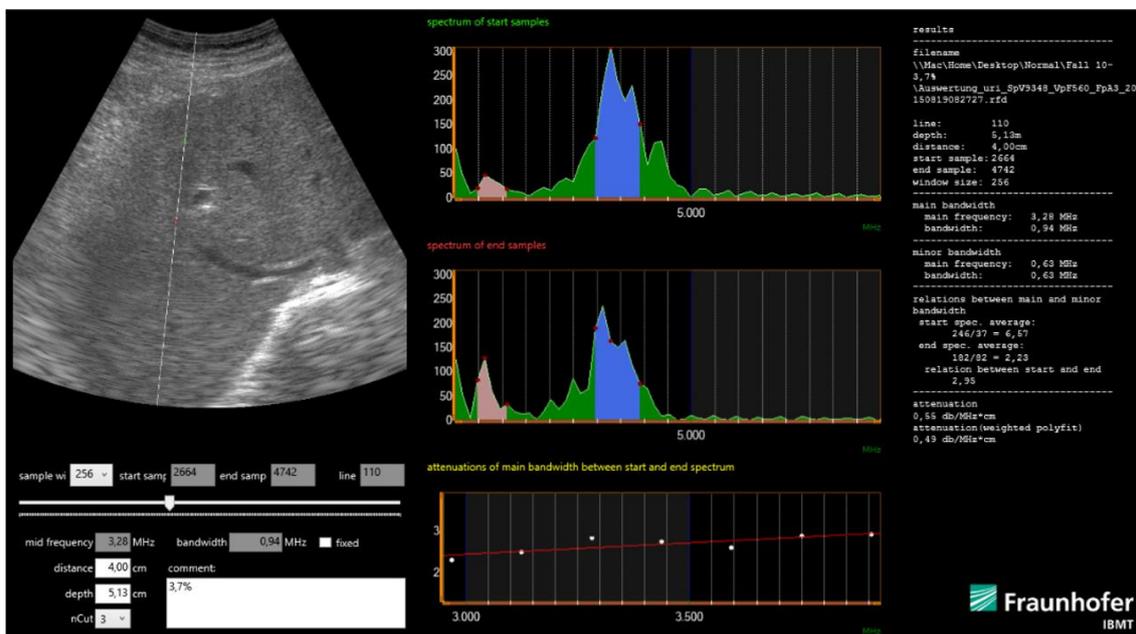
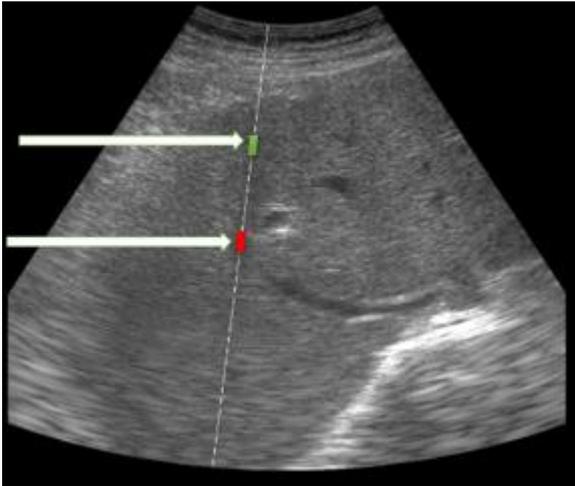
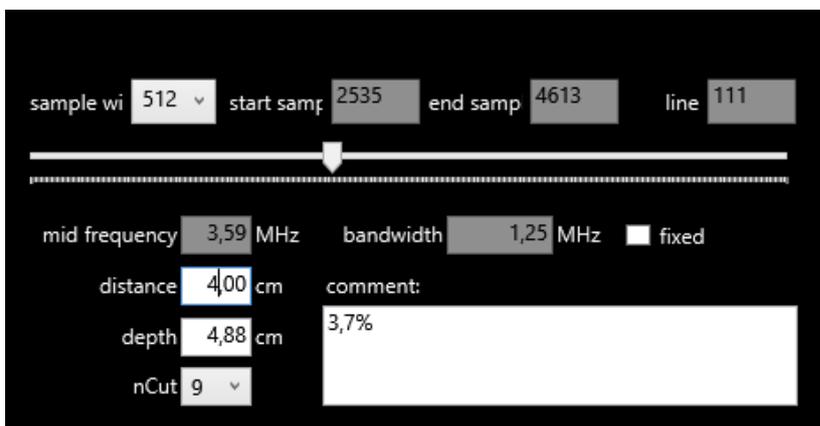


Abbildung 17: Benutzeroberfläche Attenuation Tool



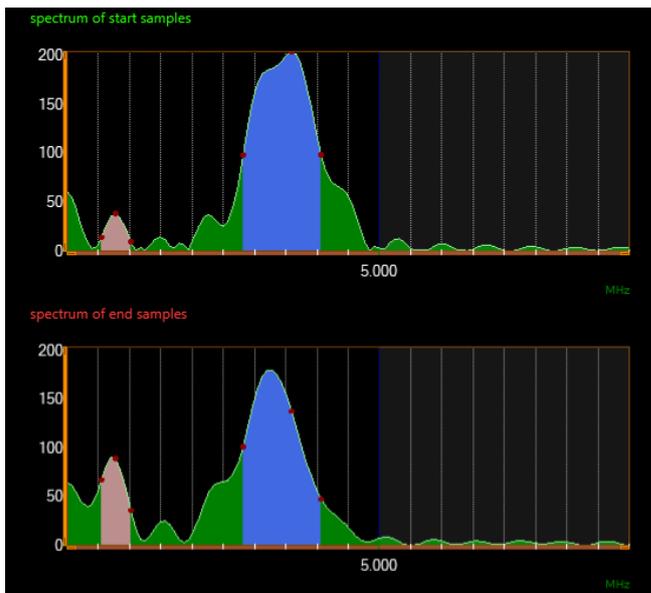
**Abbildung 18:** B-Bild mit Anfangs- und Endsegment  
Grün: Anfangssegment; rot: Endsegment

Das Attenuation Tool ermöglicht die Einstellung verschiedener Parameter. Die „sample width“, welche mit 128, 256 oder 512 ausgewählt werden kann, gibt die Anzahl der Messpunkte zwischen Start- und Endpunkt an. Der „start sample“ entspricht dem Anfangssegment, der „end sample“ dem Endsegment. Die „line“ entspricht der gewählten Linie, die im B-Bild sichtbar ist. Die „mid frequency“ gibt die Mittenfrequenz des Startspektrums an. Die „bandwidth“ entspricht der Bandbreite der Mittenfrequenz. Mit der Einstellung „fixed“ wird eine feste Einstellung von Mittenfrequenz und Bandbreite festgelegt. Als „distance“ wird der Abstand zwischen Anfangs- und Endsegment angegeben. Die „depth“ gibt die Tiefe des Anfangssegmentes an. Bei „nCut“ handelt es sich um einen Glättungsfaktor, welcher Ungenauigkeiten im Frequenzspektrum ausgleicht und die Kurve glättet. Im Feld „comment“ kann ein eigener Kommentar hinzugefügt werden.



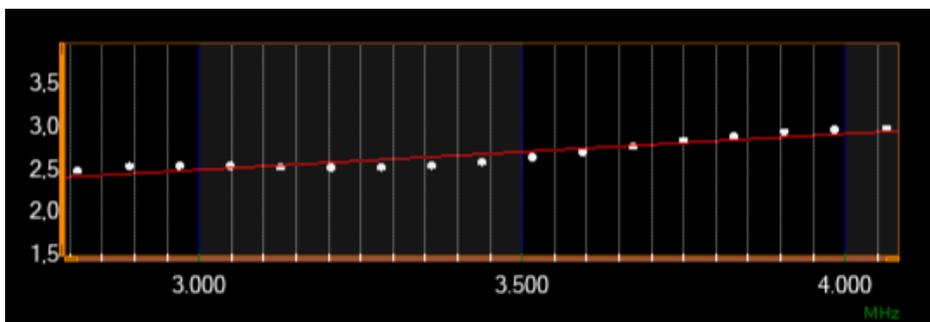
**Abbildung 19:** Einstellungsparameter Attenuation Tool

Die Frequenzspektren von Anfangs- und Endsegment werden in Form von Kurven dargestellt. Auf der X-Achse wird die Frequenz in kHz, auf der y-Achse die Amplitude in dB angegeben. Es entsteht eine blaue Kurve, welche die maximale Mittenfrequenz mit einer Bandbreite von 50% darstellt. Eine weitere rote Kurve spiegelt den nächsten Frequenzpeak, ausgehend von der halben Maximalfrequenz, wider.



**Abbildung 20:** Frequenzspektren Attenuation Tool

Zwischen den Punkten von Anfangs- und Endspektrum kann die Dämpfung über der gesamten Bandbreite (entspricht der blauen Kurve in Abbildung 20) berechnet werden. Es entstehen einzelne Punkte, durch die eine Lineare gelegt wird. Diese stellt sich als rote Linie dar und trägt die Einheit dB/MHz\*cm.



**Abbildung 21:** Dämpfung Attenuation Tool

Die Ergebnisse der in den Kurven dargestellten und berechneten Werte für Mittenfrequenz, Bandbreite, Verhältnis der beiden Bandbreiten von Anfangs- und Endspektrum, Quotient der Verhältnisse und Dämpfungswert werden dann nochmal in Zahlenwerten angegeben.

Als „filename“ wird zuoberst der Name der Radiofrequenzdatei angegeben. Die „main bandwidth“ entspricht der blauen Kurve des Anfangssegmentes, „main frequency“ und „bandwidth“ geben die maximale Mittenfrequenz und Bandbreite vom Anfangssegment an. Die „minor bandwidth“ entspricht der roten Kurve des Anfangssegmentes. Die „relations between main and minor bandwidth“ errechnen das Verhältnis der beiden Bandbreiten und werden sowohl für das Anfangs- (start spec. average) als auch für das Endsegment (end spec. average) angegeben. Außerdem berechnet das Programm den Quotienten aus beiden Verhältnissen als „relation between start and end“. Zuletzt wird die „Attenuation“ als Steigung der Linearen durch die einzelnen Dämpfungsmesspunkte berechnet. Die Auswahl „weighted polyfit“ ermöglicht eine gewichtete Dämpfung, um Ausreißer zu vernachlässigen.

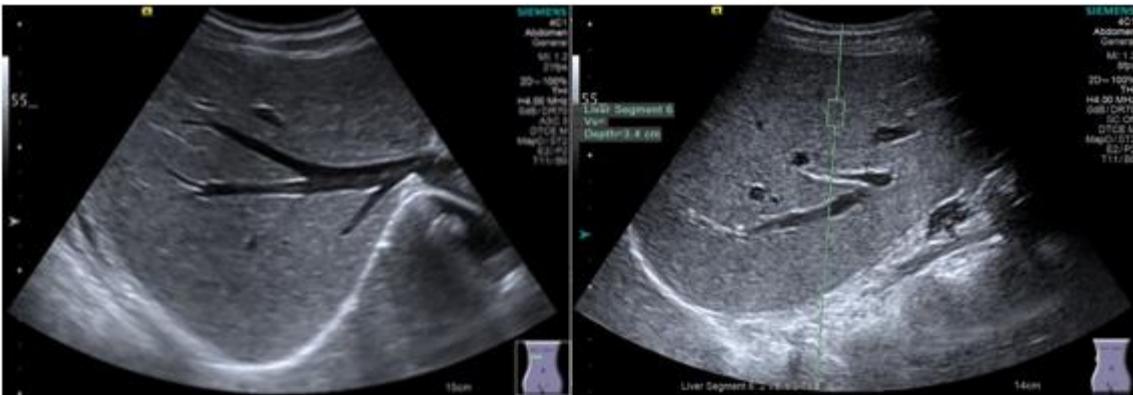
```
results
-----
filename
\\Mac\Home\Desktop\Normal\Fall 10-
3,7%
\Auswertung_uri_SpV9348_VpF560_FpA3_20
150819082727.rfd

line:          111
depth:         4,88m
distance:      4,00cm
start sample: 2535
end sample:   4613
window size:  512
-----
main bandwidth
  main frequency:  3,59 MHz
  bandwidth:      1,25 MHz
-----
minor bandwidth
  main frequency:  0,78 MHz
  bandwidth:      0,47 MHz
-----
relations between main and minor
bandwidth
  start spec. average:
    176/30 = 5,89
  end spec. average:
    136/83 = 1,63
  relation between start and end
    3,61
-----
attenuation
0,42 db/MHz*cm
attenuation(weighted polyfit)
0,49 db/MHz*cm
```

Abbildung 22: Ergebnis Attenuation Tool-Auswertung

#### 3.2.3 Ergänzende ARFI-Messung am Probanden

Verwendet wurden das S2000 und das S3000 von Siemens. Die Messung am Probanden fand nach Ausarbeitung eines standardisierten Vorgehens folgendermaßen statt: Position in Rückenlage, rechter Arm angewinkelt über dem Kopf liegend zur Vergrößerung des Interkostalraumes. Zum Einsatz kam ein Konvex-Schallkopf (4C1 oder 6C1), welcher neben einer hohen Auflösung im Nahfeld auch eine gute Eindringtiefe aufweist. Zunächst erfolgte eine Nativaufnahme im subkostalen Schrägschnitt (Abbildung 23). Ein zweiter Schnitt wurde in Verlängerung des Xiphoids in der rechten mittleren Axillarlinie interkostal, analog zur Messstelle beim FibroScan®, aufgenommen. Die ROI für die Messung der Scherwellengeschwindigkeit mit der ARFI-Technik wurde so positioniert, dass keine Blut- und/oder Gallengangsgefäße angeschnitten wurden. Es wurde auf einen Abstand zur Leberkapsel von mindestens zwei Zentimetern geachtet. Im Anschluss daran folgten fünf ARFI-Messungen in einem ausgewählten Lebersegment während kurzen Atempausen. Aus diesen fünf Messungen wurde der Median ermittelt. Die Ermittlung des Medians erfolgte automatisiert durch die „Report“-Funktion des Acuson-Gerätes.



**Abbildung 23:** ARFI-Messung am Probanden

Links: subcostaler Schrägschnitt; Rechts: ARFI-Messung in 3,4 cm Tiefe aus lateralem Längsschnitt (Quelle: eigene Aufnahme, Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes)

#### 3.2.4 Erfassung von Ultraschallrohdaten

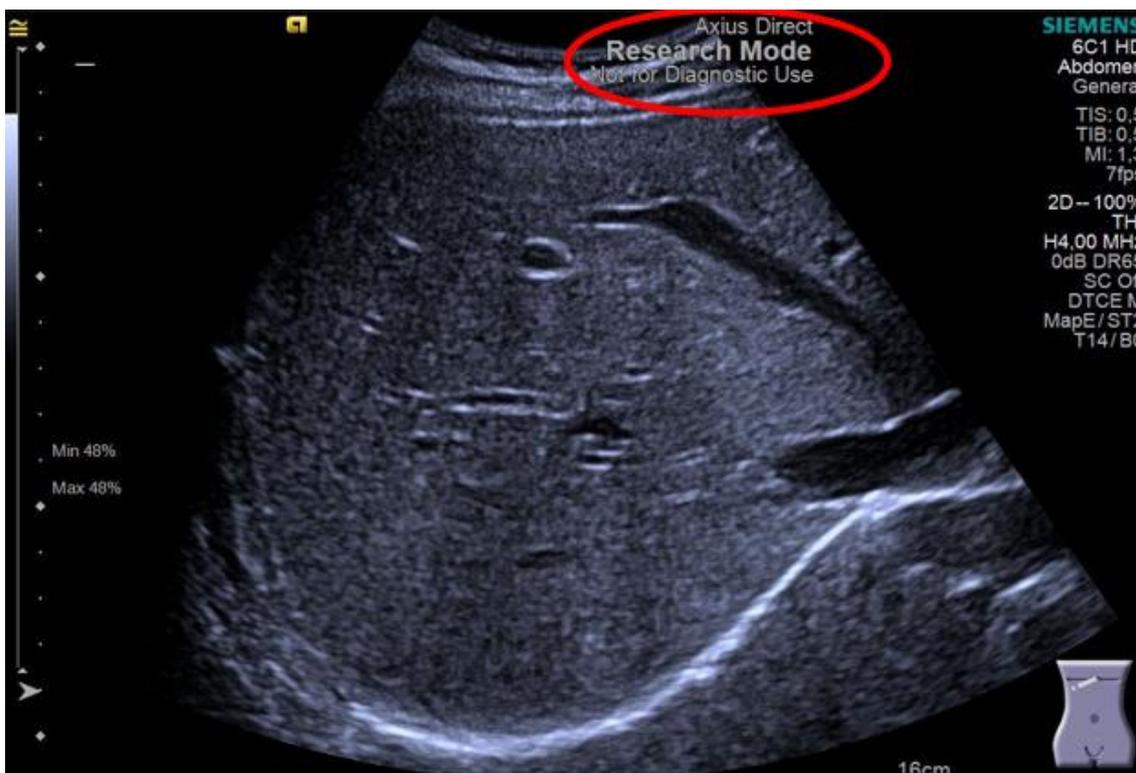
Neben den ARFI-Messungen am Probanden wurden zusätzlich am Ende der Messreihe mit den Ultraschallgeräten Acuson S2000 und S3000 der Firma Siemens

### 3 Material, Methodik und Probanden

Ultraschallrohdaten erfasst. Dies gelang mit dem Axius™ Direct Ultrasound Research Interface (URI) (Abbildung 24). Nach Einschalten des URI-Modus am Ultraschallgerät erscheinen Menüpunkte am linken Bildrand des Monitors, mit denen die Aufnahme von Radiofrequenzdaten gestartet werden kann. Mit dem Befehl „Acquisition Data On“ beginnt die Aufnahme des Datensatzes aus strahlgebündelten Radiofrequenzdaten. Die Datei kann direkt vom Ultraschallgerät auf CD-Rom oder USB-Speichermedium übertragen werden oder per Ethernet auf einen Arbeitsplatz heruntergeladen werden.

Es wurden folgende Einstellungen gewählt:

- „Span“ (Spannweite): an die Lebergröße angepasst
- „Focus“: am unteren Leberrand
- „Size“ (Anzahl der Bildaufnahmen): 3



**Abbildung 24:** Axius Direct Research Mode

Rote Markierung: Anzeige, dass Axius Direkt Research Mode aktiv ist zur Aufnahme der Radiofrequenz-Datei (Quelle: eigene Aufnahme, Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes)

Die Rohdatenerfassung erfolgte im gleichen Bildausschnitt wie die ARFI-Messung, also im subkostalen Schrägschnitt oder in Verlängerung des Xiphoids in der rechten

mittleren Axillarlinie interkostal. Zur Auswertung wurde das oben genannte Attenuation Tool genutzt.

#### 3.2.5 Auswertung der Radiofrequenzdaten mittels Attenuation Tool

Mit einer ersten Version des Tools wurden die Radiofrequenzdaten von 15 Probanden ausgewertet. Dabei wurde die folgende Vorgehensweise gewählt. Der Anfangssample wurde jeweils 2 cm unterhalb der Leberkapsel positioniert. Der Endsample wurde so gesetzt, dass zwischen Anfangs- und Endsample in dieser Reihenfolge 1, 2, 3, 4 oder 5 cm Abstand lagen. Diese Messung wurde möglichst in einem homogen erscheinenden Anteil der Leber vorgenommen. Die beschriebene Vorgehensweise wurde an anderer beliebiger Stelle im gleichen Bild wiederholt. Anschließend wurde mit einem festgelegten Abstand von 4 cm zwischen Anfangs- und Endsample an zehn verschiedenen Stellen im gleichen Bild gemessen (Abbildung 25). Auf diese Weise wurden acht Probanden mit gesunder Leber und sieben Probanden mit Fettleber untersucht.



**Abbildung 25:** Abstand zwischen Anfangs- und Endsegment

Das Tool wurde auf Grundlage der aus den ersten Messungen erhaltenen Erkenntnisse überarbeitet (s. Kap. 4.2.1).

Folgende Änderungen wurden an der ersten Version des Tools durchgeführt:

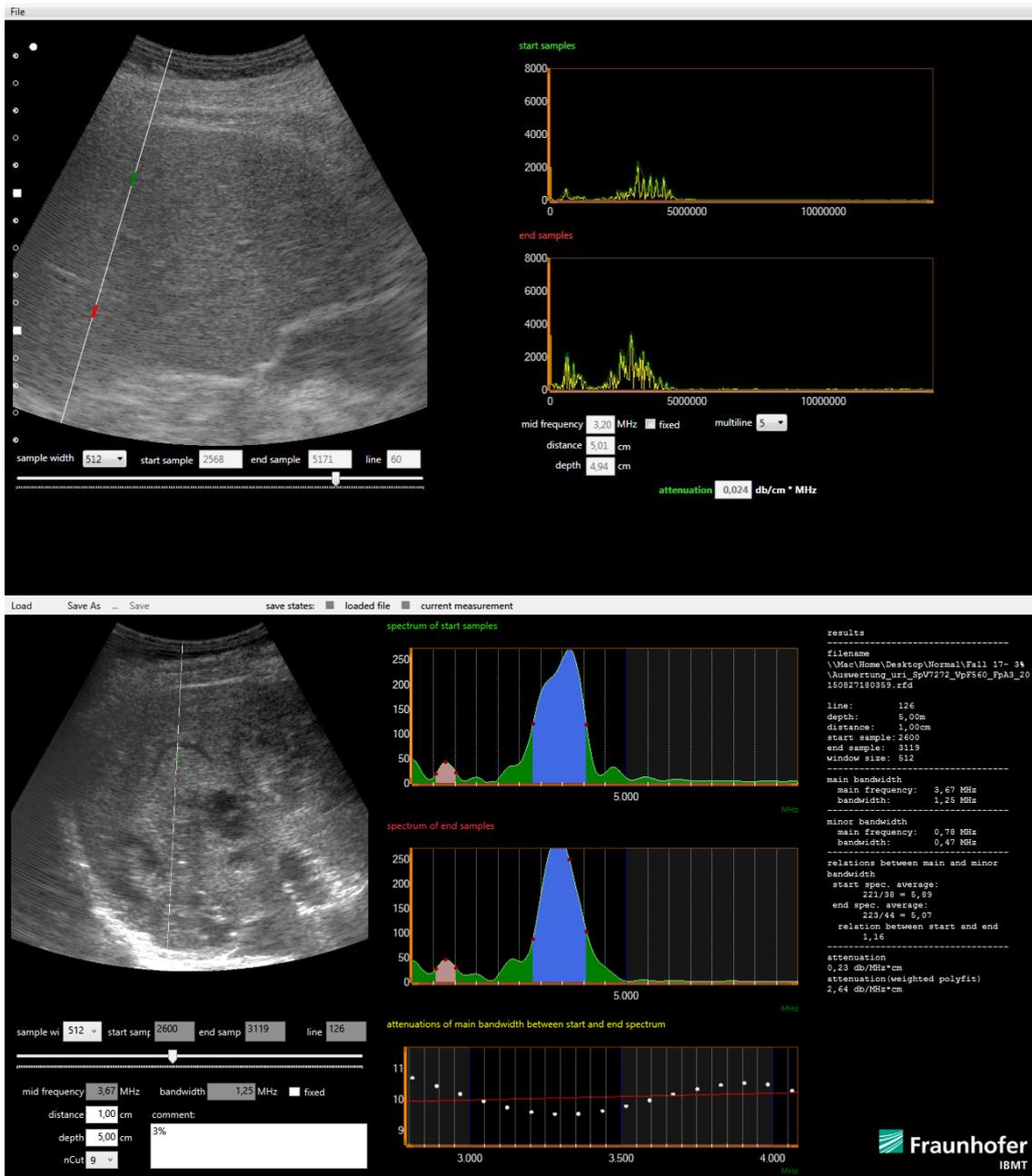
- Verbesserung der grafischen Darstellung des Frequenzspektrums im Sinne einer Glättung der Kurve
- Farbliche Markierung der Maximalfrequenz und der halben Maximalfrequenz
- Darstellung der Dämpfung als Lineare Regression durch mehrere Punkte
- Angabe von Frequenz, Bandbreite und Dämpfung in absoluten Zahlenwerten
- Berechnung weiterer Parameter
- Einfügen eines Kommentarfeldes für den Nutzer

Die neue Version wurde in Kap. 3.2.2 erläutert. Mit dieser Fassung wurden erneut die gleichen Datensätze ausgewertet. Eine Einstellung der Parameter, mit welcher die besten, im Sinne von zuverlässigsten, Ergebnisse erlangt werden, ist in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Einstellungsparameter Attenuation Tool

Sample width	512
Fixed	Aus
Distance	Variabel
Depth	Variabel
nCut	6

### 3 Material, Methodik und Probanden



**Abbildung 26:** Alte und neue Version Attenuation Tool

Oben: Alte Version des Attenuation Tool; Unten: neue Version nach Überarbeitung, wie in Kap. 3.2.2 beschrieben

### 3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit freundlicher Unterstützung durch die Mitarbeiter des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik der Universität des Saarlandes, Homburg, insbesondere durch Prof. Dr. S. Wagenpfeil. Zu Datenauswertung sowohl der

### 3 Material, Methodik und Probanden

Phantommessungen als auch derer am Probanden, diente das Statistikprogramm SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences für Windows: Version 23, IBM). Im Wesentlichen wurden deskriptive statistische Verfahren (Mittelwert, Median, Streuung) verwendet

Zur Analyse des Zusammenhanges intervallskalierter Daten wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Zur Analyse der Einflussfaktoren wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt (Tabelle 16). Aus methodischen Gründen wurde, um Effekte durch die Wiederholungsmessungen auszuschließen, die Option GEE (General Estimation Equation) nach Liang et al. (1986) verwendet.

Eine Zusammenhangsanalyse für kategoriale Daten wurde mit dem Chi-Quadrat-Test aus dem SPSS® (s.o.) durchgeführt. Für die statistische Auswertung der Kurventypen in Kapitel 4.2.1 Vorversuche und qualitative Kurvenanalyse wurde der exakte Chi-Quadrat-Test gewählt. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm StaXact 10 (Catel Software Cooperation, Cambridge, Mas.).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Versuche zur Quantifikation der Fibrose

#### 4.1.1 Vorversuche an Phantom I (Prototyp der Firma CIRS)

Nach Messung des ersten Phantoms (Phantom I: Prototyp) konnte eine Abweichung der ARFI-Messwerte von den vom Hersteller angegebenen Richtwerten von 0,3-40,5% festgestellt werden (Tabelle 9). Die mittels FibroScan® ermittelten Werte zeigten ebenfalls eine Abweichung von 43,3% nach unten bis 56,3% nach oben. Des Weiteren zeigte sich in Abhängigkeit der Tiefe eine Abnahme der Scherwellengeschwindigkeit trotz Homogenität des Phantoms.

In den folgenden Tabellen sind jeweils die Werte für die Messungen mit der FibroScan®- und mit der ARFI-Methode angegeben. Hierzu gehören der Median aus je 10 Messungen mit dem FibroScan® sowie der Median aus je 10 Messungen mit der ARFI-Methode in 2,4, 6 und 8 cm Tiefe. Zusätzlich ist die Abweichung der gemessenen Werte von den vom Hersteller vorgegebenen Werten (auf eine Nachkommastelle gerundet) aufgeführt. Abweichungen >20% sind rot markiert.

**Tabelle 9:** Messwerte Phantom I

Phantomangaben des Herstellers		FibroScan®- Messwerte		ARFI-Messwerte (m/s)							
				2cm		4cm		6cm		8cm	
kPa	m/s	kPa	Abw. %	m/s	Abw. %	m/s	Abw. %	m/s	Abw. %	m/s	Abw.%
3	1	1,7	43,3↓	0,85	15↓	0,88	12↓	0,81	19↓	0,88	12↓
12	2	7,3	39,2↓	1,76	12↓	1,73	13,5↓	1,52	24↓	1,44	28↓
27	3	23	14,8↓	2,99	0,3↓	2,73	9↓	2,55	15↓	2,35	21,7↓
48	4	75	56,3↑	3,79	5,3↓	3,35	16,3↓	3,69	7,8↓	2,38	40,5↓

Nach Neugestaltung des Phantoms lag die Abweichung zwischen gemessenen und vorgegebenen ARFI-Werten nur noch zwischen 7,7-15,7%. Die FibroScan®-Messwerte zeigten eine Abweichung von 31,4% nach unten bis 35,4% nach oben (Tabelle 10). Die Werte in Tabelle 10 ergeben sich aus allen für den jeweiligen Phantomzylinder ermittelten Werten nach den in Kap. 3.1.5 und 3.1.6 beschriebenen Vorgehensweisen. Abweichungen >20% sind auch hier wieder rot markiert.

## 4 Ergebnisse

**Tabelle 10:** Messwerte Phantom II

Phantomangaben des Herstellers		FibroScan®- Messwerte			ARFI-Messwerte			
kPa	m/s	Med [kPa]	Abw.%	IQR/med [%]	[m/s]			
					MW	Abw.%	Med	SD
3,5	1,08	2,4	31,4↓	4	0,91	15,7↓	0,91	0,09
10	1,83	8,7	13↓	1	1,67	7,7↓	1,69	0,13
24,7	2,87	21,3	13,8↓	3	2,64	8,4↓	2,63	0,18
44,6	3,86	60,4	35,4↑	4	3,36	13,0 ↓	3,43	0,38

### 4.1.2 Phantom II: Deskriptive Statistik und Einflussfaktoren

Die Phantommessungen mit Phantom II lieferten insgesamt 1020 Werte für die Scherwellengeschwindigkeit in m/s und 260 Werte für das Elastizitätsmodul der transienten Elastographie in kPa mit dem FibroScan®.

Die Medianwerte für ARFI- Messungen lagen zwischen 0,80 m/s und 1,11 m/s für das 3,5 kPa- Phantom, zwischen 1,31 m/s und 1,86 m/s für das 10 kPa- Phantom, zwischen 2,42 m/s und 3,09 m/s für das 24,7 kPa- Phantom und zwischen 2,79 m/s und 4,0 m/s für das 44,6 kPa- Phantom.

Die beste Korrelation wurde in 2 cm Tiefe mit dem 4C1 Schallkopf des Acuson S2000 erreicht (3,8 kPa, 9,9 kPa, 23,3 kPa und 43,3 kPa- Werte, auf eine Nachkommastelle aufgerundet). Der Pearson-/Spearman-Korrelationskoeffizient beträgt 0,982/0,969. Ebenso mit dem Aplio 500 in der Single Shot Technik (3,3 kPa, 10 kPa, 20,9 kPa und 42,3 kPa- Werte auf eine Nachkommastelle aufgerundet). Hier liegt der Korrelationsfaktor bei 0,989/0,969.

Da die Werte des korrigierten Phantoms noch immer einen systematischen Fehler mit überwiegend Unterschätzung der vom Hersteller vorgegebenen Werte aufwiesen, erfolgte eine genauere Analyse hinsichtlich Einflussfaktoren (Tabelle 11 - Tabelle 15). Angegeben sind jeweils Median, Mittelwert, Standardabweichung sowie Variationskoeffizient aus den Messungen in 2, 4, 6 und 8 cm Tiefe (4C1 und 6C1) bzw. 2 und 4 cm Tiefe (9L4), gemessen mit dem S3000/ S2000/ S2000 HE von Siemens, bzw. aus 2, 4 und 6 cm (6C1), gemessen mit dem Aplio500 von Toshiba. Die Werte wurden auf 2 Nachkommastellen gerundet.

Die Tabelle aller Wiederholungsmessungen steht im Anhang (Tabelle 26).

## 4 Ergebnisse

Zunächst wurden die verschiedenen Geräte und Schallköpfe miteinander verglichen. Für den Variationskoeffizienten ergaben sich für Zylinder 4 teilweise deutlich höhere Werte als für die anderen Zylinder. Dies gilt jedoch nicht für den 9L4-Schallkopf, der nur bis zu einer Tiefe von 4 cm misst.

**Tabelle 11:** Einflussfaktoren Gerät und Schallkopf: S3000

	S 3000, 4C1				S 3000, 6C1				S 3000, 9L4			
Phantom	3,5 kPa	10 kPa	24,7 kPa	44,6 kPa	3,5 kPa	10 kPa	24,7 kPa	44,6 kPa	3,5 kPa	10 kPa	24,7 kPa	44,6 kPa
	1,08 m/s	1,83 m/s	2,87 m/s	3,86 m/s	1,08 m/s	1,83 m/s	2,87 m/s	3,86 m/s	1,08 m/s	1,83 m/s	2,87 m/s	3,86 m/s
ARFI-Med	0,89	1,78	2,67	3,19	0,92	1,51	2,71	3,36	0,95	1,64	2,47	3,38
ARFI-MW	0,88	1,76	2,70	3,20	0,91	1,50	2,74	3,40	0,94	1,64	2,51	3,38
SD	0,05	0,07	0,16	0,09	0,05	0,15	0,23	0,28	0,03	0,03	0,12	0,04
VarK	0,05	0,04	0,06	0,03	0,05	0,1	0,08	0,08	0,03	0,02	0,05	0,01

**Tabelle 12:** Einflussfaktoren Gerät und Schallkopf: S2000

	S2000, 4C1				S2000, 9L4			
Phantom	3,5 kPa	10 kPa	24,7 kPa	44,6 kPa	3,5 kPa	10 kPa	24,7 kPa	44,6 kPa
	1,08 m/s	1,83 m/s	2,87 m/s	3,86 m/s	1,08m/s	1,83 m/s	2,87 m/s	3,86 m/s
ARFI-Med	0,99	1,79	2,57	3,31	0,97	1,71	2,54	3,32
ARFI-MW	1,01	1,75	2,58	3,29	0,97	1,71	2,54	3,33
SD	0,06	0,07	0,12	0,35	0,03	0,02	0,01	0,03
VarK	0,06	0,04	0,05	0,11	0,04	0,01	0,01	0,01

**Tabelle 13:** Einflussfaktoren Gerät und Schallkopf: S2000 HE

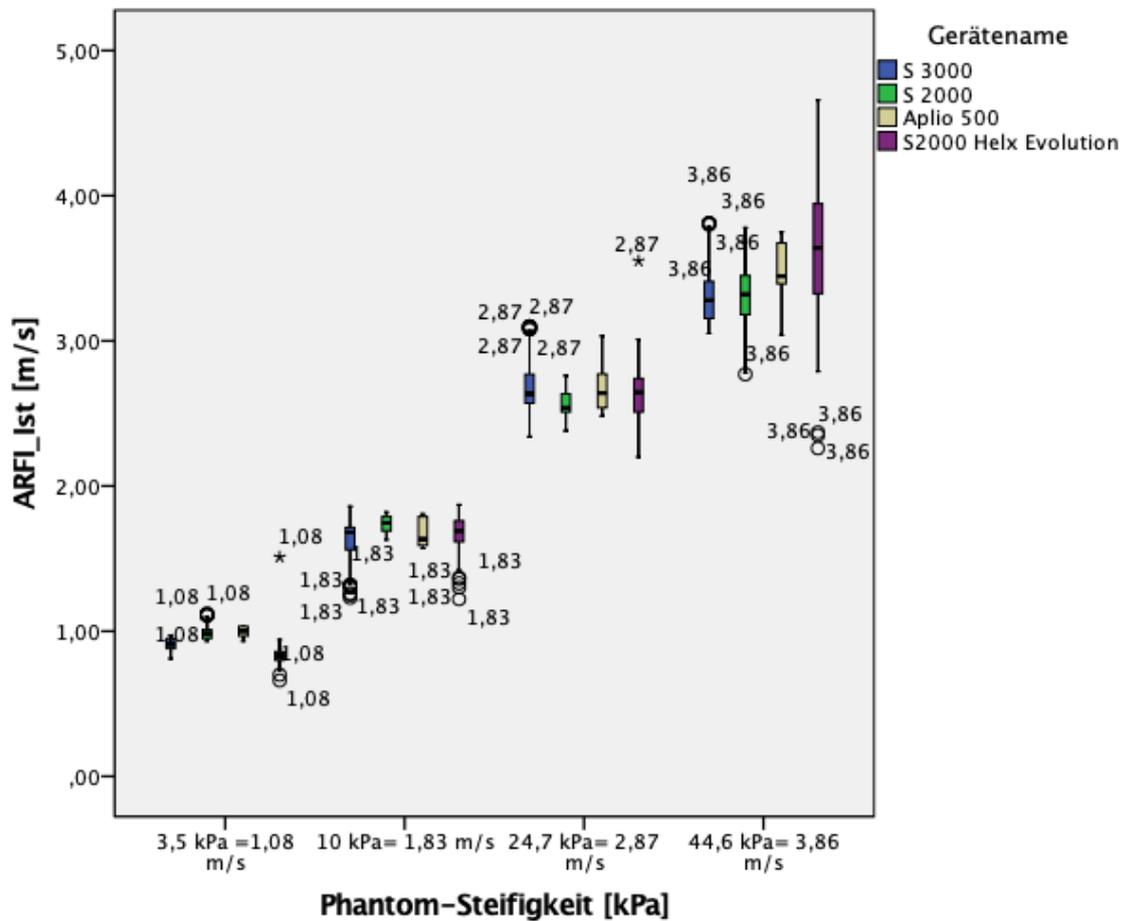
	S2000 HE, 6C1				S2000 HE, 4C1			
Phantom	3,5 kPa	10 kPa	24,7 kPa	44,5 kPa	3,5 kPa	10 kPa	24,7 kPa	44,5 kPa
	1,08 m/s	1,83 m/s	2,87 m/s	3,86 m/s	1,08m/s	1,83 m/s	2,87 m/s	3,86 m/s
ARFI-Med	0,82	1,71	2,71	3,74	0,84	1,66	2,61	3,64
ARFI-MW	0,83	1,69	2,71	3,64	0,85	1,64	2,57	3,68
SD	0,04	0,12	0,19	0,55	0,12	0,14	0,18	0,46
VarK	0,05	0,07	0,07	0,15	0,14	0,08	0,07	0,13

## 4 Ergebnisse

**Tabelle 14:** Einflussfaktoren Gerät und Schallkopf: Aplio 500

	Aplio 500, 6C1			
Phantom	3,5 kPa	10 kPa	24,7 kPa	44,5 kPa
	1,08 m/s	1,83 m/s	2,87 m/s	3,86 m/s
ARFI-Med	1	1,63	2,64	3,45
ARFI-MW	0,99	1,67	2,66	3,48
SD	0,04	0,09	0,14	0,21
Vark	0,04	0,06	0,05	0,06

In der Darstellung als Boxplot zeigte sich mit zunehmender Phantomsteifigkeit eine größere Streuung der Messwerte (Abbildung 27).



**Abbildung 27:** Boxplot- Darstellung: Einflussfaktor Gerät/ Schallkopf

Kreise: milde Ausreißer zwischen 1,5x- und 3x Interquartilsabstand; Sternchen: extreme Ausreißer > 3x Interquartilsabstand

## 4 Ergebnisse

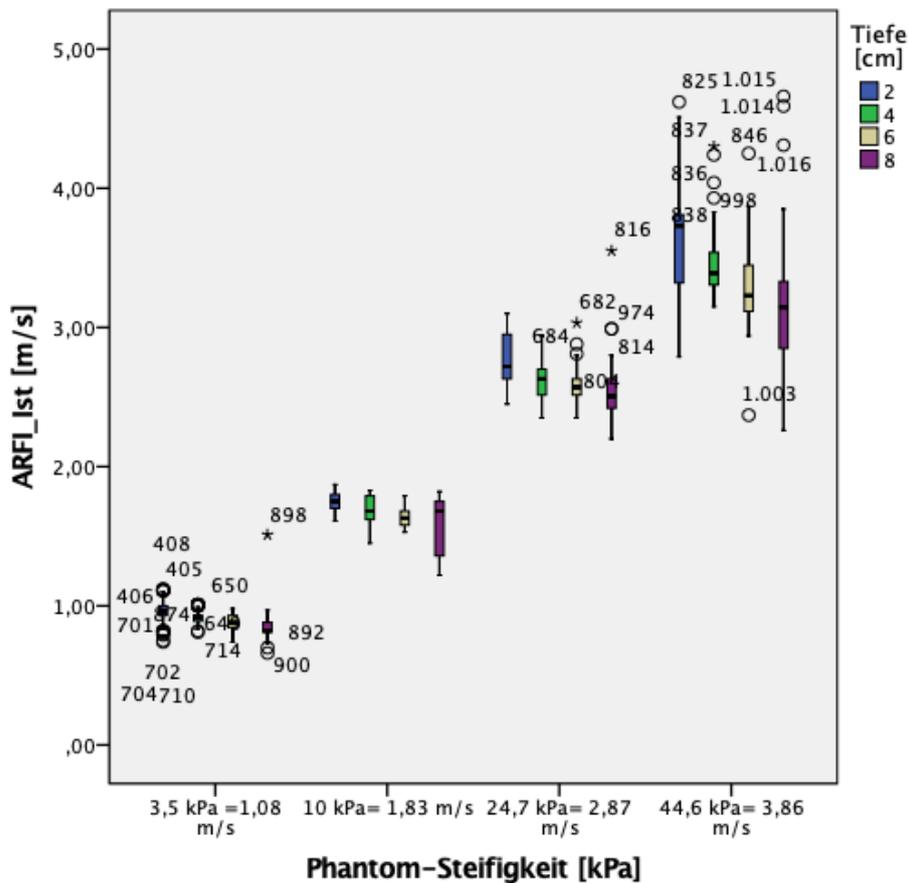
Außerdem wurden die Messwerte hinsichtlich eines Einflusses der Tiefe, in der die Messung erfolgte, verglichen. Als Beispiel sind in der folgenden Tabelle die Werte für den 6C1-Schallkopf des Acuson S3000 aufgeführt. Die weiteren tiefenabhängigen Werte sind in Tabelle 26 im Anhang zu finden.

**Tabelle 15:** Einflussfaktor Tiefe

	S 3000, 6C1				
Phantom		3,5 kPa	10 kPa	24,7 kPa	44,6 kPa
		1,08 m/s	1,83 m/s	2,87 m/s	3,86 m/s
ARFI-Median in m/s (Abweichung in %)	2cm	0,97 (10,2↓)	1,7 (7,1↓)	3,09 (7,7↑)	3,8 (1,6↓)
	4cm	0,93 (13,9↓)	1,46 (20,2↓)	2,77 (3,5↓)	3,54 (8,3↓)
	6cm	0,9 (16,7↓)	1,56 (14,8↓)	2,57 (10,5↓)	3,15 (18,4↓)
	8cm	0,84 (22,2↓)	1,31 (28,4↓)	2,51 (12,5↓)	3,13 (18,9↓)

Betrachtet man die Abweichung des ermittelten ARFI-Wertes vom vorgegebenen Wert in zwei cm Tiefe mit der in acht cm Tiefe, so lässt sich eine Zunahme dieser erkennen. Beispiel: Für das Phantom 3,5 kPa liegt in zwei cm eine Abweichung von 10,2%, in acht cm eine Abweichung von 22,2 % vor. Dies trifft mit Ausnahme von vier Fällen auch für die anderen Schallköpfe/ Geräte zu. In drei der vier Ausnahmen ist die Abweichung in acht cm Tiefe geringer als die in zwei cm Tiefe. Im vierten Fall sind beide Abweichungen gleich.

## 4 Ergebnisse



**Abbildung 28:** Boxplot-Darstellung: Einflussfaktor Tiefe

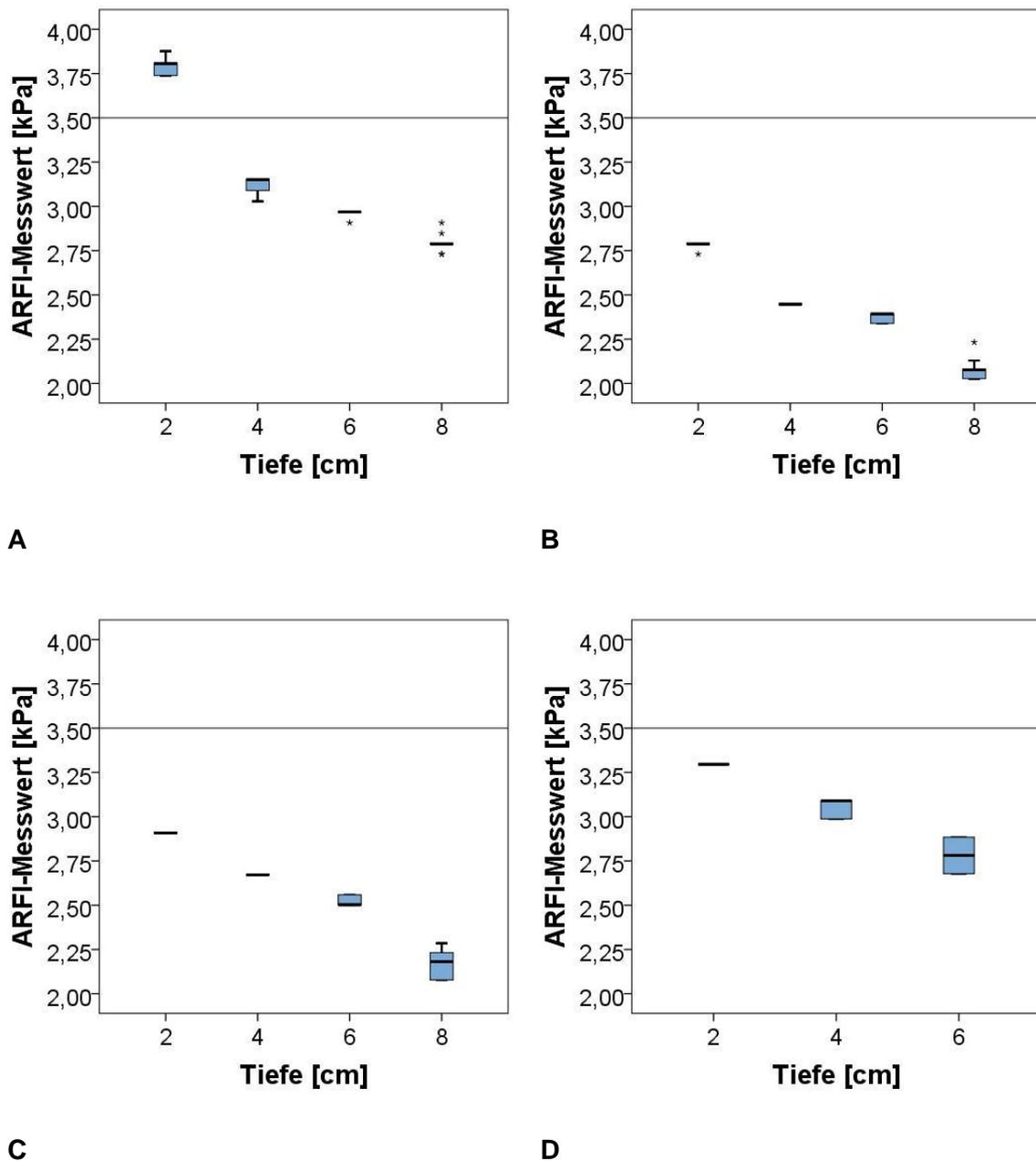
Kreise: milde Ausreißer zwischen 1,5x Interquartilsabstand und 3x Interquartilsabstand;  
Sternchen: extreme Ausreißer > 3x Interquartilsabstand

Um die Zahlenwerte zu veranschaulichen, folgt auf den nächsten Seiten eine Darstellung der ARFI-Messwerte als Boxplot (Abbildung 29 - Abbildung 32). Um den Vergleich zwischen vorgegebenem Sollwert in kPa und gemessenem Ist-Wert in m/s zu vereinfachen, wurden die m/s-Werte nach der in Kap. 3.1.7 angegebenen Formel in kPa umgerechnet. Da der 9 MHz-Linearschallkopf lediglich bis zu einer Tiefe von 4 cm durchdringt, wurde dieser in der Boxplot-Darstellung weggelassen.

Bis auf wenige Ausnahmen weicht der gemessene ARFI-Median (hier erkennbar als schwarze waagerechte Linie innerhalb der Box) mit zunehmender Tiefe immer mehr vom vorgegebenen Wert ab. Die Unterschätzung der Steifigkeitswerte in den ARFI-Messungen nimmt von Zylinder 1 (3,5 kPa) bis 4 (44,6 kPa) zu.

## 4 Ergebnisse

### Phantom II 3,5 kPa

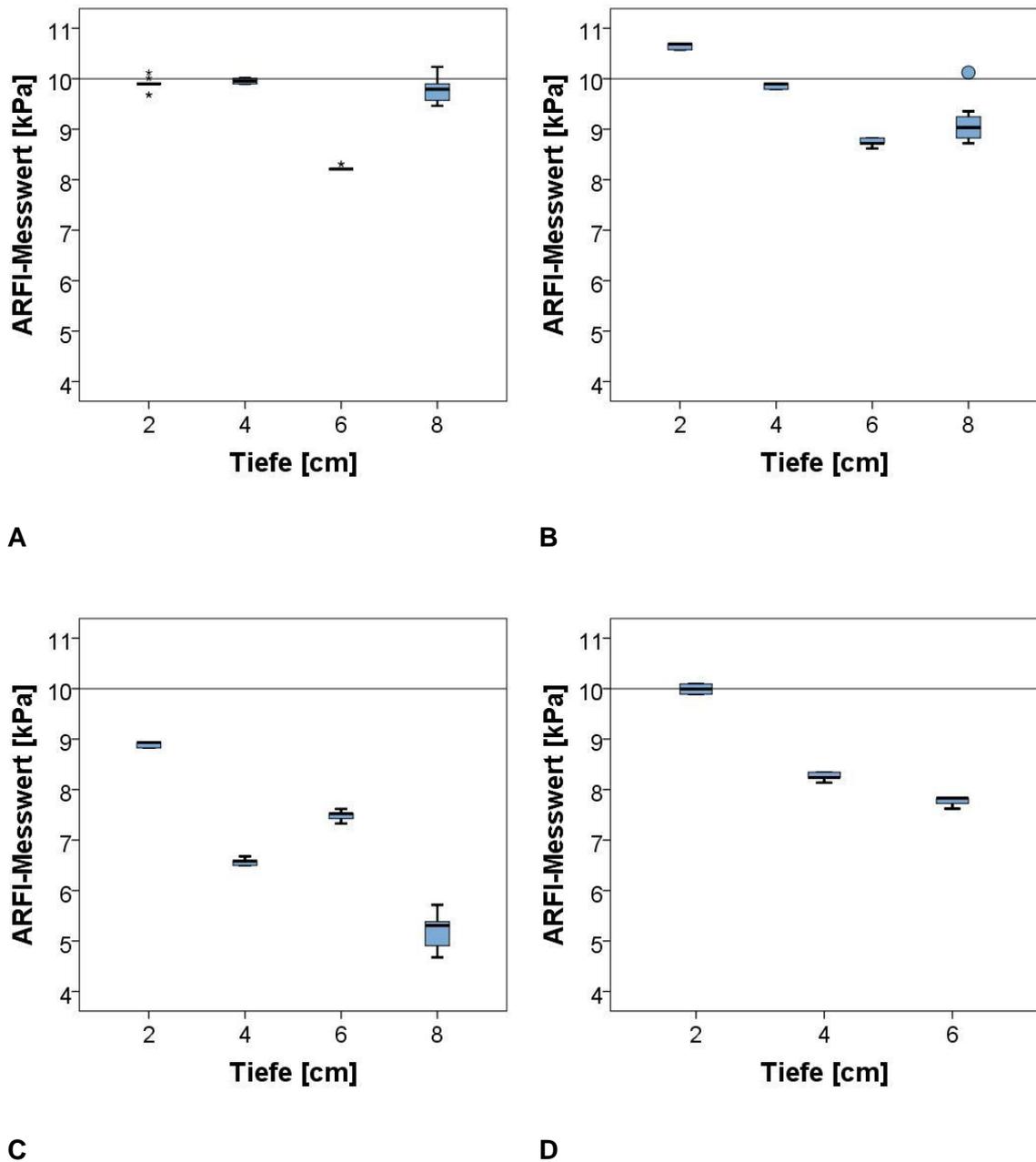


**Abbildung 29:** Boxplot-Darstellung: ARFI-Messwerte Phantom II, 3,5 kPa - Gerätevergleich  
(A) S2000, 4C1; (B) S3000, 4C1; (C) S2000 HE, 6C1; (D) Aplio 500, 6C1

Waagerechte Linie: Soll-Wert

## 4 Ergebnisse

### Phantom II 10 kPa



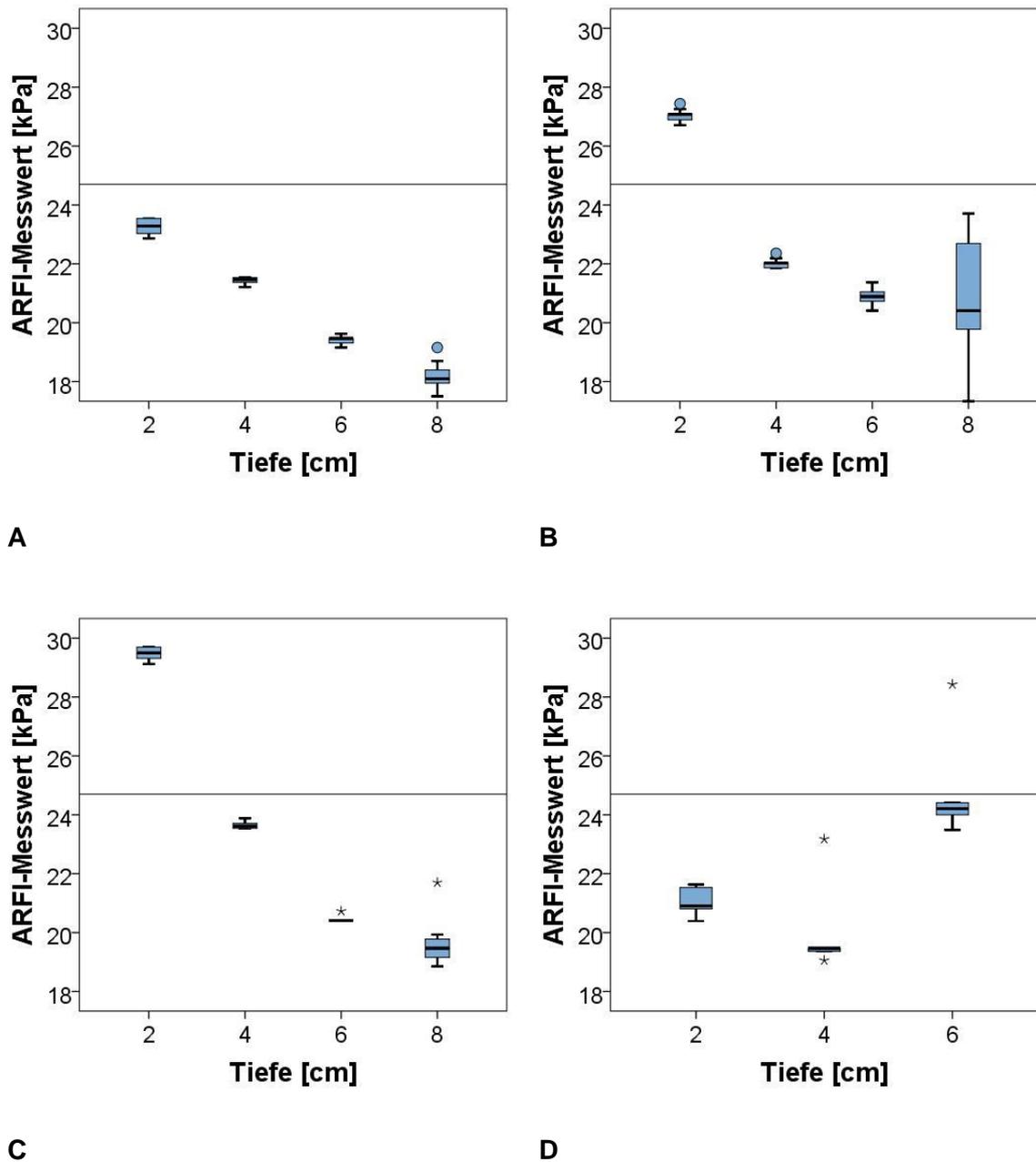
**Abbildung 30:** Boxplot ARFI-Messwerte Phantom II, 10 kPa - Gerätevergleich

(A) S2000, 4C1; (B) S3000, 4C1; (C) S2000 HE, 6C1; (D) Aplio 500, 6C1

Waagerechte Linie: Soll-Wert

## 4 Ergebnisse

### Phantom II 24,7 kPa



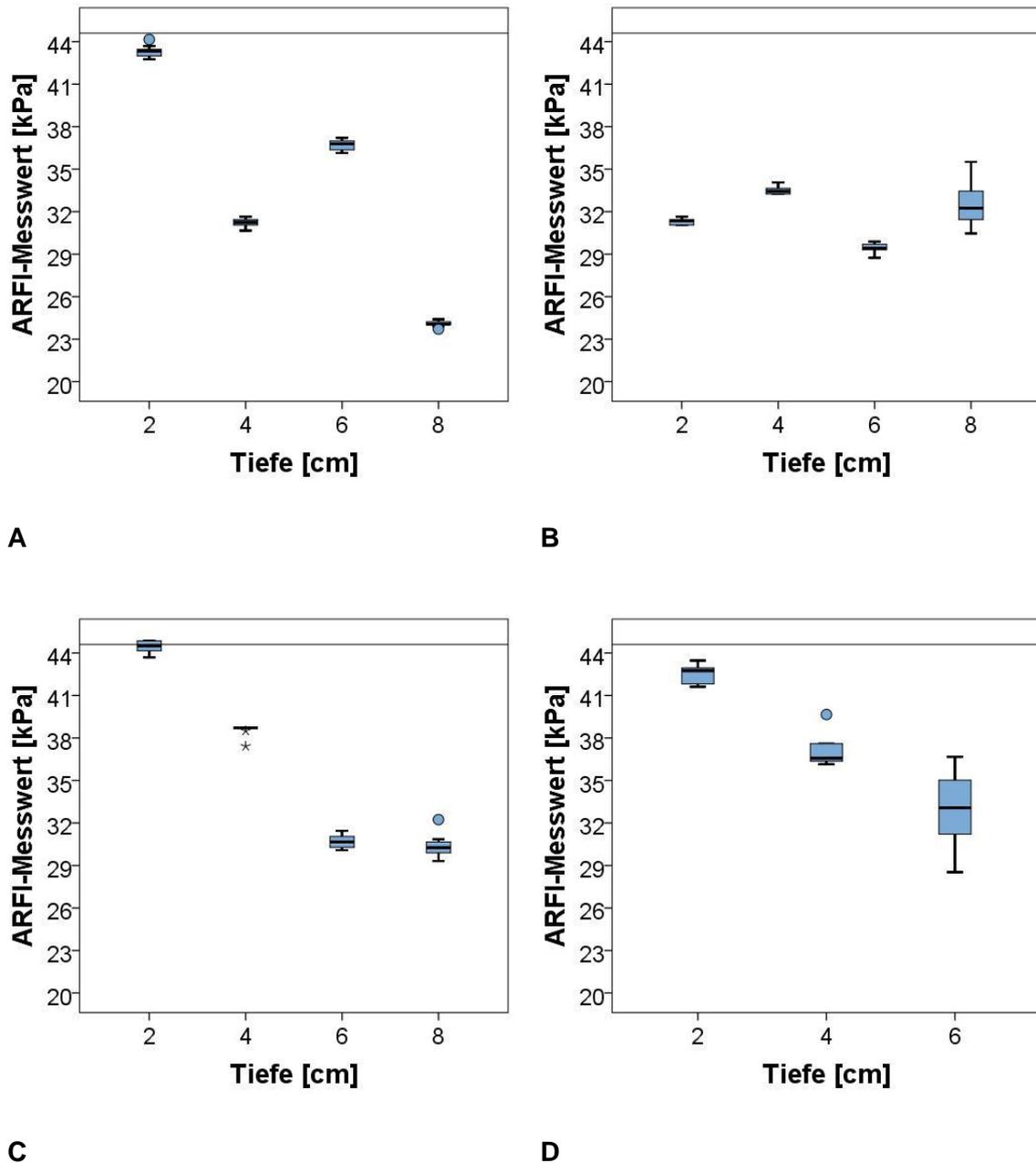
**Abbildung 31:** Boxplot ARFI-Messwerte Phantom II, 24,7 kPa- Gerätevergleich

(A) S2000, 4C1; (B) S3000, 4C1; (C) S2000 HE, 6C1; (D) Aplio 500, 6C1

Waagerechte Linie: Soll-Wert

## 4 Ergebnisse

### Phantom II 44,6 kPa



**Abbildung 32:** Boxplot ARFI-Messwerte Phantom II, 44,6 kPa- Gerätevergleich

(A) S2000, 4C1; (B) S3000, 4C1; (C) S2000 HE, 6C1; (D) Aplio 500, 6C1

Waagerechte Linie: Soll-Wert

## 4 Ergebnisse

### 4.1.3 Phantom II: Multiple lineare Regression

Um die Auswirkung der Einflussfaktoren Gerät/ Schallkopf und Tiefe auf den ARFI-Messwert statistisch darzustellen, wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse angefertigt, welche den gerichteten Zusammenhang zwischen den Variablen anzeigt. Als konstante Variablen wurden Schallkopf, Phantomsteifigkeit und Tiefe gewählt, die abhängige Variable stellt der ARFI-Messwert dar.

**Tabelle 16:** Multiple lineare Regression

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standard. Koeffizienten	Sig.	Kollinearitätsstatistik	
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		Toleranz	VIF
(Konstante)	,361	,036		< 10 <sup>-3</sup>		
Schallkopf	-,048	,011	-,038	< 10 <sup>-3</sup>	,915	1,093
Phantom-Steifigkeit [kPa]	,828	,007	,980	< 10 <sup>-3</sup>	1,000	1,000
Tiefe [cm]	-,046	,004	-,107	< 10 <sup>-3</sup>	,915	1,093

Für die ARFI-Messungen zeigte die Phantomsteifigkeit mit einem Regressionskoeffizienten von 0,828 einen hoch signifikanten positiven Zusammenhang. Für alle unabhängigen Variablen liegt eine Signifikanz vor. Schallkopffrequenz und Tiefe zeigten einen negativen linearen Zusammenhang. Das heißt, je größer die Tiefe und je höher die Schallkopffrequenz, desto niedriger liegen die beobachteten ARFI-Werte.

### 4.1.4 Langzeitergebnisse Phantom II und Messergebnisse Phantom III

Vier Jahre nach den ersten Messungen für die Studie wurde eine Langzeitmessung zur Überprüfung der Haltbarkeit des Phantoms durchgeführt. Die Langzeitmessung wurde an Phantom II (Tabelle 17 und Tabelle 18) vorgenommen und mit einem neuen Phantom (III) (Tabelle 19 und Tabelle 20) verglichen. Gemessen wurde mit dem FibroScan®- und mit der ARFI-Methode (mit dem 6C1-Schallkopf des Siemens Acuson S2000 HE) nach den in Kap. 3.1.5 und 3.1.6 beschriebenen Methoden. Berechnet

## 4 Ergebnisse

wurde jeweils der Median aus je 12 Messungen mit dem FibroScan® sowie Mittelwert, Median und SD aus allen Messungen mit der ARFI-Methode. Aufgrund eines Membrandefektes war Zylinder 1 des Phantom II nicht mehr messbar. Laut Herstellerfirma wurde Langzeitstabilität ursprünglich garantiert.

**Tabelle 17:** Phantom II: Verlaufskontrolle nach 4 Jahren (alle Messungen)

Phantomangaben des Herstellers		FibroScan®- Messwerte			ARFI-Messwerte			
kPa	m/s	Med [kPa]	Abw. %	IQR/med [%]	[m/s]			
					MW	Abw. %	Med	SD
3,5	1,08	2,0	42,9↓	5	∅	∅	∅	∅
10	1,83	8,1	19↓	1	1,73	5,5↓	1,7	0,08
24,7	2,87	19,7	20,2↓	6	2,7	5,9↓	2,79	0,25
44,6	3,86	61,3	37,4↑	1	3,68	4,7↓	3,54	0,37

∅: Messung nicht möglich; zum Vergleich mit den ersten Messungen siehe auch Tabelle 10

**Tabelle 18:** Phantom II: Verlaufskontrolle nach 4 Jahren (Tiefenabhängigkeit)

Phantomangaben des Herstellers		ARFI-Messwerte (m/s)							
		2cm		4cm		6cm		8cm	
kPa	m/s	m/s	Abw. %	m/s	Abw. %	m/s	Abw. %	m/s	Abw. %
3,5	1,08	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
10	1,83	1,85	1,1↑	1,70	7,1↓	1,71	6,6↓	1,65	9,8↓
24,7	2,87	2,77	3,5↓	2,82	1,7↓	2,93	2,1↑	2,29	20,2↓
44,5	3,86	4,23	9,6↑	3,28	15↓	3,49	9,6↓	3,66	5,2↓

∅: Messung nicht möglich; ARFI- Messwert: Median aus 10 Einzelmessungen

## 4 Ergebnisse

**Tabelle 19:** Phantom III (alle Messungen)

Phantomangaben des Herstellers		FibroScan®- Messwerte			ARFI-Messwerte			
kPa	m/s	MW [kPa]	Abw.%	IQR/med [%]	[m/s]			
					MW	Abw.%	Med	SD
2,1	0,893	1,9	9,5↓	0	0,77	13,8↓	0,78	0,02
7,2	1,549	6,8	5,6↓	1	1,54	0,6↓	1,55	0,04
18,3	2,47	18,8	2,7↑	1	2,62	6,1↑	2,6	0,18
36,6	3,5	52,5	43,4↑	4	3,1	11,4↓	3,16	0,21

**Tabelle 20:** Phantom III (Tiefenabhängigkeit)

Phantomangaben des Herstellers		ARFI-Messwerte (m/s)							
		2cm		4cm		6cm		8cm	
kPa	m/s	m/s	Abw. %	m/s	Abw. %	m/s	Abw. %	m/s	Abw.%
2,1	0,84	0,79	6↓	0,79	6↓	0,75	10,7↓	0,75	10,7↓
7,2	1,55	1,6	3,2↑	1,54	0,7↓	1,53	1,3↓	1,52	1,9↓
18,3	2,47	2,69	8,9↑	2,88	16,6↑	2,45	0,8↓	2,44	1,2↓
36,6	3,5	3,19	8,9↓	3,08	12↓	2,79	20,3↓	3,22	8↓

ARFI- Messwert: Median aus 10 Einzelmessungen

### 4.2 Versuche zur Quantifikation des Leberfettgehaltes

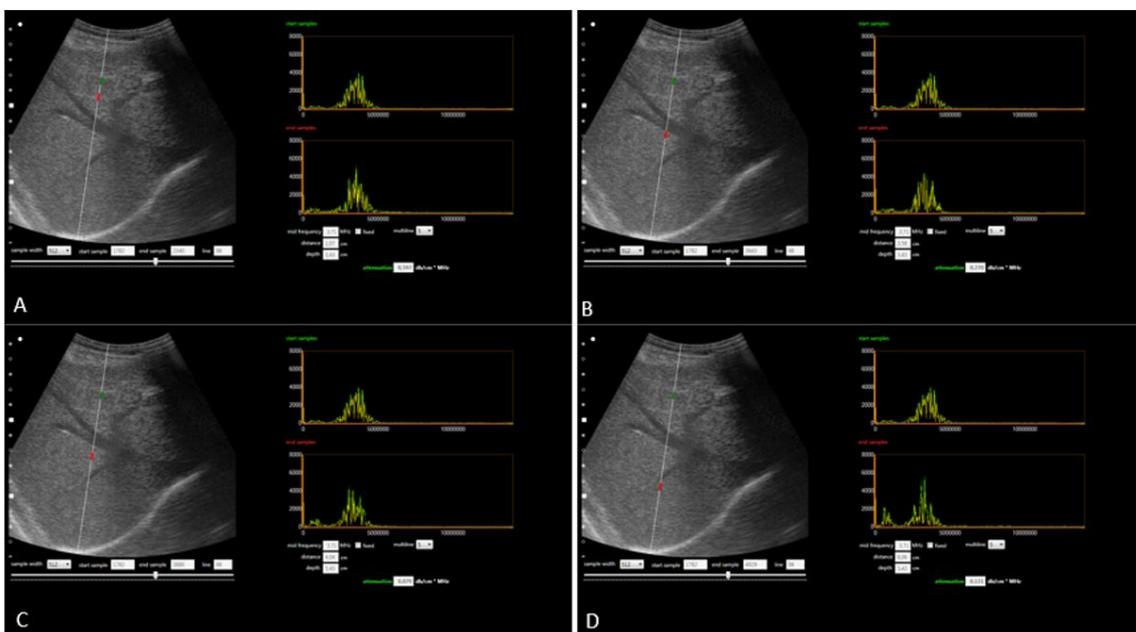
Von insgesamt 20 Probanden lag bei 15 eine MR-Bildgebung zur Fettquantifizierung mit PDFF-Werten vor. Die Fettprozentwerte lagen zwischen 1,8% und 24,5%. Der mittlere Fettgehalt betrug  $7,51 \pm 7,09\%$ .

Von diesen 15 Probanden konnten die Radiofrequenzdaten erfasst werden. Zwei Probanden mussten aufgrund schlechter Schallbedingungen und Bildqualität von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Von den in die Auswertung aufgenommenen 13 Probanden ergab sich ein mittlerer Fettgehalt von 8,44% in der MRT.

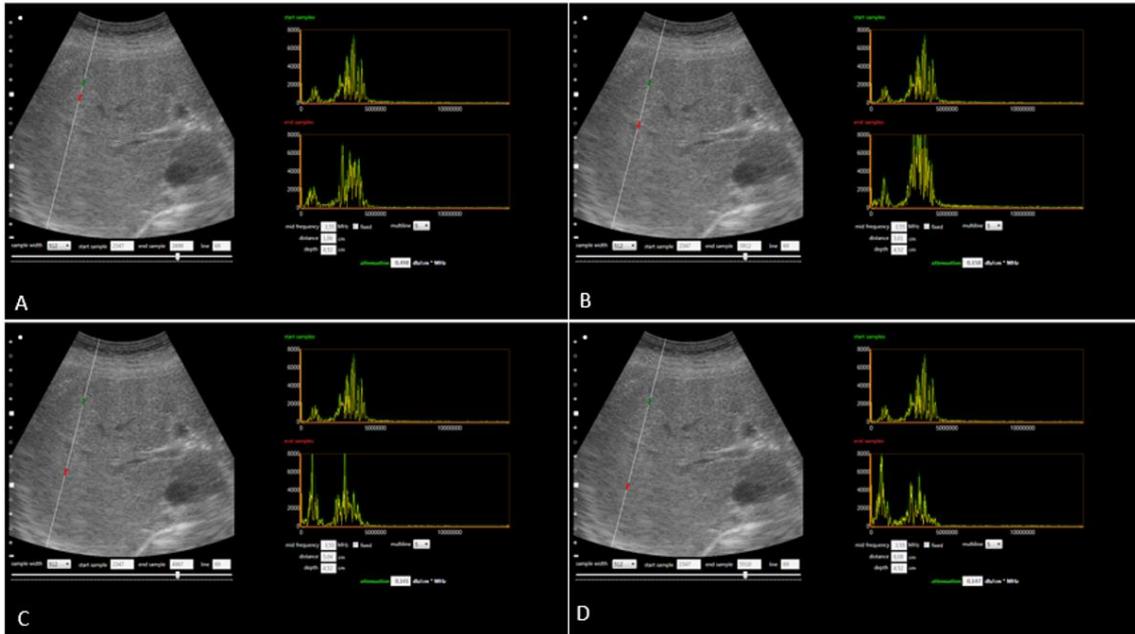
## 4.2.1 Vorversuche und qualitative Kurvenanalyse

Die Vorversuche erfolgten mit der ersten Version des Attenuation Tool (Kap. 3.2.2). Bei der Bearbeitung der Radiofrequenzdaten mittels Attenuation Tool zeigte sich, dass der Anteil der hohen Frequenzen (4 MHz bei 4C1-Schallkopf) im Vergleich zu den niedrigen Frequenzen in zunehmender Tiefe mit steigendem Fettgehalt der Leber immer stärker abnimmt. Während man bei einer gesunden Leber (Fettgehalt <5%) nur eine geringe Linksverschiebung des Frequenzspektrums zwischen Anfangs- und Endpunkt feststellen konnte (Abbildung 33), zeigte sich bei steigendem Fettgehalt der Leber eine deutliche Diskrepanz zwischen den Frequenz-Peaks beider ROIs (Abbildung 34). Diese Diskrepanz ist steigend mit der Distanz der beiden ROIs. Dies bedeutet, je tiefer das Endsegment positioniert wird und je weiter damit die Messpunkte auseinander liegen, desto stärker ist die Dämpfung der Frequenz und, je nach Verfettungsgrad, die Linksverschiebung. Hohe Frequenzen kommen in der Tiefe weniger gut an als niedrige Frequenzen. Das oben beschriebene Phänomen zeigte sich in der Ausprägung der Frequenzspektren, wie in den folgenden Abbildungen dargestellt.



**Abbildung 33:** Veränderungen des Frequenzspektrums in normaler Leber  
Auswertung einer Leber mit einem Fettgehalt <5%. Abstand der ROIs 2 cm (A), 4 cm (B), 6 cm (C) und 8 cm (D); ab Abbildung (C) zweiter Frequenzpeak und damit Linksverschiebung des Frequenzspektrums darstellbar

## 4 Ergebnisse

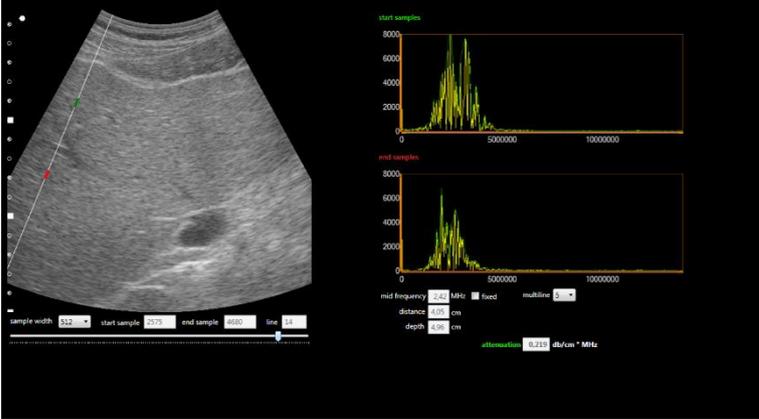
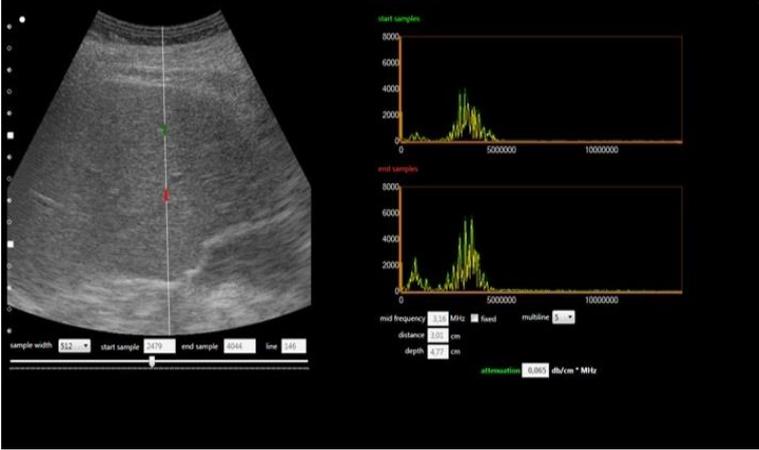
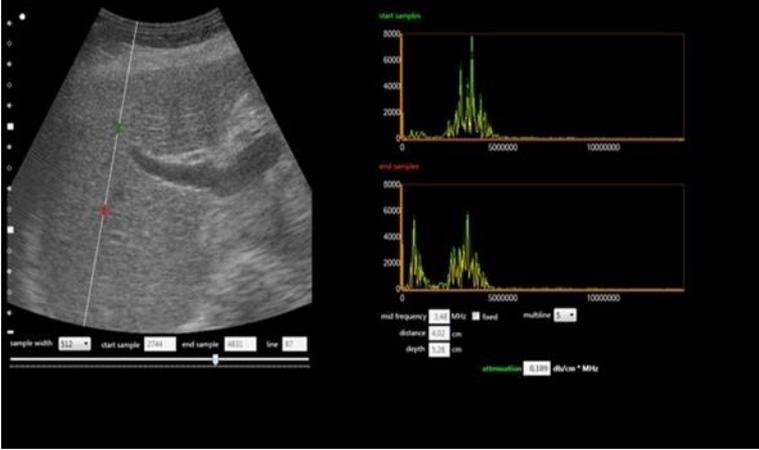


**Abbildung 34:** Veränderungen des Frequenzspektrums in Fettleber  
Auswertung einer Leber mit einem Fettgehalt >5%. Abstand der ROIs 2 cm (A), 4 cm (B), 6 cm (C) und 8 cm (D); bereits ab Abbildung (A) zweiter Frequenzpeak und damit Linksverschiebung des Frequenzspektrums erkennbar, bis Abbildung (D) zunehmend

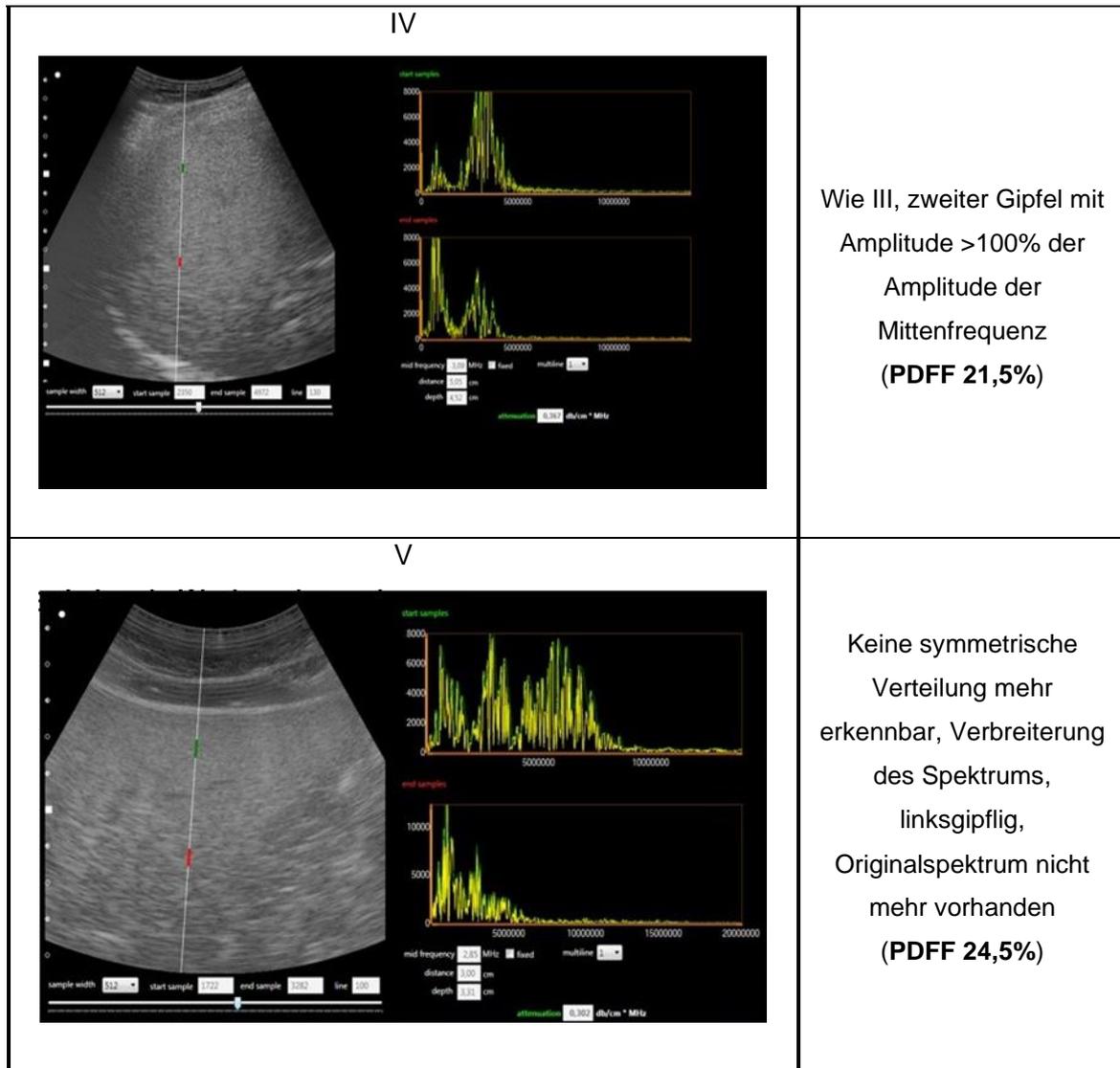
Wie in Abbildung 33 und Abbildung 34 zu sehen, stellten sich die Kurven der Frequenzspektren von Start- und Endsegment je nach Fettgehalt der Leber unterschiedlich dar. Aufgrund dessen erfolgte eine Einteilung in fünf Kurventypen, welche in den folgenden Tabellen erläutert werden (Tabelle 21 und Tabelle 22).

## 4 Ergebnisse

**Tabelle 21:** Kurventypen Attenuation Tool

Typ	Eigenschaft
<p>I</p> 	<p>Symmetrische Verteilung der Frequenzen i.S. einer eingipfligen Glockenkurve; Linksverschiebung des Frequenzspektrum am Endsegment &lt; 1MHz, kein niederfrequenter Gipfel <b>(PDFF 2,9%)</b></p>
<p>II</p> 	<p>Wie I, zweiter niederfrequenter Gipfel mit Amplitude &lt; 50% der Amplitude der Mittenfrequenz <b>(PDFF 3,7%)</b></p>
<p>III</p> 	<p>Wie II, zweiter Gipfel mit Amplitude 50-100% der Amplitude der Mittenfrequenz <b>(PDFF 5,4%)</b></p>

## 4 Ergebnisse



Anhand der Einteilung der MRI-PDFF-Intervalle entsprechend den histologischen Steatosis-Stadien bei NAFLD (s. Kap. 2.3.2) erfolgte eine Zuordnung der Kurventypen zum jeweiligen Fettgehalt (Zusammenfassung der Daten der Probanden in Tabelle 28).

**Tabelle 22:** Zusammenhang zwischen Kurventyp und Fettgehalt

Kurventyp	<6,4%	6,5-17,4%	17,5-22,1%	>22,1%
I	1	0	0	0
II	6	0	0	0
III	2	1	0	0
IV	0	0	2	0
V	0	0	0	1

## 4 Ergebnisse

Aus der Tabelle ist folgende Tendenz zu erkennen: bei hohem Leberfettgehalt in der MR-Bildgebung liegt auch ein höhergradiger Kurventyp vor.

Nach dem exakten Chi-Quadrat-Test besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Kurventypen mit einem 2-seitigen p-Wert von  $p=0,0044$ .

### 4.2.2 Versuche zur quantitativen Auswertung

Die quantitative Auswertung der URI-Daten erfolgte mit Version 2 des Attenuation Tool. Ziel war es, die oben beschriebenen Kurventypen durch absolute Zahlenwerte zu quantifizieren.

In der nachfolgenden Tabelle sind, der in der MRT-PDFF ermittelte Fettgehalt und die mit dem Attenuation Tool ermittelte dazugehörige Attenuation (Mittelwert aus je 120 Messwerten und Standardabweichung) aufgeführt.

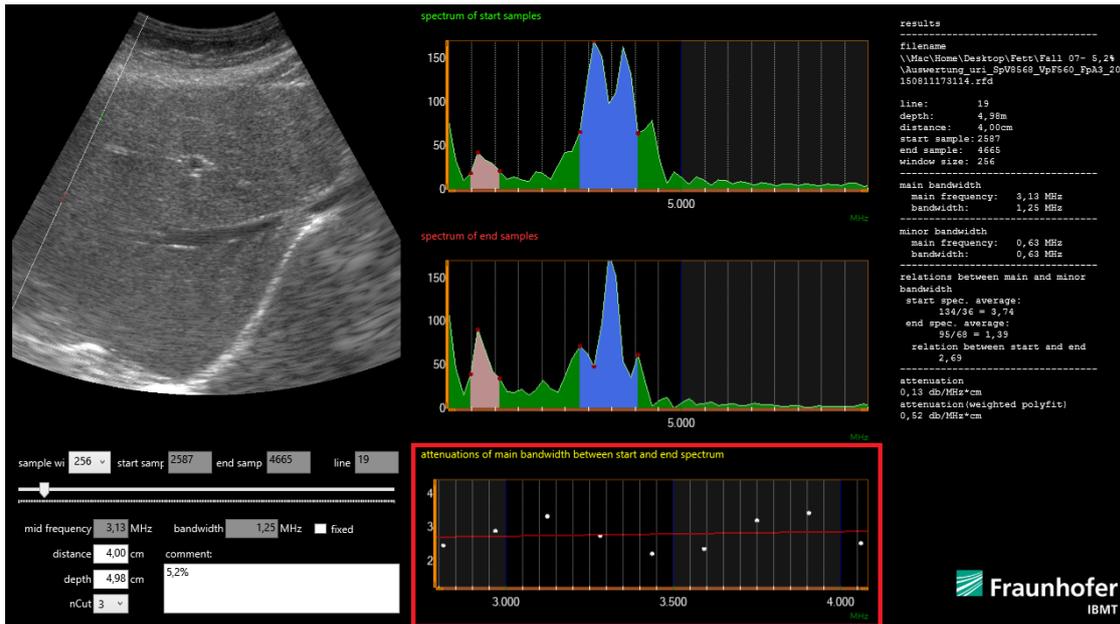
**Tabelle 23:** Quantitative Auswertung: Fettgehalt und Attenuation

Fettgehalt in %	Attenuation in dB/MHz*cm	SD
2,9	∅	∅
3	0,16	0,17
3,7	0,41	0,96
3,7	∅	∅
3,9	0,14	0,10
4,6	0,19	0,15
5,2	0,35	0,17
5,4	0,33	0,22
8	0,35	0,12
18	0,39	0,29
21,5	0,37	0,45
24,5	∅	∅

∅: Frequenzspektren nicht darstellbar aufgrund eines nicht verwertbaren Bildes

Wie Tabelle 23 zeigt, war eine Quantifikation der anhand der Kurventypen vermuteten Zunahme der Attenuation bei höherem Leberfettgehalt nicht möglich. Es zeigte sich eine große Streubreite. Beispielhaft dafür ist die folgende Abbildung, welche die Streuung der Attenuation-Werte um die lineare Regression zeigt.

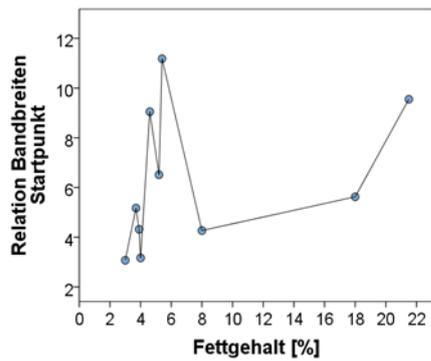
## 4 Ergebnisse



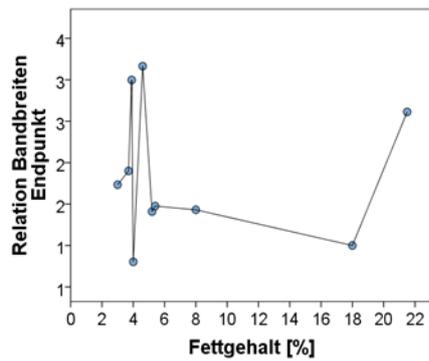
**Abbildung 35:** Attenuation: Lineare Regression und Streuung  
Rote Markierung: Lineare Regression der Attenuation-Werte

Version 2 des Attenuation Tool ermöglicht die Berechnung der Relation zwischen maximaler und halbmaximaler Bandbreite am Start- sowie am Endsegment, außerdem die Relation zwischen den erhaltenen Werten aus Start- und Endsegment. Diese Werte wurden für zehn Probanden-Uri-Daten berechnet. Dazu wurde ein homogener Bildabschnitt ausgewählt, anschließend zehn Messungen in diesem Abschnitt vorgenommen und aus diesen der Mittelwert berechnet. Pro Proband entstanden so jeweils drei Zahlenwerte. Die einzelnen Relationen von allen zehn Probanden wurden in einem Punktdiagramm aufgetragen und miteinander verbunden. Das Ergebnis sehen sie in den folgenden drei Diagrammen (Abbildung 36).

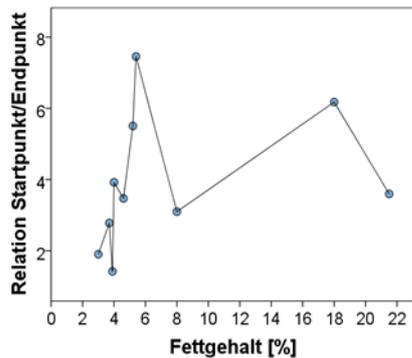
## 4 Ergebnisse



A



B



C

### Abbildung 36: Relation der Bandbreiten Startspektrum

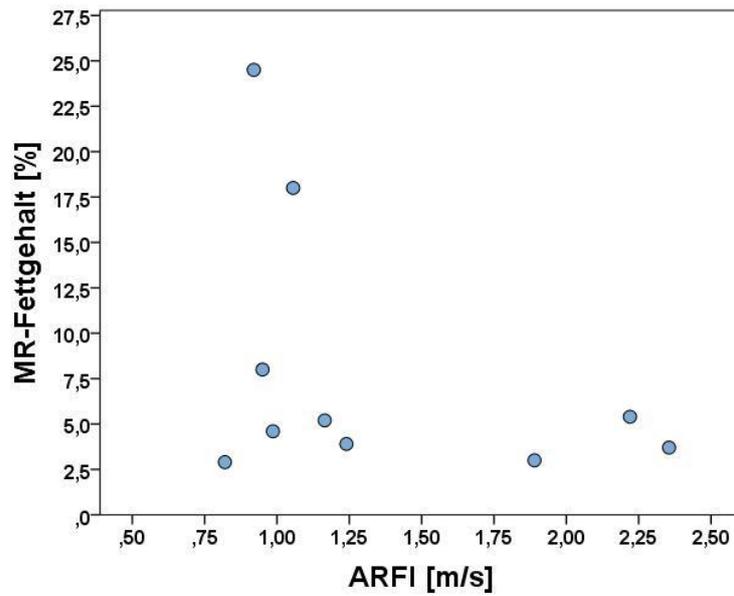
Relationen der Bandbreiten des Startsegments (A), der Bandbreiten des Endsegments (B), der Relationen aus Start- und Endsegment (C)

Wie die Diagramme zeigen, gibt es keinen linearen Zusammenhang zwischen Fettgehalt und Relationen, weder für das Verhältnis aus den Bandbreitenamplituden des Startspektrums, noch für das aus den Bandbreitenamplituden des Endspektrums, infolgedessen auch nicht für die Relation beider Werte.

Parallel wurden bei 10 der 15 Probanden zu den Fettprozentwerten und URI-Daten die ARFI-Elastographiemessungen durchgeführt. Grund für fehlende ARFI-Daten bei den verbleibenden fünf Probanden waren Fehlmessungen, schlechte Schallbedingungen durch Luftüberlagerung oder adipöse Bauchdecke sowie Geräteabsturz. Die Mittelwerte aus je fünf Messungen pro Proband liegen zwischen 0,82 und 4,53 m/s. Im Durchschnitt wurde ein Messwert von  $1,5134 \pm 1,00172$  erreicht.

Um die Frage eines möglichen Einflusses des reinen Leberfettgehaltes (unabhängig der Steifigkeit) auf die Höhe des ARFI-Messwertes zu klären, wurden ARFI-Messwert und MR-Fettgehalt in einem Streudiagramm aufgetragen (Abbildung 37).

## 4 Ergebnisse



**Abbildung 37:** Vergleich ARFI-Fettgehalt

Ein Zusammenhang zwischen ARFI-Wert und Fettgehalt der Leber ist nicht zu erkennen. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation. Der Korrelationskoeffizient betrug  $r = -0,38$ .

### 5 Diskussion

Die erste und, lange Zeit einzige, Möglichkeit zur Beurteilung der Leber war die Palpation. Hiermit konnten orientierende Aussagen über Größe, Konsistenz und Oberfläche gemacht werden. Eine Beurteilung der Morphologie wurde durch die Einführung von Sonographie, Computertomographie, sowie Magnetresonanztomographie möglich.

Goldstandard war bisher die Leberbiopsie. Sie nimmt vor allem in der Ursachenklärung von Lebererkrankungen sowie in der Diagnostik fokaler Leberläsionen eine führende Stellung ein. Aufgrund der Kosten und des Eingriffsrisikos wurde die Leberbiopsie in der Detektion und Verlaufskontrolle einer Fibrose inzwischen jedoch weitgehend durch nichtinvasive Methoden ersetzt (Tapper et al 2017).

In den vergangenen Jahren entstand der Wunsch nach quantitativen, nichtinvasiven Verfahren, die geeignet sind, eine Fibrose und Verfettung der Leber frühzeitig zu erkennen und im Verlauf zu kontrollieren. Der Einsatz laborbasierter Biomarker, wie z.B. der APRI-Score und der Fibrose-4-Score, sowie direkte Fibrosetests mit fibrose-assoziierten Markern, wie der Hyaluronsäure, Prokollagen-III Peptid oder Inhibitoren der Metalloproteinase-1 (TIMP-1) wird kontrovers diskutiert (Geier 2018). Die Kombination eines laborbasierten mit einem apparativen Verfahren, wie dem FibroScan®, hat sich jedoch überlegen gezeigt (European Association for Study of Liver 2015).

Als Goldstandard für die Bestimmung des Fettgehaltes der Leber gilt mittlerweile die MRT (-PDFF), für die Fibrosediagnostik die MR-Elastographie. Aus Kostengründen und wegen der einfachen Verfügbarkeit wurden zunehmend Ultraschallverfahren entwickelt, die die Rolle als Biomarker zum Screening und zur Verlaufskontrolle übernehmen sollen. Hier sind neben der Analyse von Backscatterkoeffizienten in der Ultraschalldiagnostik zur Fettquantifikation und dem FibroScan® vor allem Verfahren der Scherwellengeschwindigkeitsanalyse zur Quantifikation der Fibrose zu nennen. Die ersten verfügbaren Geräte verwendeten die ARFI-Technik, welche uns in der Vor-Phase von Siemens 2012 zur Verfügung gestellt wurde. Eigene Erfahrungen zeigten zu Beginn der Studie zunächst eine relativ große Streuung, sodass wir an Phantomen und dann auch an Probanden analysieren wollten, welches relevante Einflussfaktoren sind. Im Teil 1 der Arbeit wurden diese Einflussfaktoren für die Fibrosequantifikation untersucht, im Teil 2 der Arbeit sollten dann Verfahren zur Rohdatenanalyse zur Fettquantifikation evaluiert und diskutiert werden.

### 5.1 Quantifikation der Fibrose

#### 5.1.1 Verfügbare Ansätze zur Elastographie

Alle derzeit verfügbaren Ultraschallsysteme benutzen einen dynamischen Puls zur Anregung, während MR-basierte Technologien eine kontinuierliche, harmonische Vibration verwenden. Die sogenannte Strain Elastographie misst Belastung und Verformung von Geweben. Die Darstellung der Scherwellengeschwindigkeit (SWE) wird entweder als Punkt-Scherwellenelastographie (pSWE), oder multidimensional als 2D- oder 3D- SWE angeboten. Eine Übersicht über die verschiedenen Elastometrieverfahren mit Empfehlungen zur Untersuchungstechnik ist in Dietrich et al. (2017) zusammengestellt. Zu Beginn dieser Arbeit stand lediglich die Punkt-Scherwellenelastographie mit der ARFI-Technik von Siemens zur Verfügung.

#### 5.1.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

##### Einflussfaktoren am Phantom

Zunächst wurden Einflussfaktoren auf elastographische Messungen am Phantom ermittelt. Die Studie zeigte, dass es zwischen den verschiedenen Methoden der Steifigkeitsmessung, aber auch zwischen den verschiedenen Geräten der Hersteller, sowie zwischen den einzelnen Schallköpfen Einflussfaktoren auf die Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit gibt. In der multivariaten Regressionsanalyse stellten sich Tiefe und Schallkopffrequenz als wichtigste Faktoren heraus.

Obwohl mit einem Korrelationskoeffizienten von über 0,9 eine gute Übereinstimmung zwischen Phantom-Werten und ARFI-Messungen festgestellt werden konnte, lieferten fast alle Ultraschallgeräte und Schallköpfe eine systematische Unterschätzung der Scherwellengeschwindigkeiten in den ARFI-Messungen, die von Zylinder 1 (3,5 kPa) bis Zylinder 4 (44,6 kPa) zunahm. Die IQR und IQR/Median liegt für die weniger steifen Phantome 1 bis 2 bei unter 0,3 bzw. unter 0,03. Für Phantom 3 steigen die IQR und IQR/Median-Werte auf 0,4 bzw. 0,05 an. Für Zylinder 4 lagen, bis auf die Messung in 2 cm Tiefe, alle Werte oberhalb der definierten Qualitätsgrenze.

Auch mit dem FibroScan® wurden die Eichwerte des von der FDA (Food and Drug Administration) empfohlenen Eichphantoms überwiegend unterschätzt, sodass die Vorgaben des Geräteherstellers zur Errechnung der Scherwellengeschwindigkeit sowie die Qualität des Phantoms kritisch zu sehen sind. Das erste Phantom (Tabelle 9), welches uns als Prototyp zur Verfügung gestellt worden war, zeigte Abweichungen von bis zu 40%. Erst nach erneuter Füllung der Phantomzylinder mit Zerdine® und

korrigierten Eichmessungen lagen die neu ermittelten Scherwellengeschwindigkeiten nur noch gering unterhalb der angegebenen Eichwerte.

Die besten Ergebnisse für Messungen in leberäquivalenter Tiefe wurden mit dem 4 MHz-Schallkopf des Acuson S2000 erreicht. Realistische Werte konnten auch in den Phantomzylindern, die eine signifikante Fibrose imitieren ( $>12 \text{ kPa} \pm 2 \text{ m/s}$ ), gemessen werden. Alle anderen Schallköpfe und das Aplio 500 lieferten nur in Phantomen mit niedrigeren Steifigkeitswerten valide Werte. In größerer Tiefe (8 cm), vor allem in Phantomen mit hohen Steifigkeitswerten (24,7 kPa und 44,6 kPa) sind die Richtigkeit und Reproduzierbarkeit limitiert und die Streuung nimmt zu. Mit dem Toshiba Aplio 500 waren mit dem damaligen Algorithmus Messungen in 8 cm Tiefe gar nicht möglich.

### Einflussfaktoren am Menschen

Der Aspekt, dass einige Einflussfaktoren die Ausbreitung der Scherwelle beeinflussen und damit die Scherwellengeschwindigkeit verändern können, muss bei der ARFI-Messung an Patienten berücksichtigt werden, um eine Fehlinterpretation etwaiger Ergebnisse zu vermeiden.

Schallkopffrequenz: Anhand der Ergebnisse dieser Studie konnte ein signifikanter Einfluss der Schallkopffrequenz auf die Scherwellengeschwindigkeit beobachtet werden. Der 4MHz-Schallkopf des Acuson S2000 lieferte die besten Werte. In anderen Studien wurden ebenso frequenzabhängige Änderungen der Scherwellengeschwindigkeit beobachtet (Chang et al. 2013, Pfeifer et al. 2016). Pfeifer et al. (2016) berichteten über Unterschiede in der ARFI-Messung an Phantomen, gesunden Patienten und solchen mit einer Leberzirrhose Erkrankung. Im Vergleich eines 6C1 HD- mit dem 4C1-Schallkopf des Siemens Acuson S2000 lieferte der erstgenannte am Phantom und bei Patienten mit Leberzirrhose höhere Werte, während die Werte gesunder Patienten im Mittel gleich waren.

Druck: Ein physikalischer Einflussfaktor ist die Druckausübung auf den Schallkopf durch den Untersucher. Mehr Druck verursacht eine Verdichtung des Gewebes, was in einer Beschleunigung der Scherwellengeschwindigkeit resultiert (Bruno et al. 2016). Ein signifikanter Einfluss des Drucks auf die Scherwellengeschwindigkeit konnte durch Syversveen et al. (2012) nachgewiesen werden. Da in der vorliegenden Studie Phantome verwendet wurden, deren Inhalt sich in einem starren Zylinder befindet und sich damit bei Ausübung einer größeren Druckmenge nicht ausdehnen kann, spielt dieser Faktor eine untergeordnete Rolle. Um Unterschiede in der Druckausübung während Wiederholungsmessungen zu vermeiden, wurde außerdem eine

Ultraschallhalterung eingesetzt, in die der Schallkopf eingespannt und anschließend auf das Phantom aufgesetzt werden kann. Dieses Vorgehen ermöglicht, während der Messungen an einem Phantomobjekt die Auflagefläche und Druckausübung konstant zu halten. Jedoch können diese bei Wechsel auf ein anderes Phantomobjekt nicht sicher beibehalten werden.

Tiefe: Eine Tiefenabhängigkeit von ARFI-SWE-Messwerten, wie sie in dieser Studie beobachtet werden konnte, wurde nach anfänglich kontroversen Diskussionen auch durch Chang et al. (2013), Dillman et al. (2015), Kaminuma et al. (2011) und Shin et al. (2016) belegt. Anhand der Messergebnisse dieser Studie kann folgende Aussage getroffen werden: Die Genauigkeit der 4C1- und 6C1-Schallköpfe von Siemens ist auf 8 cm begrenzt. Aufgrund seiner Frequenz erlaubt der 9L4-Schallkopf Messungen nur bis zu einer Tiefe von 4 cm. Mit dem 6C1-Schallkopf von Toshiba gelingen Messungen mit der damaligen Software Version (2016) nur bis zu einer Tiefe von maximal 6 cm. Dieses wird mittlerweile in den Guidelines der EFSUMB und der WFSUMB berücksichtigt (Dietrich et al. 2017).

Fettgehalt: Es gibt tierexperimentelle Beobachtungen und Versuche am Phantom, die eine Beeinflussung der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwelle und der Dämpfung in Abhängigkeit vom Fettgehalt vermuten lassen (Barry et al. 2012). Diese vermehrte sogenannte Dispersion zeigte sich im Phantom sowie in Tierversuchen (Barry et al. 2014). Bisher hat sie keine Bedeutung. Fetteinlagerungen in der Leber, wie sie bei der einfachen Form der NAFLD zu finden sind, haben der aktuellen Studienlage zufolge keinen Einfluss auf ARFI-gestützte Lebersteifigkeitsmessungen (Motosugi et al. 2011, Rifai et al. 2011). Auch in der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Leberfettgehalt und der ARFI-Messwerte festgestellt werden (Abbildung 37).

In der Literatur wurden weitere Einflussfaktoren untersucht. Demnach spielen der Abstand der ROI zum Leberkapselrand, sowie das Lebersegment, in dem die Messung durchgeführt wird, eine Rolle in der Genauigkeit der Messergebnisse (Jaffer et al. 2012). Dies erklärt sich zum einen durch die Pathologie der dicht einstrahlenden Fasern aus der Kapsel in die Parenchymoberfläche, sowie zum anderen durch physikalische Phänomene wie Reverberationen (Wiederholungsechos). Jaffer et al. (2012) kamen in einer Studie über die Wiederholbarkeit von Messungen in ausgewählten Segmenten zu dem Ergebnis, dass Messungen in den Segmenten 5/6 und 7/8 am verlässlichsten und besten reproduzierbar sind, während solche im

Segment 3 eher vermieden werden sollten. In der Diagnostik der Leberfibrose wird eine Messung zwischen 1 und 3 cm unterhalb der Leberkapsel empfohlen, da solche direkt unterhalb der Leberkapsel ungenauer seien (Friedrich-Rust und Vermehren 2013, Sporea et al. 2011). Messwerte im rechten Leberlappen werden als genauer eingestuft im Vergleich zu Messungen im linken Leberlappen (Toshima et al. 2011).

Der Einfluss von BMI, Geschlecht, Alter und Aszites wird kontrovers diskutiert. Während manche Studie einen Einfluss dieser Faktoren auf das Messergebnis bejaht (Bota et al. 2012), negieren andere die oben Genannten als Einflussfaktoren (Son et al. 2012, Horster et al. 2010).

### Ursachen für die Unterschätzung der Steifigkeitswerte

Energieverlust: Eine mögliche Ursache ist ein Energieverlust des „push pulse“ im Phantom/ Gewebe. Folge ist eine inhomogene Verteilung und Ausbreitung der Scherwelle im Medium.

Frequenz: Andererseits führt die tiefenabhängige Absorption der höheren Frequenzen des Spektrums des Wandlers zu einer verstärkten Dämpfung der hohen Frequenzen und damit zu einer Verschiebung des Frequenzspektrums in Richtung niedrigere Frequenzen. Zurzeit werden Algorithmen entwickelt, die diese beiden Einflussfaktoren ausgleichen sollen (Rosenzweig 2019).

Für alle mittlerweile verfügbaren Ultraschallgeräte, die die Scherwellentechnik anbieten, sind im Profil der QIBA zur Elastographie als Biomarker die Einflussfaktoren definiert und Qualitätskriterien festgelegt (QIBA Profile Revision 2019). Dieses Protokoll wurde 2020 von den Fachgesellschaften der RSNA und AIUM sowie der FDA als bindend verabschiedet.

### Konsequenzen

Gemäß den aktuellen Leitlinien der EFSUMB (2017), sowie des QIBA Profils sollte beim Untersuchungsvorgang Folgendes berücksichtigt werden: Der Schallkopf sollte interkostal aufgesetzt werden; der Anschnitt großer Gefäße sollte möglichst vermieden werden; die ROI sollte zwischen 1-2 cm und 6 cm, gemessen von der Leberkapsel, positioniert werden; der Fokus sollte auf Höhe der ROI liegen; die Messung sollte während einer kurzen Atempause in nicht zu tiefer Inspiration durchgeführt werden; die Messung sollte nach mindestens zwei Stunden Nüchternheit und mindestens 10 Minuten Ruhe erfolgen (Dietrich et al. 2017). Die wichtigsten klinischen Einflussfaktoren, die die Lebersteifigkeit beeinflussen und mit einer Erhöhung der

Scherwellengeschwindigkeit einhergehen, sind in Tabelle 24 nochmals zusammengestellt.

Geräte mit einer 2D-Scherwellenmessung scheinen eine höhere Genauigkeit zu haben, da in der farblich kodierten ROI physikalische und messtechnische Probleme bereits zu erkennen sind und der optimale Ort für die Messung ausgewählt werden kann.

**Tabelle 24:** Einflussfaktoren auf die Scherwellengeschwindigkeit und Konsequenz

Einflussfaktor	Konsequenzen für die Untersuchungstechnik
Hepatitis	Transaminasen bei der Interpretation berücksichtigen
Obstruktive Cholestase	Keine, nicht beeinflussbar
Stauungsleber	Keine, nicht beeinflussbar
Toxische Hepatitis	Keine, nicht beeinflussbar
Amyloidose	Keine, nicht beeinflussbar
Lymphome	Messung in gesundem Gewebe
Extramedulläre Hämatopoiese	Keine, nicht beeinflussbar
Messung im linken Leberlappen	Messung im rechten Leberlappen bevorzugen (Kompressionseffekt im linken Leberlappen kann vermieden werden)
Nahrungsaufnahme	Messung >120 Min. nach Nahrungsaufnahme
Anstrengung	Messung nach 10 Min. Ruhe

(Quelle: erstellt nach Dietrich et al. 2017)

### 5.1.3 Diskussion des Phantoms und Qualitätskriterien

#### Qualität des Phantommaterials

Bei Phantom I handelt es sich um einen Prototyp. Dies erklärt die großen Abweichungen in der Vorstudie mit einer ausgeprägten Unterschätzung. Es wurden rechnerisch von der eingesetzten Substanz (Zerdine®) Werte von exakt 1,0, 2,0, 3,0 und 4,0 kPa angenommen. Die Änderungen durch die Anfertigung des Phantoms wurden anscheinend nicht berücksichtigt. Das korrigierte Phantom (Phantom II), dessen Werte nach der Fertigung nochmals vermessen wurden, zeigte in der ARFI-Technik deutlich geringere Abweichungen zu den Herstellerangaben der Testzylinder. Die Abweichungen der FibroScan®-Messung vom vorgegebenen Wert der Firma CIRS blieben unverändert hoch. Dies erklärt sich durch Artefakte im Phantom, die durch die punktförmige mechanische Anregung entstehen. Das Phantom wird seitens

der Firma seither nicht mehr zur Qualitätskontrolle des FibroScan® empfohlen. Die Homogenität des Phantoms (Phantom II und III) wurde computertomographisch und kernspintomographisch untersucht. Hier zeigten sich keine fertigungstechnischen Inhomogenitäten.

### Haltbarkeit

Zur Beurteilung der Stabilität des Phantoms wird eine regelmäßige Messung des Gewichtes empfohlen. Vergleichsmessungen über fünf Jahre zeigten eine Stabilität der Messwerte (Tabelle 27).

Schwachstelle des gewählten Phantoms war jedoch die Membran, die in unserem Fall nach vier Jahren eine neue Füllung der Phantomzylinder notwendig machte.

### Material

Zur Adaptation an die biologische Realität werden zurzeit viskoelastische Phantome entwickelt, die jedoch noch weiter evaluiert werden müssen (QIBA Profile 2019).

## 5.2 Quantifikation des Leberfettgehaltes

Die nichtalkoholische Fettleber Erkrankung umfasst ein weites Spektrum, von einer reinen Verfettung von >5% der Hepatozyten bis hin zu schweren Formen mit Entzündung und Übergang in eine Fibrose (Takahashi und Fukusato 2014). Eine Steatosis kann assoziiert sein mit anderen chronischen Lebererkrankungen wie Hepatitis B und Hepatitis C (Yoon und Hu 2006), oder Folge einer Chemotherapie oder Steroidgabe sein (Kneeman 2012). Als Referenzstandard gilt noch immer die Leberbiopsie (Chalasani 2018). Die Quantifikation der Verfettung orientiert sich an den Empfehlungen des Nash CRN (Clinical Research Network) mit den Kategorien S0 (<5% der Hepatozyten), S1 (5-33% der Hepatozyten) S2 (34-66% der Hepatozyten) und S3 (>66% der Hepatozyten). Weitere Kriterien beschreiben die lobuläre Entzündung, das Ballooning der Hepatozyten und den Fibrosegrad (Takahashi und Fukusato 2014). Die steigende Prävalenz von zurzeit 13-32% in einer Normalbevölkerung sowie 90% bei Diabetikern (Chalasani et al. 2018), die prognostische Bedeutung für den Übergang in eine NASH bzw. Fibrose und die Bedeutung für die Prognose einer Lebertransplantation sind Grund für die Notwendigkeit nichtinvasiver Verfahren zur Diagnostik und Quantifikation einer Steatosis (Noureddin und Loomba 2012).

### 5.2.1 Verfügbare Ansätze zur nichtinvasiven Fettquantifikation

#### MRT

Goldstandard in der nichtinvasiven Fettquantifikation ist zum aktuellen Zeitpunkt die Magnetresonanz-Spektroskopie (Geier 2018, Loomba 2018). Eine alternative Methode ist die MRT-PDFF, die mit der sehr aufwändigen MR-Spektroskopie sehr gut korreliert (Satkunasingham et al 2018). In einer Metaanalyse von 13 Arbeiten mit insgesamt 1100 Patienten zeigten sich im Vergleich mit der Histologie Werte für die AUC zwischen 0,83 und 0,98, sodass die MRT-PDFF als Referenzstandard zur Quantifikation der Leberverfettung in klinischen Studien und zur Patientenversorgung angesehen werden kann (Qu et al. 2019).

#### CT

Die Computertomographie ermöglicht eine Erkennung von moderater bis ausgeprägter Verfettung der Leber aufgrund einer Reduktion der Hounsfield Einheiten (Ricci et al. 1997). Problematische Einflussfaktoren sind jedoch Eisengehalt, Kupfer und Glykogenablagerungen, sowie das Ausmaß eines Ödems (Reeder et al. 2011). Obwohl neuere Techniken mit Dual Energy und der Nutzung verschiedener Röntgen-Spannungen als Spektroskopie-CT eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des Fettgehaltes ergeben haben (Hyodo et al. 2017), limitiert die Strahlenbelastung die Verwendung der CT zum Screening der NAFLD.

#### Ultraschall

Aufgrund der weiten Verbreitung und der geringen Belastung kommt dem Ultraschall eine besondere Bedeutung zu. Konventionelle Techniken, wie der Vergleich der Dichte des Lebermusters mit der der Niere, Kriterien wie die Unschärfe der Pfortaderäste und der Lebervenen, und die dorsale Abschattung mit eingeschränkter Sichtbarkeit des Zwerchfells sind bereits eine Möglichkeit zur qualitativen Abschätzung des Fettgehaltes (Joseph et al. 1979, Saadeh et al. 2002). Hauptproblem der qualitativen Bestimmung sind die hohe Intra- und Interobserver-Variabilität und die Einschränkung der Genauigkeit durch einen hohen BMI (Bohte et al. 2011, Williamson et al. 2011, Paige et al. 2017).

Ansätze zur quantitativen Ultraschallanalyse (*engl. quantitative ultrasound; QUS*) zeigten in Phantomversuchen durch Messung der physikalischen, akustischen Parameter eine gute Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bei gleichzeitig deutlich geringerer Untersucherabhängigkeit (Ghoshal et al. 2012). Die quantitativen Techniken lassen sich in zwei Gruppen einteilen (Ozturk et al. 2018):

Zum einen gibt es bildbasierte Analysetechniken über Umhüllungs-Statistiken und Charakterisierung der Speckle bzw. Echoverteilung (Edens et al. 2009, Thijsen et al. 2008).

Der andere Ansatz beinhaltet eine Analyse von Rohdaten über die Berechnung von Parametern aus den Radiofrequenzdaten des Gerätes. Dieser Ansatz wurde auch in dieser Studie zur Auswertung gewählt. Erste Vorversuche zur quantitativen Analyse wurden bereits seit den 80er Jahren mit der Bestimmung des Back Scatter Coefficient (BSC) und des Attenuation Parameters (AP) durchgeführt (Bamber et al. 1981, Chen et al. 1987, O'Brien et al. 1988). Weitere Ansätze umfassen die Quantifikation der Ausbreitungsgeschwindigkeitsänderung (*engl. Speed of Sound; SOS*) sowie die Abschätzung der Geschwindigkeitsänderung der Scherwellengeschwindigkeit (Dispersion). Die verschiedenen Ansätze sind in Tabelle 25 zusammengefasst und sollen im Weiteren im Kontext mit unseren Ergebnissen diskutiert werden.

**Tabelle 25:** Ansätze zur quantitativen Ultraschallanalyse

Methoden	Messgröße
SOS	Geschwindigkeit/Volumenelement
AC	Energieverlust
CAP	Dämpfung der Mittenfrequenz
BSC	Rückstreuung

Das SOS-Verfahren geht auf die Messung der Schallausbreitung als Geschwindigkeit/Volumenelement zurück. Die meisten Ultraschallgeräte gehen von einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von 1540 m/s durch die gesamte Leber aus. Diese Annahme ist nur bedingt gültig: die Werte der Realität liegen zwischen 1538-1588 m/s in der gesunden Leber und zwischen 1423-1567 m/s in der Fettleber. Diese negative Korrelation lässt sich theoretisch nutzen, um den Fettgehalt zu bestimmen (Bamber et al. 1981, O'Brien et al. 1988). In einer ersten Studie (Imbault et al. 2017) wurde ein komplexer Algorithmus genutzt, der eine Abweichungskorrektur und die Optimierung der Kohärenz des eingestreuerten Speckle-Musters/ Noise für verschiedene interaktiv eingesetzte Schallgeschwindigkeiten berechnet. Die Ergebnisse wurden durch eine kernspintomographische Messung korrigiert (MR-PDF). In der Studie von Imbault et al. gelang es an zunächst 16 Patienten mit einer AUC von 0,94-0,95 mit einem Cut-off-Wert von 1555 mm/μs eine Trennung zwischen gesunder und

verfetteter Leber zu berechnen. Zurzeit gibt es drei Firmen, die diesen Ansatz in ersten Studien erarbeiten (Canon, Aixplorer und Verasonics).

Mit dem Attenuation Coefficient (AC) wird der Energieverlust analysiert, der entsteht, wenn die Ultraschallwelle durch ein Medium gesendet wird. Er ist abhängig von der Frequenz und von der Gewebeszusammensetzung. Der AC definiert also ein quantitatives Maß für den Verlust der Ultraschallenergie durch die Transmission in einem Medium (Parker et al. 1988, Lin et al. 2015). Die heute verfügbaren unterschiedlichen Techniken sind in Ozturk et al. zusammengefasst (Ozturk et al. 2018). Zahlreiche Einflussfaktoren, wie Entzündung oder schräg einliegende Faszien und Streuer in der Bauchwand, erschweren die Interpretation.

Auch liegen bereits erste Studien zur Bestimmung des Controlled Attenuation Parameter (CAP) mit dem FibroScan® vor. Die sog. CAP-Funktion ist in der neuesten Generation der FibroScan®-Geräte verfügbar. Der CAP gibt die Dämpfung der Mittenfrequenz an und wird in dB/m berechnet (Ozturk et al 2018). Für die CAP-Funktion wurden durch Caussy et al. Cut- Off- Werte von 288 dB/m und 306 dB/m für MRI-PDF  $\geq 5\%$  und  $10\%$  festgelegt (Caussy et al. 2017). Im Vergleich ist die MRI-PDF der CAP- Methode in der Detektion der Steatose überlegen mit einer AUROC von 0,99 (CAP AUROC 0,85) (Park et al. 2017). Vorteil der CAP-Funktion hingegen ist die „*unmittelbare Verfügbarkeit als Bedside-Verfahren*“ (Geier 2018).

Ein weiterer Ansatz ist die Analyse der zurückgestreuten Echos über den „Backscatter Coefficient“ (BSC). Er ist definiert durch die Verteilung der Streuung pro Schnitt und Volumen in  $180^\circ$ - Richtung zur Schallausbreitung (Sigelmann et al. 1973). In vitro und in vivo Studien zeigten eine hohe Korrelation zwischen BSC und Steatose der Leber (Bamber et al .1981, Zagzebski et al. 1993).

Peng et al. (2016) untersuchten die Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit quantitativer Ultraschallmethoden, insbesondere des Dämpfungs- und Rückstreukoeffizienten mit dem Siemens Acuson S3000. Andre et al. (2014) verwendeten in ihrer Studie über die Diagnose der nichtalkoholischen Fettleber mittels quantitativem Ultraschall (AC und BSC) ein homogenes Referenzphantom. Der Cut- off- Wert für den AC lag bei  $0,76 \text{ dB}/(\text{cm} \cdot \text{MHz})$  mit einer Sensitivität von  $90\%$  und einer Spezifität von  $76\%$ , während der Cut-off-Wert für den BSC mit  $0,0027 \text{ I} (\text{cm} \cdot \text{sr})$  eine Sensitivität von  $95\%$  und eine Spezifität von  $96\%$  erbrachte (Andre et al. 2014). In einer weiteren Studie zu diesem Thema wurden 204 freiwillige Probanden mittels

quantitativem Ultraschall untersucht. Auch hier wurde ein Referenzphantom für Ultraschallmessungen benutzt. Als Referenzmethode wurde die MRI-PDFF herangezogen, wobei ein Grenzwert von 5% der PDFF als Indikator für eine Verfettung der Leber festgelegt wurde. Der BSC korrelierte mit der MRI-PDFF (Spearman-Korrelationskoeffizient = 0,80) (Lin et al. 2015). Ebenso wie in dieser Arbeit fanden Zagzebski et al. (2016) größere Dämpfungskoeffizienten bei Patienten mit Leberverfettung, wobei diese bei Patienten im Endstadium der Lebererkrankung, der Leberzirrhose, sehr variabel waren. Eine sinnvolle Berechnung des Dämpfungskoeffizienten zur quantitativen Analyse ist, wie auch der zweite Teil unserer Studie mit dem Attenuation Tool zeigte, ohne ein entsprechendes Phantom nicht möglich.

### 5.2.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Wir wählten, nachdem uns neben der Option der Elastographie auch die Möglichkeit der Ableitung der Radiofrequenzdaten und damit der Daten für eine Rohdatenanalyse über die „Axius Lizenz“ von Siemens zur Verfügung gestellt worden war, den Ansatz der Dämpfungsanalyse (AC). Die Ergebnisse der Radiofrequenzdaten-Auswertung zeigten neben dem bekannten Phänomen der Dämpfung die Tendenz, dass hohe Frequenzen einer Ultraschallwelle bei steigendem Fettgehalt der Leber in der Tiefe nicht mehr, oder nur noch in geringer Anzahl ankommen.

Dabei zeigte sich eine Linksverschiebung des Powerspektrums sowie, mit zunehmender Tiefe, ein zweiter Peak mit halber Frequenz. Dies ist möglicherweise als entstehende Subharmonische zu interpretieren. Dies kann dadurch bedingt sein, dass es im Verlauf der ausgesendeten Ultraschallwelle zu einer Reflektion und Absorption, insbesondere der hohen Frequenzen, kommt. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass diese Veränderungen mit steigendem Fettgehalt der Leber zunehmen. Dies lässt sich in verschiedenen Kurventypen ausdrücken, die eine erste reproduzierbare Graduierung ermöglichen. In dieser Studie wurden fünf Kurventypen mit unterschiedlichen Eigenschaften herausgearbeitet (Kap. 4.2.1). Wir konnten zeigen: je höher der Fettgehalt der Leber, desto höhergradig der Kurventyp. Die Ergebnisse ermöglichen bisher zwar nur eine rein semiquantitative Beurteilung, die jedoch durch die standardisierte Auswertung eine nur geringe Untersucherabhängigkeit aufweist.

Ein limitierender Faktor dieser Studie ist die kleine Probandenanzahl. Dennoch könnten die Ergebnisse eine Relevanz für die zukünftige nichtinvasive Diagnostik der Fettleber haben, insbesondere in Anbetracht dessen, dass die Prävalenz der NAFLD-

## 5 Diskussion

Erkrankungen in den industrialisierten Ländern bei bereits 20-30% liegt, steigende Tendenz (Blachier et al. 2013). Die Ergebnisse der Kurvenanalyse wurden verglichen mit einem standardisierten etablierten Verfahren zur Bestimmung der Lebersteatosis, der MRT-PDFF.

In der Auswertung nicht berücksichtigt wurden weitere Faktoren, die die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Hierzu gehören z.B. fokale Leberläsionen, fokale Leberverfettungen, Lebermetastasen. Die Messungen erfolgten zumeist in einem optisch homogen erscheinenden Leberabschnitt unter Vermeidung von Gefäßanschnitten und fokalen Veränderungen.

Bei zwei Probanden war eine Darstellung der Frequenzspektren mittels Attenuation Tool nicht möglich, da die Radiofrequenzdaten ein nicht verwertbares Bild lieferten. In den beiden Fällen waren Luftüberlagerung oder große subkutane Fettgewebsschicht die Ursache. Hier liegen die Grenzen dieser Methode. Eine zuverlässige Kurvenanalyse setzt gute Schallbedingungen voraus.

Ein Vorteil der Methode liegt in ihrer schnell zu erlernenden Handhabung. Nach Einführung in das Programm und einigen Übungsstunden gelingt die Darstellung und Interpretation der Frequenzspektren, unabhängig vom Anwender. Einfluss auf die Qualität der Daten hat lediglich der Sonographieur. In dieser Studie wurden alle Untersuchungen und die Aufnahme von Radiofrequenzdateien von dem erfahrenen Radiologen Prof. Dr. med. R. Kubale durchgeführt. Die Auswertung erfolgte durch die Verfasserin der Arbeit.

Im Idealfall sollten sowohl die Abdomensonographie als auch die Auswertung der Radiofrequenzdaten vom gleichen Untersucher durchgeführt werden, oder der Auswertende zumindest die sonographischen Verhältnisse und etwaige Störfaktoren kennen.

Eine Quantifikation des Leberfettgehaltes über eine tiefenabhängige Analyse der Dämpfung/cm/Frequenz war mit der untersuchten Methode aufgrund der hohen Streuung noch nicht möglich. In anderen Studien mit anderen Techniken (Imbault et al. 2017, Labyed und Bigelow 2010) ist zu erwarten, dass durch die Verwendung eines Eichphantoms sowie durch Kombination mit weiteren Parametern, wie dem BSC, die Ermittlung eines reproduzierbaren gleichwertigen Faktors als UDFF (engl. *Ultrasound derived fat fraction*) möglich sein wird. Zudem wird unser Auswertetool ständig überarbeitet und verbessert.

Ziel ist es, durch weitere Optimierungen eine Quantifikation zu ermöglichen. Dies hätte den Vorteil, dass anhand von absoluten Zahlenwerten möglicherweise eine Einteilung in mehrere Steatosestadien gelingt, was in der Früherkennung und Verlaufskontrolle von an NAFLD erkrankten Patienten große Bedeutung hätte.

### 5.3 Aktueller Stand und Zukunftsaussicht

Die Inzidenz der Fettlebererkrankung mit Übergang in eine Leberfibrose zeigt einen wachsenden Trend, insbesondere in der Bevölkerung industrialisierter Länder (Blachier et al. 2013), weshalb nichtinvasive Verfahren immer mehr an Bedeutung gewinnen. Andere nichtinvasive Methoden wie Serum-Marker/ Leberenzyme haben eine geringere Sensitivität und Spezifität (Neuschwander-Tetri et al. 2010). Aufgrund zahlreicher falsch-positiver Ergebnisse sind sie für ein Screening nicht geeignet.

Ultraschalltechniken sind zuverlässige Alternativmethoden zum aktuellen Goldstandard der Histologie in der Diagnostik der Fettlebererkrankung (Hernaez et al. 2011). Aufgrund der Vorteile, dass die Sonographie ein preiswertes und für nahezu jedermann zugängliches Verfahren darstellt, rückt diese nach und nach als Mittel der Wahl zur Entdeckung der Fettleber in den Vordergrund. Eine frühzeitige Diagnose bei beginnender Verfettung des Leberparenchyms ist Voraussetzung für einen rechtzeitigen Therapiebeginn, um Folgeschäden zu verhindern oder, bei bereits fortgeschrittener Erkrankung, zu minimieren.

Zudem erfordert die Zulassung von Studien mit neuen Medikamenten, die gerade in der Therapie der NAFLD zurzeit auf den Markt kommen, eine präzise Verlaufskontrolle der Fibrose und des Fettgehaltes. Diesem wird in einem Kooperationsprojekt von FDA, der amerikanischen Ultraschallgesellschaft (AIUM), sowie der amerikanischen Röntgengesellschaft (RSNA) in enger Zusammenarbeit mit allen Ultraschallfirmen Rechnung getragen. In diesem Zusammenschluss (QIBA) wurden in Kooperation mit der europäischen und der amerikanischen Ultraschallgesellschaft Leitlinien zur Untersuchungstechnik, zur Qualitätskontrolle und zur Standardisierung vorgelegt. Das aktuelle Arbeitspapier zur Elastographie wurde im Konsens gerade verabschiedet. Hier sind nochmals alle Kriterien und Anforderungen zusammengestellt (QIBA Profile Revision 2019).

## 5 Diskussion

Zurzeit werden erste Studien zur Fettquantifikation auf Basis der Geschwindigkeitsveränderungen (SOS: Aixplorer), eines Backscatter Index (BSC: Canon, vormals Toshiba) und in Weiterführung unserer Experimente durch die Kombination von Attenuation Coefficient und Backscatter Coefficient vorgestellt (Siemens). Hier liegt bereits die Genehmigung der FDA vor, sodass zeitnah eine Zulassung in handelsüblichen Geräten zu erwarten ist.

## 5.4 Schlussfolgerung als Beantwortung der eigenen Fragestellungen

### **1. Eignet sich das Leberfibrosephantom für die Messung der Scherwellengeschwindigkeit?**

Die Eichwerte des von der FDA (Food and Drug Administration) empfohlenen Eichphantoms wurden überwiegend unterschätzt, sodass die Vorgaben des Geräteherstellers zur Errechnung der Scherwellengeschwindigkeit, sowie die Qualität des Phantoms kritisch zu sehen sind. Nach Neugestaltung reduzierte sich die Abweichung der gemessenen von den vorgegebenen Werten. Weitere limitierende Faktoren wie Materialermüdung und Tiefenabhängigkeit sollten in der Genauigkeit der Messergebnisse berücksichtigt werden. Dennoch konnte mit einem Korrelationskoeffizienten von über 0,9 eine gute Übereinstimmung zwischen Phantom-Werten und ARFI-Messungen festgestellt werden, sodass das Leberfibrosephantom für Scherwellengeschwindigkeitsmessungen durchaus geeignet ist.

### **2. Wie ist die Reproduzierbarkeit der mittels ARFI gemessenen Ergebnisse jeweils an den verschiedenen Ultraschallgeräten?**

Der 4MHz-Schallkopf des Acuson S2000 lieferte die genauesten Ergebnisse. Die Reproduzierbarkeit ist in Phantomzylindern höherer Steifigkeit (24,7 kPa und 44,6 kPa) und vor allem in größerer Tiefe limitiert. Dies gilt für alle Ultraschallgeräte.

### **3. Welche Einflussfaktoren auf die Messung der Scherwellengeschwindigkeit gibt es?**

Als Faktoren, welche die Scherwellengeschwindigkeit beeinflussen, haben sich insbesondere Tiefe und Schallkopffrequenz herauskristallisiert. Mit den Regressionskoeffizienten von -0,48 (Schallkopf) und -0,46 (Tiefe) zeigte sich jeweils ein hoch signifikanter negativer linearer Zusammenhang zum ARFI-Messwert.

### **4. Bleibt das Phantom in Langzeituntersuchungen bezüglich der Messwerte konstant?**

In den Langzeituntersuchungen nach fünf Jahren zeigten sich stabile Messwerte für die Zylinder 2 bis 4. Bei Zylinder 1 war ein Membrandefekt entstanden, der eine neue Füllung notwendig machte.

**5. Welche Veränderungen des Spektrums finden sich in Abhängigkeit der Tiefe?**

Es konnte eine Linksverschiebung des Powerspektrums sowie, mit zunehmender Tiefe, ein zweiter Peak mit halber Frequenz beobachtet werden. Die Veränderung des Spektrums ist vermutlich durch eine Reflektion und Absorption, insbesondere der hohen Frequenzen der Ultraschallwelle, bedingt.

**6. Lassen sich die Veränderungen zur Abschätzung des Fettgehaltes qualitativ und quantitativ nutzen?**

Eine Quantifikation des Leberfettgehaltes über eine tiefenabhängige Analyse der Dämpfung/ cm/ Frequenz ist mit der untersuchten Methode zum aktuellen Zeitpunkt aufgrund der hohen Streuung noch nicht möglich. Die Ergebnisse ermöglichen bisher nur eine rein semiquantitative Beurteilung, welche in Form fünf verschiedener Kurventypen ausgedrückt wurde.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Almpanis Z, Demonakou M, Tiniakos D (2016) Evaluation of liver fibrosis: "Something old, something new...". *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* 29: 445–453
2. Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, Portmann B, Murray-Lyon I, Williams R (2010) Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *European journal of gastroenterology & hepatology* 22: 474–480
3. Andre MP, Han A, Heba E, Hooker J, Loomba R, Sirlin CB, Erdman JW, O'Brien WD (2014) Accurate diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in human participants via quantitative ultrasound. In: *IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)* 2375–2377
4. Arab JP, Candia R, Zapata R, Munoz C, Arancibia JP, Poniachik J, Soza A, Fuster F, Brahm J, Sanhueza E, Contreras J, Cuellar MC, Arrese M, Riquelme A (2014) Management of nonalcoholic fatty liver disease: an evidence-based clinical practice review. *World journal of gastroenterology* 20: 12182–12201
5. Bamber JC, Hill CR, King JA (1981) Acoustic properties of normal and cancerous human liver-II Dependence on tissue structure. *Ultrasound Med Biol.* 7:135–144
6. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas J-M, 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 (2013) EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)* 34: 169–184
7. Bang KB, Cho YK (2015) Comorbidities and Metabolic Derangement of NAFLD. *Journal of lifestyle medicine* 5: 7–13
8. Barry C, Mills B, Hah Z, Mooney R (2012) Shear wave dispersion measures liver steatosis. *Ultrasound Med* 38:175–182
9. Barry CT, Hah Z, Partin A, Mooney RA, Chuang KH, Augustine A, Almudevar A, Cao W, Rubens DJ, Parker KJ (2014) Mouse liver dispersion for the diagnosis of early-stage fatty liver disease: A 70-sample study. *Ultrasound Med Biol.* 40:704–713

10. Bedossa P, Poynard T (1996) An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 24: 289–293
11. Bensamoun SF, Wang L, Robert L, Charleux F, Latrive J-P, Ho Ba Tho M-C (2008) Measurement of liver stiffness with two imaging techniques: magnetic resonance elastography and ultrasound elastometry. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI* 28: 1287–1292
12. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M et al (2013) The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol* 58:593–608
13. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J (2011) The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *European radiology* 21: 87–97
14. Bohte AE, Koot BGP, van der Baan-Slootweg, Olga H, van Werven JR, Bipat S, Nederveen AJ, Jansen PLM, Benninga MA, Stoker J (2012) US cannot be used to predict the presence or severity of hepatic steatosis in severely obese adolescents. *Radiology* 262: 327–334
15. Bohte AE, van Dussen L, Akkerman EM, Nederveen AJ, Sinkus R, Jansen PLM, Stoker J, Hollak CEM (2013) Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage. *PloS one* 8: e57507
16. Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M, Costachescu D (2012) Intra- and interoperator reproducibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography--preliminary results. *Ultrasound in medicine & biology* 38: 1103–1108
17. Brunke SS, Insana MF, Dahl JJ, Hansen C, Ashfaq M, Ermert H (2007) An ultrasound research interface for a clinical system. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control* 54: 198–210
18. Bruno C, Minniti S, Bucci A, Pozzi Mucelli R (2016) ARFI: from basic principles to clinical applications in diffuse chronic disease-a review. *Insights into imaging* 7: 735–746
19. Byrne CD, Targher G (2015) NAFLD: a multisystem disease. *Journal of hepatology* 62: S47-64

20. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, Ledinghen V de (2005) Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 128: 343–350
21. Caussy C, Alqiraish MH, Nguyen P, Hernandez C, Cepin S, Fortney LE, Ajmera V, et al. (2017). Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFP as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology* 67 (4): 1348-1359
22. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ (2018) The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 67: 328-357
23. Chang S, Kim M-J, Kim J, Lee M-J (2013) Variability of shear wave velocity using different frequencies in acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography: a phantom and normal liver study. *Ultraschall in der Medizin* 34: 260–265
24. Chen C, Robinson D, Wilson L, Griffiths K, Manoharan A, Doust B (1987) Clinical sound speed measurement in liver and spleen in vivo. *Ultrason Imaging* 9:221–235
25. Chin JL, Pavlides M, Moola A, Ryan JD (2016) Non-invasive Markers of Liver Fibrosis: Adjuncts or Alternatives to Liver Biopsy? *Frontiers in pharmacology* 7: 159
26. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH (2011) Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science (New York, N.Y.)* 332: 1519–1523
27. Corpechot C, El Naggar A, Pujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, Ledinghen V de, Dhumeaux D, Marcellin P, Beaugrand M, Poupon R (2006) Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 43: 1118–1124
28. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, 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, Saftoiu A, Schaefer F, Dietrich CF (2013) EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)* 34: 238–253

29. Crespo G, Fernandez-Varo G, Marino Z, Casals G, Miquel R, Martinez SM, Gilabert R, Forns X, Jimenez W, Navasa M (2012) ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *Journal of hepatology* 57: 281–287
30. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ (2009) Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *Journal of hepatology* 51: 1061–1067
31. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ (1994) Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 19: 1513–1520
32. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D et al. (2017) EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update. *Ultraschall in Med* 38:e16-e47
33. Dillman JR, Chen S, Davenport MS, Zhao H, Urban MW, Song P, Watcharotone K, Carson PL (2015) Superficial ultrasound shear wave speed measurements in soft and hard elasticity phantoms: repeatability and reproducibility using two ultrasound systems. *Pediatric radiology* 45: 376–385
34. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ (2005) Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of clinical investigation* 115: 1343–1351
35. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R (2016) MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *Journal of hepatology* 65: 1006–1016
36. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S (2014) Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline gastroenterology* 5: 211–218
37. Edens MA, Ooijen PMA van, Post WJ, Haagmans MJF, Kristanto W, Sijens PE, Jagt EJ van der, Stolk RP (2009) Ultrasonography to quantify hepatic fat content: validation by <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. *Obesity (Silver Spring)* 17 (12): 2239-44

38. Egger C, Goertz RS, Strobel D, Lell M, Neurath MF, Knieling F, Scharf M (2012) Dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-US) for easy and rapid evaluation of hepatocellular carcinoma compared to dynamic contrast-enhanced computed tomography (DCE-CT) - a pilot study. *Ultraschall in der Medizin* 33: 587–592
39. Eiler J, Kleinholdermann U, Albers D, Dahms J, Hermann F, Behrens C, Luedemann M, Klingmueller V, Alzen GFP (2012) Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. *Ultraschall in der Medizin* 33: 474–479
40. Eisert WG, van Ryn J, Kallmeyer M, Birk G, Hoffmann B, Schlachetzki F, et al. (1997) Noninvasive method for measuring thrombus formation in patients after peripheral angioplasty using three-dimensional b-mode and color-coded doppler ultrasonography. *J Clin Pharmacol.*37:79S-83S
41. Erhardt A, Lorke J, Vogt C, Poremba C, Willers R, Sagir A, Haussinger D (2006) Transiente Elastografie zur Diagnose der Leberzirrhose. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 131: 2765–2769
42. European Association for Study of Liver (2012) EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of hepatology* 57: 399–420
43. European Association for Study of Liver (2015) EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology* 63: 237-264
44. Fisher CP, Kierzek AM, Plant NJ, Moore JB (2014) Systems biology approaches for studying the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology* 20: 15070–15078
45. Foucher J, Castera L, Bernard P-H, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, Couzigou P, Ledinghen V de (2006) Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *European journal of gastroenterology & hepatology* 18: 411–412
46. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E (2008) Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 134: 960–974

47. 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 (2009) Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 252: 595–604
48. Friedrich-Rust M, Muller C, Winckler A, Kriener S, Herrmann E, Holtmeier J, Poynard T, Vogl TJ, Zeuzem S, Hammerstingl R, Sarrazin C (2010) Assessment of liver fibrosis and steatosis in PBC with FibroScan, MRI, MR-spectroscopy, and serum markers. *Journal of clinical gastroenterology* 44: 58–65
49. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, Takahashi H, Yoneda M, Suda T, Zeuzem S, Herrmann E (2012) Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *Journal of viral hepatitis* 19: e212-9
50. Friedrich-Rust M, Vermehren J (2013) Nicht-invasive Verfahren zur Bestimmung der Leberfibrose in der klinischen Praxis. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 51: 43–54
51. Friess H, Kornberg A, Schmid RM, Umgelter A (2012) Lebererkrankungen sind auf dem Vormarsch. *Kliniker* 41: 275
52. Frulio N, Laumonier H, Carteret T, Laurent C, Maire F, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Trillaud H (2013) Evaluation of liver tumors using acoustic radiation force impulse elastography and correlation with histologic data. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 32: 121–130
53. Ganne-Carrie N, Ziol M, Ledinghen V de, Douvin C, Marcellin P, Castera L, Dhumeaux D, Trinchet J-C, Beaugrand M (2006) Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 44: 1511–1517
54. Gao X, Fan J-G (2013) Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease and related metabolic disorders: consensus statement from the Study Group of Liver and Metabolism, Chinese Society of Endocrinology. *Journal of diabetes* 5: 406–415
55. Geier A (2018) Nichtinvasive Diagnostik. *Hepato Update 2018- Handbuch Hepatologie*
56. Ghoshal G, Lavarello RJ, Kemmerer JP, Miller RJ, Oelze ML (2012) Ex vivo Study of Quantitative Ultrasound Parameters in Fatty Rabbit Livers. *Ultrasound Med Biol.* 38:2238–2248

57. Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Garcia-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, Moreno-Otero R (2008) Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 27: 441–447
58. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM (2011) Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 54: 1082–1090
59. Horster S, Mandel P, Zchoval R, Clevert DA (2010) Comparing acoustic radiation force impulse imaging to transient elastography to assess liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre. *Clinical hemorheology and microcirculation* 46: 159–168
60. Hu HH, Bornert P, Hernando D, Kellman P, Ma J, Reeder S, Sirlin C (2012) ISMRM workshop on fat-water separation: insights, applications and progress in MRI. *Magnetic resonance in medicine* 68: 378–388
61. Hyodo T, Hori M, Lamb P, Sasaki K, Wakayama T, Chiba Y, Mochizuki T, Murakami T (2017) Multimaterial Decomposition Algorithm for the Quantification of Liver Fat Content by Using Fast-Kilovolt-Peak Switching Dual-Energy CT: Experimental Validation. *Radiology* 282:381–389
62. Idilman IS, Keskin O, Celik A, Savas B, Halil Elhan A, Idilman R, Karcaaltincaba M (2016) A comparison of liver fat content as determined by magnetic resonance imaging-proton density fat fraction and MRS versus liver histology in non-alcoholic fatty liver disease. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)* 57: 271–278
63. Imbault M, Faccinnetto A, Osmanski BF, Tissier A, Deffieux T, Gennisson JL, Vilgrain V, Tanter M (2017) Robust sound speed estimation for ultrasound-based hepatic steatosis assessment. *Phys Med Biol.* 62:3582–3598
64. Insana MF, Oelze ML (2006) Advanced ultrasonic imaging techniques for breast cancer research. In: Suri JS, Rangayyan RM, Laxminarayan S (eds.) *Emerging Technologies in Breast Imaging and Mammography*. American Scientific Publishers, Valencia, CA, pp 141-160
65. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, Groote J de, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN (1995) Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology* 22: 696–699

66. Jaffer OS, Lung PFC, Bosanac D, Patel VM, Ryan SM, Heneghan MA, Quaglia A, Sidhu PS (2012) 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. *The British journal of radiology* 85: e858-63
67. Joseph A, Dewbury K, McGuire P (1979) Ultrasound in the detection of chronic liver disease (the 'bright liver'). *Br J Radiol* 52:184–188
68. Jung KS, Kim SU (2012) Clinical applications of transient elastography. *Clinical and molecular hepatology* 18: 163–173
69. Kaminuma C, Tsushima Y, Matsumoto N, Kurabayashi T, Taketomi-Takahashi A, Endo K (2011) Reliable measurement procedure of virtual touch tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 30: 745–751
70. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Ledinghen V, Kumar M, et al. (2017) Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*; 66:1022-1030
71. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, Ledinghen V de (2007) Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *Journal of hepatology* 46: 628–634
72. KGH. Vorlesung Seismische Explorationsverfahren, Köln
73. Kim D, Kim WR (2016) Nonobese Fatty Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology* 15 (4): 474-485
74. Kim SG, Kim YS, Jung SW, Kim HK, Jang JY, Moon JH, Kim HS, Lee JS, Lee MS, Shim CS, Kim BS (2009) The usefulness of transient elastography to diagnose cirrhosis in patients with alcoholic liver disease. *The Korean journal of hepatology* 15: 42–51
75. Kinner S, Reeder SB, Yokoo T (2016) Quantitative Imaging Biomarkers of NAFLD. *Digestive diseases and sciences* 61: 1337–1347
76. Kleiner DE, Brunt EM, van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu Y-C, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ (2005) Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 41: 1313–1321

77. Kneeman JM, Misdraji J, Corey KE (2012) Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 5:199–207
78. Kubale R (1995) Wertigkeit farbkodierter duplex-sonographischer Verfahren zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von Erkrankungen abdominaker und peripherer Arterien: Versuche zur Erfassung von Perfusionsstörungen und postangioplastischen Veränderungen nach PTA und Lyse. *Med. Hab.-Schrift*
79. Kukuk GM, Hittatiya K, Sprinkart AM, Eggers H, Gieseke J, Block W, Moeller P, Willinek WA, Spengler U, Trebicka J, Fischer H-P, Schild HH, Traber F (2015) Comparison between modified Dixon MRI techniques, MR spectroscopic relaxometry, and different histologic quantification methods in the assessment of hepatic steatosis. *European radiology* 25: 2869–2879
80. Labyed Y, Bigelow TA (2010) Estimating the total ultrasound attenuation along the propagation path by applying multiple filters to backscattered echoes from a single spherically focused source. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 57:900–907
81. Lazebnik RS (2008) Tissue Strain Analytics, Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification. Siemens Medical Solutions; Ultrasound, Mountain View, CA USA
82. Ledinghen V de, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, Dhumeaux D, Beaugrand M (2006) Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 41: 175–179
83. Lee SS, Park SH (2014) Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology* 20: 7392-7402
84. Liang KY, Zeger (1986) Longitudinal Data Analysis Using Generalized Linear Models. *Biometrika* 73:13-22
85. Lin SC, Heba E, Wolfson T, Ang B, Gamst A, Han A, Erdman JW, JR, O'Brien WD, JR, Andre MP, Sirlin CB, Loomba R (2015) Noninvasive Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Quantification of Liver Fat Using a New Quantitative Ultrasound Technique. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 13: 1337-1345.e6
86. Liu H, Fu J, Hong R, Liu L, Li F (2015) Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Non-Invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review & Meta-Analysis. *PLoS one* 10: e0127782

87. Loomba R (2018). Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: Recent advances in clinical application and future research directions. *J Hepatol*; 68:296-304
88. Lu ZF, Zagzebski JA, Lee FT (1999) Ultrasound backscatter and attenuation in human liver with diffuse disease. *Ultrasound in medicine & biology* 25: 1047–1054
89. Lupsor M, Badea R (2005) Imaging diagnosis and quantification of hepatic steatosis: is it an accepted alternative to needle biopsy? *Romanian journal of gastroenterology* 14: 419–425
90. Machado MV, Cortez-Pinto H (2014) Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. *World journal of gastroenterology* 20: 12956–12980
91. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S (2016) Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World journal of gastroenterology* 22: 7236–7251
92. Motosugi U, Ichikawa T, Niitsuma Y, Araki T (2011) Acoustic radiation force impulse elastography of the liver: can fat deposition in the liver affect the measurement of liver stiffness? *Japanese journal of radiology* 29: 639–643
93. Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, Eisele S, Stickel F, Longerich T, Schirmacher P, Seitz HK (2010) Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World journal of gastroenterology* 16: 966–972
94. Mueller S, Sandrin L (2010) Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatic medicine: evidence and research* 2: 49–67
95. Mueller S, Seitz H, Schirmacher P, Straub B (2014) Nicht invasive versus invasive Beurteilung der Leberfibrose. *Gastroenterologie up2date* 10 (01):51–67
96. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, Ziol M, Ledinghen V de, Douvin C, Marcellin P, Ganne-Carrie N, Trinchet J-C, Beaugrand M (2008) Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *Journal of hepatology* 49: 1062–1068
97. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, Zein CO, Brunt EM, Kleiner DE, McCullough AJ, Sanyal AJ, Diehl AM, Lavine JE, Chalasani N, Kowdley KV (2010) Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 52: 913–924

98. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly J-P, Brevet M, Grignon P, Lion S, Le Page L, Dupas J-L (2008) Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 28: 1188–1198
99. Nouredin M, Loomba R (2012) Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Indications for Liver Biopsy and Noninvasive Biomarkers. *Clin Liver Dis (Hoboken)*1(4):104-107
100. Nowicki A, Dobruch-Sobczak K (2016) Introduction to ultrasound elastography. *Journal of ultrasonography* 16: 113–124
101. O'Brien WD Jr., Erdman JW Jr., Hebner TB (1988) Ultrasonic propagation properties (@ 100 MHz) in excessively fatty rat liver. *JAcoustSocAm*83:1159–1166
102. Ozturk A, Grajo JR, Gee MS, Benjamin A, Zubajlo RE, Thomenius K, Anthony BW, Samir AE, Dhyani M (2018) Quantitative Hepatic Fat Quantification in NAFLD using Ultrasound-Based Techniques: A Review of Literature and their Diagnostic Performance. *Ultrasound Med Biol.* 44 (12): 2461-2475
103. Paige JS, Bernstein GS, Heba E, Costa EAC, Ferreira M, Wolfson T, Gamst AC, Valasek MA, Lin GY, Han A, Erdman JW, O'Brien WD, Andre MP, Loomba R, Sirlin CB (2017) A pilot comparative study of quantitative ultrasound, conventional ultrasound, and MRI for predicting histology-determined steatosis grade in adult nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Roentgenol* 208: W168–W177
104. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, Hooker J, et al. (2017). Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 152: 598-607 e2
105. Parker KJ, Asztely MS, Lerner RM, Schenk EA, Waag RC (1988) In-vivo measurements of ultrasound attenuation in normal or diseased liver. *Ultrasound Med Biol.* 14: 127–136
106. Peng B, Wang Y, Yang W, Varghese T, Jiang J (2016) Relative Elastic Modulus Imaging Using Sector Ultrasound Data for Abdominal Applications: An Evaluation of Strategies and Feasibility. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control* 63: 1432–1440

107. Petta S, Wong VW, Camma C, Hiriart JB, Wong GL, Marra F, Vergniol J, et al. (2017). Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology* 65:1145-1155
108. Pfeifer L, Goertz RS, Neurath MF, Strobel D, Wildner D (2016) Vergleich von acoustic radiation force impulse (ARFI)-Elastografiemessungen mit dem 4C1- und dem 6C1HD-Schallkopf: eine Phantom- und Patientenstudie. *Ultraschall in der Medizin* 37: 477–481
109. Popescu A, Sporea I, Sirlu R, Bota S, Focsa M, Danila M, Nicolita D, Martie A, Sendroiu M, Juchis A (2011) The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects. *Medical ultrasonography* 13: 33–37
110. Price J (2014) An update on hepatitis B, D, and E viruses. *Topics in antiviral medicine* 21: 157–163
111. QIBA Profile (2019) Ultrasound Measurement of Shear Wave Speed for Estimation of Liver Fibrosis. Revision 7-30-19
112. Qu Y, Li M, Hamilton G, Zhang YN, Song B (2019) Diagnostic accuracy of hepatic proton density fat fraction measured by magnetic resonance imaging for the evaluation of liver steatosis with histology as reference standard: A meta-analysis. *Eur Radiol* 29 (10): 5180-518
113. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB (2011) Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 749: 729–749
114. Ricci C, Longo R, Giolius E, Bosco M, Pollesello P, Masutti F, Croce LS, Paoletti S, de Bernard B, Tiribelli C, Dalla Palma L (1997) Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in human liver. *J Hepatol* 27: 108–113
115. Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, Bahr MJ, Wedemeyer H, Malinski P, Bantel H, Boozari B, Potthoff A, Manns MP, Gebel M (2011) Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 43: 491–497
116. Rizzo L, Nunnari G, Berretta M, Cacopardo B (2012) Acoustic Radial Force Impulse as an effective tool for a prompt and reliable diagnosis of hepatocellular carcinoma - preliminary data. *European review for medical and pharmacological sciences* 16: 1596–1598

117. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, Drebber U, Geier A, Hampe J, Hellerbrand C, Pathil-Warth A, Schattenberg JM, Schramm C, Seitz HK, Stefan N, Tacke F, Tannapfel A, Lynen Jansen P, Bojunga J (2015) S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. Zeitschrift für Gastroenterologie 53: 668–723
118. Roeb E, Steffen H-M, Bojunga J (2016) S2k-Leitlinie Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen -- Was gibt's Neues? Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 141: 494–496
119. Romanque P, Stickel F, Dufour J-F (2008) Disproportionally high results of transient elastography in patients with autoimmune hepatitis. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver 28: 1177–1178
120. Rosado-Mendez IM, Nam K, Hall TJ, Zagzebski JA (2013) Task-oriented comparison of power spectral density estimation methods for quantifying acoustic attenuation in diagnostic ultrasound using a reference phantom method. Ultrasonic imaging 35: 214–234
121. Rosenzweig S (2019) Minimizing Bias and Variance in Clinical Shear Wave Elastography. IEEE International Ultrasonics Symposium 6: 9-10, Glasgow
122. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ (2002) The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 123: 745–750
123. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R (2003) Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound in medicine & biology 29: 1705–1713
124. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN (2001) Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology 120: 1183–1192
125. Sarvazyan A, Hall TJ, Urban MW, Fatemi M, Aglyamov SR, Garra BS (2011) An overview of elastography – an emerging branch of medical imaging. Current medical imaging reviews 7: 255–282

126. Sasso M, Beaugrand M, Ledinghen V de, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Sandrin L, Miette V (2010) Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound in medicine & biology* 36: 1825–1835
127. Satkunasingham J, Nik HH, Fischer S, Menezes R, Selzner N, Catral M, Grant D, Jhaveri K (2018) Can negligible hepatic steatosis determined by magnetic resonance imaging- proton density fat fraction obviate the need for liver biopsy in potential liver donors? *Liver Transpl.* 24 (4): 470-477
128. Scheuer P (1967) Primary biliary cirrhosis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 60: 1257–1260
129. Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP (2004) Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis - Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet). *Zeitschrift für Gastroenterologie* 42: 175–185
130. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C (2006) Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 118: 1388–1393
131. Shin HJ, Kim MJ, Kim HY, Roh JH, Lee MJ (2016) Comparison of shear wave velocities on ultrasound elastography between different machines, transducers, and acquisition depths: a phantom study. *Eur Radiol* 26: 3361-3367
132. Sigelmann RA, Reid JM (1973) Analysis and measurement of ultrasound backscattering from an ensemble of scatterers excited by sine-wave bursts. *J Acoust Soc Am* 53: 1351–1355
133. Son CY, Kim SU, Han WK, Choi GH, Park H, Yang SC, Choi JS, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Han K-H (2012) Normal liver elasticity values using acoustic radiation force impulse imaging: a prospective study in healthy living liver and kidney donors. *Journal of gastroenterology and hepatology* 27: 130–136
134. Sporea I, Sirli RL, Deleanu A, Popescu A, Focsa M, Danila M, Tudora A (2011) Acoustic radiation force impulse elastography as compared to transient elastography and liver biopsy in patients with chronic hepatopathies. *Ultraschall in der Medizin* 32 Suppl 1: S46-52

135. Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M (2010) Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)--a new modality for the evaluation of liver fibrosis. *Medical ultrasonography* 12: 26–31
136. Stauber R (2009) Nichtinvasive Diagnose der Leberfibrose bei chronischen Hepatopathien. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 7(4): 12-17
137. Stefan N (2020) Neue arzneitherapeutische Optionen bei nichtalkoholischer Fettlebererkrankung. *Internist* 61: 759-765
138. Syversveen T, Midtvedt K, Berstad AE, Brabrand K, Strom EH, Abildgaard A (2012) Tissue elasticity estimated by acoustic radiation force impulse quantification depends on the applied transducer force: an experimental study in kidney transplant patients. *European radiology* 22: 2130–2137
139. Takahashi Y, Fukusato T (2014) Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/ nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 20 (42): 15539-15548
140. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM (2007) Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 5: 1214–1220
141. Tan CH, Venkatesh SK (2016) Magnetic Resonance Elastography and Other Magnetic Resonance Imaging Techniques in Chronic Liver Disease: Current Status and Future Directions. *Gut and liver* 10: 672–686
142. Tang A, Tan J, Sun M, Hamilton G, Bydder M, Wolfson T, Gamst AC, Middleton M, Brunt EM, Loomba R, Lavine JE, Schwimmer JB, Sirlin CB (2013) Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology* 267: 422–431
143. Tang A, Desai A, Hamilton G, Wolfson T, Gamst A, Lam J, Clark L, Hooker J, Chavez T, Ang BD, Middleton MS, Peterson M, Loomba R, Sirlin CB (2015) Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology* 274: 416–425
144. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB (2015) Ultrasound Elastography and MR Elastography for Assessing Liver Fibrosis: Part 1, Principles and Techniques. *AJR. American journal of roentgenology* 205: 22–32

145. Tannapfel A, Denk H, Dienes HP, Langner C, Schirmacher P, Trauner M, Flott-Rahmel B (2010) Histopathologische Diagnose der nichtalkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankung. Konsensusbasierte Leitlinie der Stufe 2. Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. Grade 2 consensus-based guidelines. *Der Pathologe* 31: 225–237
146. Tapper EB, Lok AS (2017) Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *New England Journal Med* 377: 756-768
147. Thijssen JM (2003) Ultrasonic speckle formation, analysis and processing applied to tissue characterization. *Pattern Recognit Lett.* 24: 659-75
148. Tobari M, Hashimoto E, Yatsuji S, Torii N, Shiratori K (2009) Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 48: 739–746
149. Tomeno W, Yoneda M, Nozaki Y, et al. (2009). Novel ultrasound-based acoustic radiation force elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatology* 50 (4): 1035
150. Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Maehara Y (2011) New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *Journal of gastroenterology* 46: 705–711
151. Tretbar S, Hewener H, Bücken A, Frenzel F, Grünhage F, Kubale R (2014) Analyse von Radiofrequenzdaten zur Leberparenchymsbeschreibung. *Ultraschall in Med* 35: V18\_5
152. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK (2011) Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of hepatology* 54: 650–659
153. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, Neuschwander-Tetri BA, et al. (2018) Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*; 67:134-144
154. Weiss J, Rau M, Geier A (2014) Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Deutsches Arzteblatt international* 111: 447–452

155. Williamson RM, Perry E, Glancy S, Marshall I, Gray C, Nee LD, Hayes PC, Forbes S, Frier BM, Johnston GI, Lee AJ, Reynolds RM, Price JF, Strachan MWJ, Type E, Study D (2011) The use of ultrasound to diagnose hepatic steatosis in type 2 diabetes: Intra- and interobserver variability and comparison with magnetic resonance spectroscopy. *Clin Radiol The Royal College of Radiologists* 66: 434–439
156. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chan HL-Y, Le Bail B, Choi PC-L, Kowo M, Chan AW-H, Merrouche W, Sung JJ-Y, Ledinghen V de (2010) Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 51: 454–462
157. Wong VW, Petta S, Hiriart JB, Camma C, Wong GL, Marra F, Vergniol J, et al. (2017). Validity criteria for the diagnosis of fatty liver by M probe-based controlled attenuation parameter. *J Hepatol* 67: 577-584
158. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, Saito S, Nakajima A (2010) Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 256: 640–647
159. Yoon EJ, Hu KQ (2006) Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis. *Int J Med Sci* 3: 53–6
160. Yoon KT, Lim SM, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han K-H, Chon CY, Cho M, Lee JW, Kim SU (2012) Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography and effect of necroinflammation. *Digestive diseases and sciences* 57: 1682–1691
161. Zagzebski JA, Lu ZF, Yao LX (1993) Quantitative Ultrasound Imaging: In Vivo Results in Normal Liver. *Ultrason. Imaging* 335–351
162. Zagzebski J, Rosado-Mendez I, Nasief H, Hall T (2016) Quantitative Ultrasound (QUS): Enhancing Diagnosis using Estimates of Acoustic Attenuation and Backscatter Properties of Tissue. Conference Paper Fourteenth Mexican Symposium on Medical Physics

## 7 Anhang

### 7.1 Phantommessungen Phantom II

**Tabelle 26:** Phantommessungen Phantom II

Phantomangaben			3,5 kPa	10 kPa	24,7 kPa	44,6 kPa
			1,08 m/s	1,83 m/s	2,87 m/s	3,86 m/s
FibroScan®-Messwerte in kPa (Abweichung in%)			2,4 <b>(31,4↓)</b>	8,7 (13↓)	21,3 (13,8↓)	60,4 <b>(35,4↑)</b>
ARFI-  Messwerte in  m/s  (Abweichung  in %)	S3000, 6C1	2cm	0,97 (10,2↓)	1,7 (7,1↓)	3,09 (7,7↑)	3,8 <b>(1,6↓)</b>
		4cm	0,93 (13,9↓)	1,46 <b>(20,2↓)</b>	2,77 (3,5↓)	3,54 (8,3↓)
		6cm	0,9 (16,7↓)	1,56 (14,8↓)	2,57 (10,5↓)	3,15 (18,4↓)
		8cm	0,84 <b>(22,2↓)</b>	1,31 <b>(28,4↓)</b>	2,51 (12,5↓)	3,13 (18,9↓)
	S3000, 4C1	2cm	0,95 (12↓)	1,86 <b>(1,6↑)</b>	2,96 <b>(3,1↑)</b>	3,19 <b>(17,4↓)</b>
		4cm	0,89 (17,6↓)	1,79 <b>(2,2↓)</b>	2,67 (8↓)	3,29 (14,8↓)
		6cm	0,88 (18,5↓)	1,68 (8,2↓)	2,6 (9,4↓)	3,09 <b>(20↓)</b>
		8cm	0,82 <b>(24,1↓)</b>	1,71 (6,6↓)	2,57 (10,5↓)	3,23 (16,3↓)
	S3000, 9L4	2cm	0,96 (11,1↓)	1,67 (8,7↓)	2,64 (8↓)	3,39 (12,2↓)
		4cm	0,91 (15,7↓)	1,61 (12↓)	2,4 (16,4↓)	3,36 (13↓)
	S2000, 4C1	2cm	1,11 <b>(2,7↑)</b>	1,79 <b>(2,2↓)</b>	2,75 <b>(4,2↓)</b>	3,75 <b>(2,9↓)</b>
		4cm	1,01 (6,5↓)	1,8 <b>(1,6↓)</b>	2,64 (8↓)	3,18 (17,6↓)
		6cm	0,98 (9,3↓)	1,63 (10,9↓)	2,51 (12,5↓)	3,45 (10,6↓)
		8cm	0,95 (12↓)	1,78 <b>(2,7↓)</b>	2,42 (15,7↓)	2,79 <b>(27,7↓)</b>
	S2000, 9L4	2cm	1 (7,4↓)	1,73 (5,5↓)	2,54 (11,5↓)	3,3 (14,5↓)
		4cm	0,93(13,9↓)	1,69 (7,7↓)	2,54 (11,5↓)	3,35 (13,2↓)
	Aplio 500, 6C1	2cm	1,03 <b>(4,6↓)</b>	1,8 <b>(1,6↓)</b>	2,6 (9,4↓)	3,72 <b>(3,6↓)</b>
		4cm	1(7,4↓)	1,63 (10,9↓)	2,51 (12,5↓)	3,44(10,9↓)
		6cm	0,95 (12↓)	1,59 (13,1↓)	2,8 <b>(2,4↓)</b>	3,27 (15,3↓)
		8cm	∅	∅	∅	∅
	S2000 HE, 6C1	2cm	0,83 <b>(23,2↓)</b>	1,78 (2,7↓)	2,76 (3,8↓)	4,0 (3,6↑)
		4cm	0,86 <b>(20,4↓)</b>	1,75 (4,4↓)	2,72 (5,2↓)	3,69 (4,4↓)
		6cm	0,81 <b>(25,0↓)</b>	1,68 (8,2↓)	2,64 (8,0↓)	3,42 (11,4↓)
		8cm	0,80 <b>(25,9↓)</b>	1,63 (10,9↓)	2,59 (9,8↓)	3,09 (20,0↓)
S2000 HE, 4C1	2cm	0,83 <b>(23,2↓)</b>	1,71 (6,6↓)	2,69 (6,3↓)	3,97 (2,9↑)	
	4cm	0,86 <b>(20,4↓)</b>	1,67 (8,7↓)	2,51 (12,5↓)	3,58 (7,3↓)	
	6cm	0,82 <b>(24,1↓)</b>	1,63 (10,9↓)	2,56 (10,8↓)	3,37 (12,7↓)	
	8cm	0,82 <b>(24,1↓)</b>	1,53 (18,2↓)	2,50 (12,9↓)	3,77 (2,3↓)	

FibroScan®-Messwerte: Median aus 10 Messungen; ARFI-Messwerte: Median aus 10 Messungen. In Klammern: Abweichung des gemessenen Wertes vom vorgegebenen Wert durch den Hersteller. Grün: Abweichungen <5%; Rot: Abweichungen ≥20%. ∅: Messung nicht möglich.

## 7.2 Langzeitergebnisse Phantom II und Messergebnisse Phantom III

**Tabelle 27:** Langzeitergebnisse Phantom II und Messergebnisse Phantom III

Phantomangaben			3,5 kPa	10 kPa	24,7 kPa	44,6 kPa
			1,08 m/s	1,83 m/s	2,87 m/s	3,86 m/s
FibroScan®-Messwerte in kPa (Abweichung in%)			2,0 (42,9↓)	8,1 (19↓)	19,7 (20,2↓)	61,3 (37,4↑)
ARFI-Messwerte in m/s (Abweichung in %)	S 2000, HE, 6C1	2cm	∅	1,85 (1,1↑)	2,77 (3,5↓)	4,23 (9,6↑)
		4cm	∅	1,70 (7,1↓)	2,82 (1,7↓)	3,28 (15↓)
		6cm	∅	1,71 (6,6↓)	2,93 (2,4↑)	3,49 (9,6↓)
		8cm	∅	1,65 (9,8↓)	2,29 (20,2↓)	3,66 (5,2↓)
Phantomangaben			2,1 kPa	7,2 kPa	18,3 kPa	36,6 kPa
			0,84 m/s	1,55 m/s	2,47 m/s	3,5 m/s
FibroScan®-Messwerte in kPa (Abweichung in%)			1,9 (9,5↓)	6,8 (5,6↓)	18,8 (2,7↑)	52,5 (43,4↑)
ARFI-Messwerte in m/s (Abweichung in %)	S 2000, HE, 6C1	2cm	0,79 (6↓)	1,6 (3,2↑)	2,69 (8,9↑)	3,19 (8,9↓)
		4cm	0,79 (6↓)	1,54 (0,7↓)	2,88 (16,6↑)	3,08 (12↓)
		6cm	0,75 (10,7↓)	1,53 (1,3↓)	2,45 (0,8↓)	2,79 (20,3↓)
		8cm	0,75 (10,7↓)	1,52 (1,9↓)	2,44 (1,2↓)	3,22 (8↓)

FibroScan®-Messwerte: Median aus 12 Messungen; ARFI-Messwerte: Median aus 10 Messungen. In Klammern: Abweichung des gemessenen Wertes vom vorgegebenen Wert durch den Hersteller. Grün: Abweichungen <5%; Rot: Abweichungen ≥20%. ∅: Messung nicht möglich.

## 7.3 Probandentabelle

Tabelle 28: Probandentabelle

Geschlecht	Größe	Gewicht	BMI	Geb.datum	Alter	MW	Med	SD	Fett	MR	Sono	URI	Kommentar
2	1,71	53,00	18,13	250982	33	9999	9999	9999	3,7	280815	280815	1	keine Sonobilder
2	1,76	66,00	21,31	210991	23	9999	9999	9999	5,4	40915	40915	1	keine Sonobilder
1	1,77	82,00	26,17	170745	70	9999	9999	9999	1,8	20915	20915	2	keine Sonobilder, kein URI, Leberzyste
1	1,95	85,00	22,35	200286	29	1,15	1,12	0,08	9999	9999	50815	2	Kein MRT
1	9999	9999	9999	9999	9999	0,93	0,91	0,09	9999	9999	290715	2	Kein MRT
2	1,55	68,00	28,30	300444	71	1,89	2,05	0,38	3,0	280815	270815	1	-
1	1,78	100,00	31,56	300855	59	2,36	2,36	1,01	3,7	190815	190815	1	Steatosis, Hämangiom
1	1,62	44,00	16,77	140481	34	1,24	1,25	0,26	3,9	240815	240815	1	Rektum-Ca
1	1,74	91,00	30,06	130952	63	9999	9999	9999	4,0	270815	270815	1	extrem erschwerte Schallbedingungen durch Luftüberlagerung
1	1,84	140,00	41,35	100455	60	9999	9999	9999	4,6	100815	100815	1	sehr schlechte Schallbedingungen, UCC/CCC Misch tumor, Z.n. 3x Mikrowellenablation, Atool nicht mögl. Bildqualität zu schlecht
2	9999	55,00	9999	111189	25	0,99	0,97	0,09	4,6	260815	280815	1	-

## 7 Anhang

Geschlecht	Größe	Gewicht	BMI	Geb.datum	Alter	MW	Med	SD	Fett	MR	Sono	URI	Kommentar
2	1,68	63,00	22,32	101242	72	1,17	1,17	0,62	5,2	110815	110815	1	3 von 5 Messungen= Fehlmessungen
2	1,71	75,00	25,65	190756	59	2,22	2,13	1,51	5,4	190815	190815	1	V.a. Lebermetastasen
2	1,65	90,00	33,06	200864	50	0,95	0,95	0,26	8,0	190815	190815	1	V.a. Hernie pelvin, Adipositas
2	1,65	80,00	29,38	211253	61	1,06	1,04	0,07	18,0	180815	180815	1	Metastase
1	1,80	91,00	28,09	140369	46	9999	9999	9999	21,5	250815	250815	1	Gerät stürzt bei 3. ARFI-Messung ab, 3 Fehlmessungen
1	1,78	70,00	22,09	230695	20	0,98	0,97	0,07	9999	180815	180815	2	MRT: kein Fettwert
1	9999	120,00	9999	41044	70	4,53	4,53	0,43	9999	9999	50815	2	klin. Fettleber+ Fibrose, Sarkoidose kein MRT
1	2,00	100,00	25,00	50283	32	0,82	0,84	0,04	2,9	240715	240715	1	normale Leber
1	9999	9999	9999	130465	50	0,92	0,91	0,09	24,5	240715	240715	1	Fettleber

Geschlecht: 1: männlich, 2: weiblich; Größe: in m; Gewicht: in kg; BMI: in kg/m<sup>2</sup>; Geb: Geburtsdatum: TTMMJJ; Alter: in Jahren; MW: Mittelwert aus 5 ARFI-Messungen; Med: Median aus 5 ARFI-Messungen; SD: Standardabweichung aus 5 ARFI-Messungen; Fett: Fettgehalt aus MR-Bildgebung in %; MR: Datum der MR-Bildgebung TTMMJJ; Sono: Datum der Abdomensonographie; URI: 1: URI-Daten vorhanden; 2: nicht vorhanden; Komm: Kommentar; 9999: keine Daten vorhanden

## 8 Publikationen

1. Kubale R, Frenzel F, **Fuhrmann T**, Arslanow A, Buecker A, Grünhage F (2014) Phantomgestützte Eichmessung der Scherwellengeschwindigkeit (ARFI) im Vergleich zum FibroScan-Einflussfaktoren und Grenzen. Ultraschall Med: 35-V18\_1  
Kongressbeitrag im Rahmen des 38. Dreiländertreffens der DGUM/ ÖGUM/ SGUM 2014 in Innsbruck
2. Kubale R, **Fuhrmann T**, Arslanow A, Minko F, Frenzel F, Grünhage F (2015) Quality control of quantification of ARFI measurements - phantom study in comparison with fibroscan. Hepatol 62: 508
3. **Fuhrmann T**, Kubale R, Kraemer W, Stroeder J, Buecker A (2016) Quality control of elastography measurements – influencing factors and pitfalls. Ultraschall Med: 37- P4\_23  
Postervortrag im Rahmen des 43. Dreiländertreffens der DGUM/ ÖGUM/ SGUM 2019 in Leipzig

## **9 Curriculum vitae**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.



## 10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Arno Bücken (Direktor der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar) danke ich für die Möglichkeit, an der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum in Homburg/Saar zu promovieren.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Kubale für die Idee dieses Themas, die fachspezifische Unterstützung und die Begleitung vom Beginn bis zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Weiterer Dank gilt auch den Mitarbeitern des Fraunhofer Instituts für biomedizinische Technik (Leitung: Dipl. Ing. S. Tretbar) für die freundliche Zusammenarbeit und die unermüdliche Hilfsbereitschaft.

Außerdem danke ich Prof. Dr. med. Frank Lammert (ehemalig Direktor der Klinik für Innere Medizin II der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar) und seinen Mitarbeitern, insbesondere Frau Arslanov, für die Kooperation und die Bereitstellung des FibroScan®.

Herrn Prof. Dr. med. Wagenpfeil danke ich für die Hilfestellung bei der Anwendung des Statistikprogramms zur statistischen Auswertung der Daten.

Ich schließe mit einem Dank von ganzem Herzen an meine Eltern Christine und Klaus, die mir den Arztberuf ermöglichten und mich jederzeit auf meinem Weg, auch in schwierigen Phasen, moralisch unterstützten. Danke auch an meinen Ehemann Manuel für die uneingeschränkte Unterstützung und Motivation.