Aus der Klinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie, Hepatologie,
Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin)
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Lammert

Validierung der Shear Wave Elastographie der Leber (Shear Wave Measurement) von Hitachi Medical Systems

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2021

Vorgelegt von Anne-Kathrin Kiefer
geb. am 22.08.1992 in Zweibrücken

Tag der Promotion: 31. August 2021

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

Berichterstatter:

Priv.-Dozent Dr. med. Peter Schiedermaier

Prof. Dr. med. Matthias Glanemann

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung Deutsch/Englisch
2. Einleitung
    2.1 Chronische Lebererkrankungen
        2.1.1 Definition
        2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie chronischer Lebererkrankungen in Deutschland
        2.1.3 Entstehung einer Leberfibrose und Leberzirrhose
    2.2 Diagnostik im Rahmen chronischer Lebererkrankungen
        2.2.1 Standarddiagnostik
        2.2.2 Apparative Diagnostik
            2.2.2.1 Sonographie
            2.2.2.2 Doppler- und Duplexsonographie
            2.2.2.3 Leberbiopsie
            2.2.2.4 Ultraschall-Elastographie
    2.3 Scherwellen-Elastographie
        2.3.1 Grundprinzip
        2.3.2 Transiente Elastographie (1D-TE, FibroScan)
        2.3.3 Punkt-Scherwellen-Elastographie (pSWE, ARFI Quantification)
        2.3.4 Real-time Scherwellen-Elastographie (SWE, 2D-SWE, 3D-SWE)
    2.4 Studienziele
3. Material und Methodik
    3.1 Studiendesign und Zielsetzung
    3.2 Studienpopulation
        3.2.1 Auswahl der Studienteilnehmer
    3.3 Shear Wave Measurement (SWM)
        3.3.1 Ultraschallgerät
        3.3.2 Technische Merkmale
        3.3.3 Praktische Durchführung des Shear Wave Measurements (SWM)
            3.3.3.1 Vorbereitung der Patienten
            3.3.3.2 Untersuchungstechnik
        3.3.4 Parameter des Shear Wave Measurements (SWM)
            3.3.4.1 Lebersteifigkeit (auch Liver Stiffness)
            3.3.4.2 Vs: Shear wave propagation velocity (median of Vs group)
            3.3.4.3 IQR: Interquartile Range of Vs group (width of median ± 25%)
            3.3.4.4 VsN: Vs efficacy rate
            3.3.4.5 Depth: ROI center depth

3.4 Statistische Auswertung der Daten
4. Ergebnisse
4.1 Normwertkollektiv für den Parameter „Lebersteifigkeit“
4.1.1 Definition des Normwertkollektivs
4.1.2 Beobachtete Population
4.1.3 Prüfung des Normwertkollektivs auf Normalverteilung
4.1.4 Auswertung des Normwertkollektivs
4.1.4.1 Abhängigkeit der Lebersteifigkeit vom Geschlecht
4.1.4.2 Abhängigkeit der Lebersteifigkeit vom Alter
4.1.4.3 Abhängigkeit der Lebersteifigkeit vom BMI
4.2 Intraobserver-Variabilität
4.2.1 Beobachtete Population
4.2.2 Praktische Durchführung
4.2.3 Auswertung der Intraobserver-Variabilität
4.3 Interobserver-Variabilität
4.3.1 Beobachtete Population
4.3.2 Praktische Durchführung
4.3.3 Auswertung der Interobserver-Variabilität
4.4 Genauigkeit der Shear Wave Measurements
4.4.1 Durchführung
4.4.2 Beobachtete Population
4.4.3 Prüfung des Kollektivs aus Normalverteilung
4.4.4 Variabilität gesamt
4.4.4.1 Variabilität innerhalb der Geschlechter-Gruppen
4.4.4.2 Variabilität in Abhängigkeit vom Alter
4.4.4.3 Variabilität in Abhängigkeit vom BMI
4.4.4.4 Variabilität in Abhängigkeit des Haut-Leberkapsel-Abstandes
4.5 Gültigkeitsrate der Shear Wave Measurements unter Verwendung des VsN
4.5.1 Zuverlässigkeitsindikator VsN
4.5.2 Beobachtetes Kollektiv
4.5.3 Verteilung der VsN im beobachteten Kollektiv
4.5.4 Korrelation der VsN-Werte mit dem Variationskoeffizienten der Lebersteifigkeit
4.5.5 Zusammenhang von VsN und Alter
4.5.6 Zusammenhang von VsN und BMI
4.5.7 Zusammenhang von VsN und Haut-Leberkapsel-Abstand

5. Diskussion
    5.1 Beurteilung des Normwertkollektivs
    5.2 Reproduzierbarkeit der Methode
    5.3 Shear Wave Measurement im Vergleich zur transienten Elastographie
    5.4 Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Methode
    5.5 Limitationen der vorliegenden Arbeit und Ausblick
6. Literaturverzeichnis
7. Abbildungsverzeichnis
8. Tabellenverzeichnis
9. Danksagung
10. Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmunhepatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ARFI	Acustic Radiation Force Impulse
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
Hz	Hertz
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
IQR	interquartile range = Interquartilsabstand
kPa	Kilopascal
LDH	Laktatdehydrogenase
LS	Lebersteifigkeit oder Liver Stiffness
m/s	Meter pro Sekunde
N	Anzahl
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
PBC	Primär biliäre Cholangitis (früher: Primär biliäre Zirrhose)
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
ROI	Region of interest
SD	Standard Deviation (=Standardabweichung)
SWE	Shear Wave Elastographie
SWM	Shear Wave Measurement (Hitachi Mediacal Systems)
TE	Transiente Elastographie
V	Ausbreitungsgeschwindigkeit
VK	Variationskoeffizient
Vs	Shear Wave propagation velocity (= Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit)
VsN	Effizienzrate des SWM

1. Zusammenfassung: Validierung der Shear Wave Elastographie der Leber - Shear Wave Measurement von Hitachi Medical Systems

Hintergrund und Ziele

Die Shear Wave Elastographie mittels Shear Wave Measurement (SWM) ist eine neue Methode, um die Steifigkeit der Leber (Liver Stiffness, LS) und damit das Stadium der Fibrose im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung zu bestimmen. Normwerte wurden bisher nicht definiert. Weiterhin wurden bisher weder Zuverlässigkeit noch Reproduzierbarkeit der Methode nachgewiesen oder gezeigt, welche Faktoren die Messergebnisse beeinflussen.

Ziel der Studie war die Validierung der Shear Wave Elastographie in einem gesunden Kollektiv. Hierzu sollten Normwerte für die Lebersteifigkeit sowie die Intra- und Interobserver-Variabilität ermittelt werden. Zudem sollte der Zuverlässigkeitsindikator (VsN) auf seine Anwendbarkeit im Klinikalltag und Einflussfaktoren untersucht werden.

Methodik

Die Shear Wave Elastographie wurde mit einem Hitachi Ascendus Ultraschallgerät durchgeführt. Dabei wurde die Lebersteifigkeit (in kPa) jeweils als Mittelwert aus 10 Messungen standardisiert (nüchtern, Linksseitenlage, endexspiratorisch) bestimmt. Das Normwertkollektiv gesunder Probanden (n=170, 46% Männer, 54% Frauen, Alter 49 ± 19 Jahre) wurde von demselben Untersucher untersucht. Davon wurde die Shear Wave Messung bei 117 Probanden in einem zeitlichen Abstand von maximal vier Wochen durchgeführt (Intraobserver-Variabilität). 34 Probanden wurden von zwei Untersuchern zu einem Zeitpunkt untersucht (Interobserver-Variabilität). Bei insgesamt 223 Untersuchungen wurden die Variabilität sowie die Effizienzrate bei jeweils 20 Einzelmessungen bestimmt.

Ergebnisse

Im Rahmen der Studie konnten Normwerte für die Lebersteifigkeit mittels SWM in einem gesunden Kollektiv erhoben werden. Die Lebersteifigkeit lag bei 4,0 ± 1,1 kPa. Bei allen gesunden Probanden war die Lebersteifigkeit kleiner als 7,6 kPa. In unserem gesunden Kollektiv zeigten sich signifikante ($p<0,05$) Geschlechtsunterschiede, wobei Männer eine höhere Lebersteifigkeit im Vergleich zu den untersuchten Frauen aufwiesen (4,4 ± 1,0 kPa vs. 3,8 ± 1,1 kPa). Außerdem war eine signifikante ($p<0,01$) Altersabhängigkeit der Messwerte auffällig, wobei hier mit ansteigendem Alter eine höhere Lebersteifigkeit festgestellt werden konnte ($r=0,228$). Der BMI zeigte dagegen keinen Einfluss auf die Messergebnisse.

Im Vergleich zu anderen Elastographie-Verfahren bestätigten unsere Beobachtungen die Annahme, dass eine Übertragung der Normwerte zwischen den einzelnen Verfahren nicht direkt möglich ist. Beispielsweise lagen die Normwerte für das SWM hier etwas niedriger als

die Normwerte für die transiente Elastographie bei Untersuchungen an einem vergleichbaren, gesunden Kollektiv.

Es wurde eine zuverlässige und reproduzierbare Bestimmung der Lebersteifigkeit dokumentiert. Im Rahmen der Interobserver-Variabilität konnte eine hohe Übereinstimmung der gemessenen Werte durch zwei unabhängige Untersucher gezeigt werden (ICC 0,951; Rater-Differenz 13 ± 9%). Ebenso lieferte die Intraobserver-Variabilität über einen zeitlichen Verlauf gut reproduzierbare Ergebnisse, wobei die Abweichung mit dem zeitlichen Abstand der Untersuchungen korrelierte (ICC 0,823; Tages-Differenz 15 ± 13%, 4-Wochen-Differenz 18 ± 17%).

Die Genauigkeit der Messergebnisse wird durch Alter, BMI und Haut-Leberkapsel-Abstand beeinflusst. Bei steigendem Alter kam es zu einer zunehmenden Variabilität der Ergebnisse ($r=0,402$, $p<0,01$; 18 - 25 Jahre 18 ± 6% vs. >70 Jahre 28 ± 10%, $p<0,05$). Ein höherer BMI korrelierte signifikant ($p<0,01$) mit einem höheren Variationskoeffizienten ($r=0,403$; BMI 18,5 - 25 kg/m^2 19 ± 8% vs. BMI >30 kg/m^2 32 ± 14%; $p<0,05$). Beim Haut-Leberkapsel Abstand ging ein größerer Abstand ebenfalls mit einer stärkeren Streuung der Messwerte einher (≤2 cm 20 ± 9% vs. >2 cm 27 ± 11%; $p<0,01$).

Der Parameter VsN gibt die Effizienzrate an, wobei ein zuverlässiges Resultat ab einem VsN >60% gewertet wird. Bei 82% der Untersuchungen konnte diese Effizienzrate in den für eine Untersuchung notwendigen 10 Einzelmessungen erreicht werden. Bei 2% der Untersuchungen wurde bei 20 Einzelmessungen keine Effizienzrate über 60% gemessen. Sowohl BMI ($r=-0,577$) als auch der Abstand zwischen Leberkapsel und Haut ($r=-0,596$) zeigten einen signifikanten ($p<0,01$) Einfluss auf die erzielte VsN-Rate.

Schlussfolgerungen

SWM ermöglicht eine quantitative Beurteilung der Lebersteifigkeit und ist zuverlässig und reproduzierbar durchführbar. Eine Übertragung von Normwerten zwischen den verschiedenen Elastographie-Verfahren ist nicht direkt möglich. Dementsprechend bedarf es einer Validierung der einzelnen Methoden. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde das SWM an einem gesunden Kollektiv validiert. Es konnten Normwerte für die Lebersteifigkeit ermittelt werden. Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede sind zu berücksichtigen. Eine Validierung an Patienten mit chronischen Lebererkrankungen steht noch aus und ist notwendig, um Normwerte für SWM zur Unterscheidung der Fibrosestadien ermitteln zu können. SWM eignet sich einerseits zur Primärdiagnostik bei Verdacht auf eine Lebererkrankung und kann die Indikationsstellung zur Leberbiopsie verbessern, andererseits kann sie im Rahmen des Follow-up bei bekannter chronischer Lebererkrankung eingesetzt werden.

1. Summary: Validation of Shear Wave Elastography of the Liver - Shear Wave Measurement by Hitachi Medical Systems

Background and Research Objectives

Shear wave elastography using shear wave measurement (SWM) is a newly developed method to determine liver stiffness (LS) and therefore presumably the stage of fibrosis when performing an ultrasound examination. However, standard values are not available to date. Furthermore, neither reliability nor reproducibility of the method have been demonstrated so far, nor have the factors influencing the measurements been shown.

The aim of the study was to validate shear wave elastography in a healthy population. For this purpose, normal values for liver stiffness as well as intra- and interobserver variability should be determined. In addition, the reliability indicator (VsN) should be assessed for its applicability in everyday clinical practice.

Patients and Methods

Shear wave elastography was performed with the Hitachi Ascendus ultrasound scanner. In each patient, liver stiffness (in kPa) was determined as the mean of 10 measurements under standardized conditions (fasting, left lateral position, end-expiratory). The cohort of healthy subjects (n=170, 46% men, 54% women, age 49 ± 19 years) was examined by the same investigator. Shear wave measurement was performed in 117 subjects at a maximum time interval of four weeks (intraobserver variability). Thirty-four subjects were examined by two investigators at one time point (interobserver variability). In the total group of 223 examinations, variability as well as efficiency rate were determined for 20 individual measurements each.

Results

In this study, normal values for liver stiffness were obtained by SWM in a healthy population. The mean liver stiffness was 4.0 ± 1.1 kPa. In all healthy subjects, liver stiffness was below 7.6 kPa. Significant ($p<0.05$) gender differences were evident in our healthy cohort, with men having higher liver stiffness as compared to women (4.4 ± 1.0 kPa vs. 3.8 ± 1.1 kPa). In addition, a significant ($p<0.01$) age dependence of the measured values was noted, whereby liver stiffness increased with age ($r=0.228$). BMI, on the other hand, showed no effect on the measurements.

In comparison with other elastography methods, the standard values for SWM were lower than the standard values for transient elastography using FibroScan in studies on a comparable healthy group. A reliable and reproducible determination of liver stiffness was documented. For interobserver variability, a high agreement of the measured values by two independent examiners could be shown (ICC 0.951; rater difference 13 ± 9%). Similarly, intraobserver

variability provided well-reproducible results, and the deviation correlated with the time interval between the examinations (ICC 0.823; daily difference 15 ± 13%, 4-week difference 18 ± 17%). The accuracy of the measurement results is influenced by age, BMI and skin-liver capsule distance. Higher age was associated with increasing variability of measurements (r=0.402, p<0.001; 18 - 25 years 18 ± 6% vs. >70 years 28 ± 10%; p<0.05). Higher BMI correlated significantly (p<0.01) with higher coefficient of variation (r=0.403; BMI 18.5 - 25 kg/m2 19 ± 8% vs. BMI >30 kg/m2 32 ± 14%; p<0.05). For skin-liver capsule distance, greater distance was also associated with greater scatter in measured values (≤2 cm 20 ± 9% vs. >2 cm 27 ± 11%; p<0.01).

The parameter VsN indicates the efficiency rate, whereby a reliable result is defined by VsN >60%. In 82% of the studies, this efficiency rate was achieved in the 10 individual measurements required for the study. In 2% of the examinations, an efficiency rate above 60% was never measured in 20 individual measurements. Both BMI (r=-0.577) and distance between liver capsule and skin (r=-0.596) showed a significant (p<0.01) effect on VsN.

Conclusions

Shear wave measurement allows the quantitative assessment of liver stiffness and can be performed reliably and reproducibly. A transfer of standard values between the different elastography methods is not directly possible. Accordingly, the validation of individual methods is required. In the present study, SWM was validated in a healthy population. Normal values for liver stiffness could be determined. Gender- and age-specific differences have to be considered. Validation in patients with chronic liver disease is still pending and is necessary to establish reference values for SWM to distinguish fibrosis stages. SWM is suitable for primary diagnosis of suspected liver disease and can not only decrease the need for liver biopsy but can also be used as part of the follow-up of patients with chronic liver diseases.

2. Einleitung

2.1 Chronische Lebererkrankungen

2.1.1 Definition

Als chronische Lebererkrankungen werden verschiedene Krankheitsbilder der Leber zusammengefasst, denen unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen. Der Begriff „chronische Lebererkrankungen“ umfasst dabei eine Vielzahl krankhafter Leberveränderungen mit variablen Krankheitsentwicklungen, Symptomatiken, Verläufen und Prognosen. Als chronisch wird die Erkrankung bezeichnet, wenn sie über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten hinweg nicht ausgeheilt ist.[4,25]

2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie chronischer Lebererkrankungen in Deutschland

In Deutschland kommt chronischen Erkrankungen der Leber eine wachsende Bedeutung zu. Die Prävalenz chronischer Lebererkrankungen lässt sich aufgrund unzureichender statistischer Datenerhebungen allerdings nur schwer beziffern. Für die Leberzirrhose als Folgeerkrankung der chronischen Lebererkrankungen liegt die Prävalenz in der deutschen Bevölkerung bei schätzungsweise 500.000 Erkrankten[43] und die jährliche Inzidenz bei etwa 250 pro 100 000 Einwohnern pro Jahr.[25] Die Leberzirrhose stellt die häufigste nicht-neoplastische Todesursache innerhalb der Gruppe der gastroenterologischen Erkrankungen dar, wobei in vielen Fällen die Diagnose erst autoptisch gestellt wird.[63] Im Jahr 2017 verstarben in Deutschland 15 872 Menschen an den Folgen einer Lebererkrankung.[5]

Die Ätiologie der chronisch verlaufenden Lebererkrankungen ist vielfältig. Sie können auf dem Boden exogen-toxischer, infektiöser, immunpathologischer bzw. autoimmuner, vaskulärer oder endogen-metabolischer Prozesse entstehen.[68] Zu den häufigsten Ursachen in Deutschland zählen die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) bzw. die äthyltoxische Fettlebererkrankung sowie die virusinduzierten Hepatitiden, insbesondere durch Hepatitis-B-Viren (HBV) und Hepatitis-C-Viren (HCV).[42,10,48,67] Als seltenere Ursachen sind die Autoimmunhepatitis (AIH), cholestatische Lebererkrankungen wie die primär biliäre Colangitis (ehemals primär biliäre Zirrhose, PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) sowie durch hereditäre Stoffwechselerkrankungen bedingte Leberparenchymschäden wie Hämochromatose und Morbus Wilson zu nennen.[64,41]

2.1.3 Entstehung einer Leberfibrose und Leberzirrhose

Bei der Entstehung einer Leberzirrhose infolge einer chronischen Lebererkrankung handelt es sich um einen langjährigen Prozess. Aufgrund der infektiösen, metabolischen, toxischen oder autoimmunen Auswirkungen der oben genannten Erkrankungen besteht eine chronische Entzündungsreaktion im Leberparenchym. Dies führt zur Einwanderung von Immunzellen in die Leber, sodass es zur Apoptose von Leberzellen und einer gleichzeitig damit einhergehenden Aktivierung von Ito-Zellen und Reparationsvorgängen in Form einer Narbenbildung kommt. Durch die Akkumulation von fibrillärer, extrazellulärer Matrix (insbesondere Kollagen I und III) entsteht zunächst eine diskrete, histologisch nachweisbare Leberfibrose. Im Verlauf kann dieser Prozess bis hin zur Entwicklung einer Zirrhose fortschreiten, wobei sich die Leber zunehmend verhärtet und schrumpft.[14,32] Histologisch ist die Zirrhose gekennzeichnet durch die Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber. Es kommt zur Ausbildung von portoportalen sowie portozentralen Bindegewebssepten und der Ansammlung von Regeneratknoten.[25]

2.2 Diagnostik im Rahmen chronischer Lebererkrankungen

2.2.1 Standarddiagnostik

Diagnostische Hinweise auf das Vorliegen einer Lebererkrankung kann bereits die Eigen- oder Familienanamnese geben. Wichtig ist es hierbei nach erhaltenen Bluttransfusionen, Nadelstichverletzungen oder Tattoos, der Einnahme von Medikamenten oder Umgang mit lebertoxischen Stoffen, Alkoholkonsum sowie nach Auslandsreisen zu fragen.[15] In der klinischen Untersuchung können die sogenannten Leberhautzeichen wie beispielsweise Spider naevi, Palmarerythem, Lacklippen, Lackzunge, Weißnägel und Ähnliches wegweisend sein. Darüber hinaus können ein Ikterus und Kratzspuren infolge von Juckreiz auftreten, und es kann zur Ausbildung eines Caput medusae kommen. Mittels Perkussion und Palpation sind Veränderungen der Leberkonsistenz und Oberflächenbeschaffenheit sowie eine Ansammlung von Aszites detektierbar.[25,23]

Zur Standarddiagnostik zählt außerdem die Bestimmung von Laborparametern. Dies umfasst klinisch-chemische Basistests (Aminotransferasen GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase = Aspartat-Aminotransferase, AST) und GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase = Alanin-Aminotransferase, ALT), γ-GT (Gamma-Glutamat-Transaminase), AP (Alkalische Phosphatase), Bilirubin, LDH (Laktat-Dehydrogenase), Gesamteiweiß) sowie die Bestimmung eines Blutbilds, welche eine Einschätzung der Erkrankung und ihrer entzündlichen Aktivität sowie der Leberfunktion ermöglichen. Besteht der Verdacht auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung sind zusätzliche Tests zur Bestimmung der Syntheseleistung (Cholinesterase, Quick/INR, Albumin) sowie der Entgiftungsleistung der Leber (Ammoniak)

sinnvoll.[16] Ergänzend ist auch mittels Bluttests ein Screening auf virale Hepatitiden sowie autoimmune oder hereditäre Ursachen einer chronischen Lebererkrankung möglich.[64,7,55] Außerdem gibt es nichtinvasive Fibrosetests, welche auf der Basis von Blutuntersuchungen das Risiko für das Vorliegen einer Fibrose einschätzen. Exemplarisch sind hier der APRI-Score, der Fibro-Test, Forns-Index, Fibro-Meter und ELF-Score zu nennen.[49]

2.2.2 Apparative Diagnostik

2.2.2.1 Sonographie

Die Leber ist anatomisch im rechten Oberbauch lokalisiert und gliedert sich grob in einen rechten und einen linken Leberlappen. Sie ist atemverschieblich und tritt bei tiefer Inspirationsstellung aus dem Schallschatten der Rippen und des Sternums nach kaudal, sodass sie der sonographischen Untersuchung gut zugänglich ist. Die detaillierte Untersuchung der Leber beinhaltet die Durchmusterung beider Leberlappen und erfolgt systematisch in sagittaler sowie transversaler Ebene.[30]

Sonographisch zeigt sich ein solides Organ mit homogenem Parenchym und einer glatten Leberoberfläche. Die Echodichte entspricht dabei der Echogenität des Nierenparenchyms. Physiologischerweise finden sich keine fokalen Läsionen und die Leberränder sollten spitzwinklig sein. Es zeigt sich eine kontinuierliche Verzweigung der Gefäße, wobei anhand der echoreichen Umrandung der portalvenösen Äste eine Unterscheidung zu den Lebervenen möglich ist.[11,56]

2.2.2.2 Doppler- und Duplexsonographie

Im Rahmen der Leberdiagnostik wird die Duplexsonographie zur Beurteilung der Strömungsverhältnisse im Splanchnikusgebiet, insbesondere in Leber, Pfortader und Milzvene angewandt. Hierbei können Hinweise auf eine portale Hypertension festgestellt werden, welche als Folge einer chronischen Lebererkrankung entstehen kann. Charakteristisch ist dabei eine Verminderung der Flussgeschwindigkeit im Hauptstamm der Pfortader <12 cm/s, eventuell sogar Pendelfluss oder eine Flussumkehr.[46,38] Außerdem können mittels Duplexsonographie pathologische Umgehungskreisläufe und Kollateralen dargestellt werden.[29]

2.2.2.3 Leberbiopsie

Die Leberbiopsie ist derzeit der Goldstandard in der Diagnostik chronischer Lebererkrankungen und gilt als aussagekräftigste Untersuchungsmethode, um unklare diffuse Lebererkrankungen einzuordnen. Sie ermöglicht dabei nicht nur eine Beurteilung der Ätiologie

der Erkrankung, sondern insbesondere bei den Hepatitiden auch eine Einschätzung der entzündlichen Aktivität (Grading) und des Fibrosestadiums (Staging).[66] Damit dient sie einerseits zur Diagnosestellung, aber auch zur Einschätzung der Prognose sowie zur Planung des therapeutischen Managements.

Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen, sollte der gewonnene Zylinder idealerweise etwa 15 mm lang sein und mindestens 10 Portalfelder enthalten.[53] Diese entsprechend gewonnene Probe stellt dabei etwa 1/50 000 des gesamten Lebervolumens dar.[50] Zur Diagnostik diffuser Hepatopathien hat sich als internationaler Standard die sonographisch kontrollierte, perkutane Leberpunktion nach Menghini durchgesetzt.[66] Mit der Menghini-Nadel ist es möglich, mittels Vakuum-Aspiration einen Zylinder von bis zu 5 cm Länge zu gewinnen.[40] Die Methode ist breit verfügbar und schnell durchführbar, außerdem sehr kostengünstig. Allerdings ist das Gelingen der Biopsie stets abhängig von der praktischen Erfahrung des Untersuchers, und es besteht die Möglichkeit der Entnahme einer nicht repräsentativen Gewebeprobe. Ebenso ist eine Interobserver-Variabilität durch die untersuchenden Pathologen zu berücksichtigen.[50]
Alternative Verfahrensweisen sind die laparoskopische Biopsie und die transjuguläre Biopsie. Vorteile der Laparaskopie sind die Möglichkeit einer gleichzeitigen makroskopischen Beurteilung der Leber sowie die zuverlässige Gewinnung ausreichend großer Biopsiezylinder für die pathologische Aufarbeitung.[36] Die transjuguläre (transvenöse) Biopsie ist auch bei massiver Adipositas oder Aszites noch möglich und stellt aufgrund des vergleichsweise geringen Blutungsrisikos eine gute Alternative bei Patienten mit schweren Gerinnungsstörungen dar.[35]
Da es sich bei der Punktion um eine invasive Methode handelt, sind schwerwiegende Komplikationen zu berücksichtigen und gegen die Indikation zur Biopsie abzuwägen. Signifikante Komplikationen treten bei circa 1% der Untersuchungen auf, wobei die Letalität unter 0,1% liegt.[51,57] Dazu zählen insbesondere Nachblutungen, aber auch der Austritt von Galleflüssigkeit mit nachfolgender Peritonitis. Seltener kommt es zu einer Verletzung von Nachbarorganen, beispielsweise der Lunge oder der Niere oder einer Bakteriämie.[66] Bei schweren Gerinnungsstörungen, größeren Mengen von Aszites sowie bestehender Peritonitis, Cholangitis oder Cholestase ist die Leberbiopsie nach Menghini kontraindiziert.

2.2.2.4 Ultraschall-Elastographie

Während die zuvor beschriebenen nichtinvasiven diagnostischen Mittel nur eine eingeschränkte Beurteilung insbesondere der weniger fortgeschritten Fibrose ermöglichen, gewährt die Leberbiopsie zwar konkrete Ergebnisse, geht jedoch gleichzeitig mit nennenswerten Risiken einher. Es besteht daher ein großes Interesse, nichtinvasive

diagnostische Verfahren zu entwickeln, die in der Lage sind Befunde zu liefern, die sonst nur durch eine Leberbiopsie erhoben werden können.
Als Folge dessen hat die Ultraschall-Elastographie als nichtinvasives, objektivierbares Verfahren zur Bestimmung der Gewebesteifheit in den letzten Jahren stetig an Bedeutung gewonnen. Die Elastographie bezeichnet ein modernes Verfahren der bildgebenden Diagnostik, welches in seinen Grundzügen auf dem Prinzip der Palpation beruht. Die Palpation zählt dabei zu den ältesten medizinischen Untersuchungsmethoden und besitzt auch heute noch einen wichtigen Stellenwert, da anhand der mechanischen Beschaffenheit der Organe physiologische und pathologische Prozesse im menschlichen Körper differenziert werden können. Pathologische Veränderungen von Geweben zeigen sich dabei häufig durch Veränderung der Elastizität innerhalb des gesunden Gewebes.[37] Diese strukturellen Gewebeveränderungen führen auch zu messbaren Veränderungen der Härte bzw. Verformbarkeit des Gewebes und somit seiner physikalischen Eigenschaften, wobei mittels Ultraschall-Elastographie die Elastizitätsveränderung des Gewebes objektiv erfasst werden kann.[58]

Grundlage aller Elastographiemethoden ist die Beobachtung der elastischen Reaktion von Gewebe, das durch einen mechanischen Reiz angeregt wurde. Sie unterscheiden sich hierbei durch die Art des externen Stimulus. Es existieren im Wesentlichen zwei Hauptgruppen, die Strain-Elastographie sowie die Scherwellenelastographie.
Die Strain-Elastographie wird auch als Kompressions- oder Real-Time-Elastographie bezeichnet und ermöglicht eine relative Härtedarstellung von Strukturen zur Umgebung. Hierbei wird durch gleichmäßigen, repetitiven Druck das Gewebe unter Dehnungsstress gebracht und die dadurch bewirkte Kompression gemessen. Es handelt sich dabei um ein quasi-statisches Verfahren, welches eine qualitative Analyse der Gewebeeigenschaften liefert.[59] Die Messungen werden hier als Elastogramm dargestellt, welches über das B-Bild platziert wird. Typischerweise ist ein niedriger Zug, d. h. also eine geringe Gewebesteifigkeit blau codiert, während eine hohe Gewebesteifigkeit rot abgebildet wird. Die Farbskala kann jedoch in Abhängigkeit des Geräteherstellers variieren.[21] Hierbei kann insbesondere die Härte einer Struktur in Relation zum umgebenden Gewebe darstellt werden, sodass die Methode zur verbesserten Detektion fokaler Leberläsionen geeignet ist. Eine weitere Differenzierung der Läsionen ist mittels Strain-Elastographie jedoch nicht möglich.[9]
Im Rahmen dieser Arbeit liegt der Fokus auf der Scherwellenelastographie, insbesondere dem Shear Wave Measurement als Form der Punkt-Scherwellenelastographie, auf die im Folgenden ausführlich eingegangen werden soll.

2.3 Scherwellen-Elastographie

2.3.1 Grundprinzip

Im Gegensatz zur Strain-Elastographie handelt es sich bei den mit Scherwellen arbeitenden Elastographie-Methoden um dynamische Untersuchungen, die eine quantitative Beurteilung der Lebersteifigkeit erlauben.[2] Die Methode basiert dabei auf einer Kombination zweier Arten von mechanischen Wellen. Bei den aus der konventionellen B-Bild-Sonographie bekannten Ultraschallwellen handelt es sich um sogenannte Longitudinalwellen. Diese besitzen mit etwa 1450-1550 m/s eine relativ hohe Ausbreitungsgeschwindigkeit im Gewebe.[24] Weiterhin spielen die namengebenden Scherwellen eine wichtige Rolle. Die Scherwellen zählen zu den sogenannten Transversalwellen, also physikalischen Wellen, deren Schwingung senkrecht zu ihrer Ausbreitungsrichtung erfolgt. Mit einer Ausbreitungsgeschwindigkeit von 1-10 m/s breiten sie sich im Vergleich zu den Ultraschallwellen bedeutend langsamer aus.[24]

Bei der Scherwellenelastographie werden durch einen mechanischen Impuls (in Form von interner oder externer Stimulation) Scherwellen erzeugt. Da sich diese Scherwellen im Vergleich zu den Ultraschallwellen nun mit 1-10 m/s relativ langsam ausbreiten, kann ihre Geschwindigkeit über die entstehende kontrollierte Verschiebung des Gewebes mithilfe einer Ultraschallsonde detektiert werden.[20] Anhand der Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Scherwellen kann dann die Leberelastizität ermittelt werden.

Entsprechend der Formel für das Elastizitätsmodul $E=3\ \varphi\ V^2$ lässt sich die Steifigkeit des Lebergewebes aus der Leberdichte [φ] sowie der Ausbreitungsgeschwindigkeit [V] errechnen. Die Lebersteifigkeit [E] verhält sich dabei gemäß Elastizitätsmodul direkt proportional zur Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen.[59] Eine höhere Scherwellengeschwindigkeit zeigt dementsprechend eine höhere Steifigkeit des Gewebes. Mit nachlassender Elastizität der Leber, die im Rahmen einer zunehmenden Fibrosierung des Leberparenchyms zu beobachten ist, steigt die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen während sich die Schwingungsamplitude vermindert. Entsprechend erreicht auch die gemessene Lebersteifheit höhere Werte.[1] Die erhobenen Messwerte können entweder in Kilopascal (kPa) oder in Meter pro Sekunde (m/s) angegeben werden. Die für die ermittelten Messwerte gültigen Normbereiche unterscheiden sich hier jedoch für die Methoden verschiedener Hersteller.[9]

Aktuell sind verschiedene Verfahren bekannt, die nach dem oben beschriebenen Grundprinzip arbeiten und unter dem Begriff der Scherwellenelastographie zusammengefasst werden. Dazu zählen die transiente Elastographie (TE, FibroScan), die Punkt-Scherwellenelastographie (pSWE, ARFI Quantification) sowie die Shear Wave Elastographie (SWE).[2] Nachfolgend soll ein kurzer Überblick über die Charakteristika der einzelnen Verfahren gegeben werden.

2.3.2 Transiente Elastographie (1D-TE, FibroScan)

Mit der transienten Elastographie mittels FibroScan brachte die französische Firma Echosens im Jahr 2003 die erste Ultraschall-Elastographie-Methode auf den Markt.[54] Dies war eine enorme Innovation, denn die transiente Elastographie war damit die erste Technik, die in der Lage war, nichtinvasive quantitative Informationen über die Lebersteifigkeit zu geben und somit auch eine Aussage über das Fibrosestadium bei chronischen Lebererkrankungen zu treffen.[47]

Es handelt sich hierbei um ein eigenständiges Gerät, welches ausschließlich der nicht-invasiven Messung der Leberelastizität dient. Der FibroScan verfügt dabei über einen speziellen Schallkopf, welcher einen 50-Hz-Vibrationsgenerator enthält. Außerdem ist eine 5-MHz-Ultraschallsonde integriert, die auf den Vibrationsgenerator montiert ist.[69] Weiterhin besteht das Gerät aus einer Kontrolleinheit mit Monitor und Tastatur sowie einem Computer. Bei der Untersuchung wird der Schallkopf in einem Intercostalraum im Bereich des rechten Leberlappens aufgesetzt. Durch den Vibrationsgenerator im Schallkopf wird an der Gewebeoberfläche ein mechanischer Impuls ausgelöst, wobei durch eine Vibration mit kleiner Amplitude und geringer Frequenz (50 Hz) eine Scherwelle erzeugt wird.[69] Die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Scherwelle wird dann wiederum mittels M-Mode-Ultraschall erfasst. Daher wird die transiente Elastographie als eindimensionales Verfahren betrachtet (1D-TE).[2] Eine direkte Korrelation zum B-Bild ist nicht gegeben. Gemäß Elastizitätsmodul kann die Ausbreitungsgeschwindigkeit nun in einen entsprechenden Messwert in Kilopascal (kPa) übertragen werden, sodass eine quantitative Beurteilung der Lebersteifigkeit möglich ist.

Das mithilfe der transienten Elastographie untersuchte Leberareal liegt etwa 25 bis 65 mm unter der Hautoberfläche und beträgt circa 1 cm Breite x 4 cm Länge.[6] Die Leberdichte wird so in einem Leberzylinder von ca. 4 cm^3 gemessen. Damit ist das untersuchte Lebervolumen mindestens 100-fach größer als die im Rahmen einer Leberbiopsie gewonnene Probe.[6]

Gemäß den Herstellangaben gibt es bestimmte Voraussetzungen für ein valide Messung. Dies erfordert mindestens 10 valide Einzelmessungen, wobei die Erfolgsquote der validen Messungen ≥60% liegen muss. Außerdem muss der IQR, welcher die Variabilität der Messungen darstellt ≤30% betragen.[54] Die Steifigkeit kann Werte von 2,5 bis 75 kPa annehmen.

Die FibroScan-Untersuchung ist das am weitesten verbreitete Elastographie-Verfahren und wurde bereits in zahlreichen Studien ausführlich untersucht. Es konnte eine gute Reproduzierbarkeit mit sowohl hoher Intraobserver-Übereinstimmung als auch Interobserver-Übereinstimmung nachgewiesen werden.[16] Darüber hinaus wurde die transiente Elastographie für verschiedene chronische Lebererkrankungen einschließlich der chronischen Hepatitis C, der chronischen Hepatitis B, NAFLD, äthyltoxischer Lebererkrankung, PBC und

PSC sowie nach Lebertransplantation validiert.[69] Insgesamt zeigte sich in diesen Studien ein gutes Ergebnis hinsichtlich der Erkennung fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose unabhängig der zugrunde liegenden Ätiologie.[54,17,65,13]

2.3.3 Punkt-Scherwellen-Elastographie (pSWE, ARFI Quantification)

Die Punkt-Scherwellen-Elastographie (pSWE) wird auch als ARFI-Quantification bezeichnet, denn sie beruht auf der Induktion einer Gewebeverschiebung mithilfe eines sogenannten „pushing beams“ nach dem ARFI (Acustic Radiation Force Impulse)-Prinzip.[59] Ein Teil der dabei entstehenden Longitudinalwellen wird hier durch die Absorption akustischer Energie in Scherwellen umgewandelt.[44] Somit wird also die zur Erzeugung von Scherwellen nötige Gewebekompression im Gegensatz zur transienten Elastographie nicht durch eine externe mechanische Vibration ausgelöst, sondern wird viel mehr durch die Aussendung tiefreichender, energiereicher Strahlung in der Leber selbst generiert.

Die auslösenden „pushing beams“ entstehen dabei durch dieselbe Ultraschallsonde, die dann auch die Ausbreitung der Scherwelle erfasst.[2] Dadurch können die auf ARFI basierenden Elastographieverfahren in konventionelle Ultraschallgeräte integriert werden und bedürfen keiner zusätzlichen Apperatur.[18]

Dies ermöglicht außerdem eine direkte Korrelation der Elastographie mit der B-Bild-Sonographie, sodass die untersuchte Leberregion für den Untersucher visuell darstellbar ist.[9] Dementsprechend kann der Untersucher das Messfeld, die sogenannte Region of interest (ROI), gezielt platzieren, sodass ein repräsentatives Leberareal ohne größere Gefäße oder Gallengänge dargestellt wird. Das Messfeld kann in einem kleinen Bereich in einer frei gewählten Tiefe bis zu 8 cm unter der Hautoberfläche liegen.[2] Die Tatsache, dass die Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit in einem eng definierten Bereich, also „in einem kleinen Punkt“ von nur wenigen Millimetern gemessen wird, ist namensgebend für die Methode, welche entsprechend als Punkt-Scherwellen-Elastographie klassifiziert wird.[47]

Trotz B-Bild-sonographischer Darstellung der Strukturen erlaubt die pSWE genau wie die TE jedoch keine bildliche Veranschaulichung der Elastizität.[2]

Die erste kommerziell verfügbare Punkt-Scherwellen-Elastographiemethode war die Virtual Touch™ Quantification (VTQ/ARFI) der Firma Siemens, welche 2008 auf den Markt kam und in zahlreichen Studien validiert wurde.[47,44,18,19] Im Jahr 2013 folgte die Elast-PQ™-Technologie der Firma Philips.[47,62] Aufgrund der hohen klinischen Nachfrage haben nahezu alle Ultraschallanbieter in der Folge Scherwellen-Elastographiemethoden in ihre Geräte integriert.[47] Weitere Beispiele für die Anwendung der Punkt-Scherwellen-Elastographie sind die QElaXto von Esaote, S-shearwave von Samsung sowie STQ von Mindray. Ebenso beruht das im Rahmen dieser Arbeit genauer untersuchte Shear Wave Measurement (SWM) von Hitachi Medical Systems auf eben dieser Methode.

2.3.4 Real-time Scherwellen-Elastographie (SWE, 2D-SWE, 3D-SWE)

Der Real-time oder 2D-Scherwellen-Elastographie liegt als technisches Prinzip zur Generierung von Scherwellen, genau wie bei der pSWE, das ARFI-Prinzip zugrunde. Allerdings nutzt die 2D-SWE mehrere, fast gleichzeitige „pushing beams“ in unterschiedlichen Tiefen, sodass die Scherwellen durch das gleichzeitige Entstehen an mehreren Punkten kumulieren und in ihrer Amplitude und Ausbreitungsweite wachsen.[2] Es resultiert eine nahezu zylindrische Scherwelle.[59]

Mithilfe einer sehr schnellen Bildgebungsrate kann die Gewebeverschiebung in Echtzeit zweidimensional, quasi als Film dargestellt werden.[2] Dadurch ist es möglich, ein farbkodiertes Elastogramm von circa 2-3 cm Seitenlänge zu erstellen, welches über das B-Bild gelegt wird und quantitative Messwerte in m/s oder kPa liefert.[2]
Die Real-time Scherwellen-Elastographie zeichnet sich also durch eine farbliche Visualisierung der ROI aus. Hiermit ist eine Einschätzung der Härte und Scherwellenausbreitung in „Echtzeit“ möglich.
Zu den auf Real-time Scherwellen-Elastographie basierenden Methoden zählen unter anderen die SuperSonic Imaging Elastography (SSI) von Aixplorer, ElastQ von Philips, ToSWE von Toshiba/Canon, 2D-SWE von GE sowie STE von Mindray.[2,15]

2.4 Studienziele

In den vergangenen Jahren haben fast alle Ultraschallanbieter Scherwellen-Elastographie-Verfahren in ihre Geräte integriert.[47] Dies demonstriert den hohen klinischen Bedarf einer solchen nichtinvasiven Technologie insbesondere für die Leberdiagnostik. Für die transiente Elastographie mittels FibroScan wurden seit 2003 mehr als 1300 Publikationen durchgeführt und dazu zahlreiche Metaanalysen veröffentlicht. Daher existieren Referenzwerte für die meisten Ätiologien chronischer Lebererkrankungen mit Histologie als Referenzstandard.[54] Im Gegensatz dazu gibt es für die Punkt- und 2D-Scherwellen-Elastographie-Verfahren spezielle Technologien, für die bisher nur unzureichend validierte Grenzwerte vorliegen. Eine Übertragung solcher Grenzwerte von einer Methode zur anderen ist nicht möglich.[47] Da die verschiedenen Technologien jeweils eigens patentierte Berechnungsmethoden verwenden, kann es zu leichten bis moderaten Abweichungen bei den Messwerten kommen.[59,47]

Bisher fehlen auch für die Scherwellen-Elastographie mittels Shear Wave Measurement Normwerte, und weder Zuverlässigkeit noch Reproduzierbarkeit der Methode wurden bislang dokumentiert. Daher ist es das Ziel der hier vorliegenden Arbeit, das Shear Wave Measurement von Hitachi Medical Systems an einem gesunden Kollektiv zu validieren und die klinische Anwendbarkeit zu evaluieren. Es sollen Normwerte für die Lebersteifigkeit sowie die

Intra- und Interobserver-Variabilität ermittelt werden. Zudem soll der Zuverlässigkeitsindikator (VsN) auf seine Anwendbarkeit im Klinikalltag und seine Einflussfaktoren untersucht werden.

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign und Zielsetzung

Ab November 2017 wurde die Studie zur Shear Wave Elastographie an der Klinik für Innere Medizin 2, Gastroenterologie, an der Universitätsklink des Saarlandes in Kooperation mit der Klinik für Innere Medizin 2, Gastroenterologie, des Nardini Klinikums St. Elisabeth in Zweibrücken durchgeführt.
Ein positives Ethikvotum wurde durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes erteilt (Kenn-Nr. 97/17).

Die Studie untergliederte sich im Wesentlichen in drei Teilbereiche. Ein Studienabschnitt umfasste die Untersuchung gesunder, freiwilliger Studienteilnehmer im Rahmen einer Probandenstudie. Hauptziel dieses Studienabschnittes war es, Normwertintervalle des Shear Wave Measurements von Hitachi Medical Systems für gesundes Leberparenchym zu generieren. Ein zweiter Studienabschnitt überprüfte die Intra- und Interobserver-Reliabilität der Messmethode. Ein dritter Studienabschnitt beschäftigte sich mit dem Zuverlässigkeitsindikator (VsN) hinsichtlich seiner Anwendbarkeit im Klinikalltag.

3.2 Studienpopulation

3.2.1 Auswahl der Studienteilnehmer

Bei allen Teilnehmern der Studie handelte es sich um freiwillige, anamnestisch gesunde Probanden. Diese wurden zum einen aus der hepatologischen Sprechstunde des Nardiniklinikums rekrutiert, zum anderen per Aushang unter Studierenden der Universität des Saarlandes ausgerufen.
Grundvoraussetzung für die Studienteilnahme war die Abgabe einer positiven Einverständniserklärung.
Das Mindestalter für die Teilnahme betrug 18 Jahre, das Höchstalter wurde auf 85 Jahre festgelegt. Eingeschlossen wurden dabei ausschließlich freiwillige, anamnestisch gesunde Probanden. Weiterhin wurde anamnestisch eine vorbekannte Lebererkrankung sowie Transaminasenerhöhung ausgeschlossen. Bei allen Teilnehmern wurde zunächst eine konventionelle Abdomen-Sonographie durchgeführt, sodass nur Probanden mit sonomorphologischem Normalbefund eingeschlossen wurden.

3.3 Shear Wave Measurement (SWM)

3.3.1 Ultraschallgerät

Sämtliche Ultraschall- und Elastographieuntersuchungen für diese Arbeit wurden mit dem High-End-Ultraschallgerät HI Vision Ascendus (Hitachi Medical Systems) unter Verwendung eines Konvexschallkopfes durchgeführt. Bei der für die Messungen mittels ARFI-Quantification-Technologie verwendeten Software handelt es sich um das Shear Wave Measurement (SWM) von Hitachi Medical Systems.[26]

3.3.2 Technische Merkmale

Das Shear Wave Measurement (SWM) von Hitachi Medical Systems lässt sich entsprechend der Richtlinie der "World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology" (WFUMB) als Punkt-Scherwellen-Elastographie (Point Shear Wave Speed Measurement, pSWE) klassifizieren.[58,15] Die Technologie wird synonym auch als ARFI-Quantification bezeichnet, ist jedoch nicht zu verwechseln mit dem ARFI-Imaging, welches zur Strain-Elastographie zählt. Beim Shear Wave Measurement erfolgt, genau wie bei anderen Punkt-Scherwellen-Elastographie-Verfahren, die Messung der Geschwindigkeit der Scherwellenausbreitung.
Die Technologie ist in ein konventionelles Ultraschallgerät integriert und verwendet einen herkömmliche Konvexsonde. Das Shear Wave Measurement (SWM) ist dabei für die Ultraschallplattformen HI VISION Ascendus und ARIETTA V70 verfügbar.[27] Im Rahmen der Studie wurden alle SWM-Untersuchungen mit einem HI VISION Ascendus-Ultraschallgerät durchgeführt.

Wie für Punkt-Scherwellen-Elastographie charakteristisch, erfolgt die Messung der Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit (Shear Wave Propagation Velocity; Vs) auch hier in einem eng definierten Bereich, nämlich in „einem Punkt" von wenigen Millimetern in einer frei gewählten Tiefe bis zu 8 cm unter der Haut.
Die zur Erzeugung der Scherwellen benötigte Gewebekompression erfolgt hier durch die Aussendung energiereicher Strahlen unter Verwendung des sogenannten ARFI-Prinzips (Acoustic Radiation Force Impulse-Prinzip).[27] Hierbei sendet der im Schallkopf integrierte Impulsgeber hochfrequente Schallimpulse, den sogenannten „Push Puls" aus, wodurch das Gewebe zum Mitschwingen angeregt wird. Bei zunehmender Frequenz des Ausgangsimpulses erfolgt eine Übertragung der Energie des Impulses auf das Gewebe. Dies führt zu einer Gewebeerwärmung sowie der Entstehung einer Kraft nach Vorschrift. Diese Kraft sorgt für eine Verformung des Gewebes in Ausbreitungsrichtung des ursprünglichen Schallimpulses. Hieraus resultieren wiederum Scherwellen, welche sich senkrecht dazu ausbreiten.[2] Das Ultraschallgerät ist in der Lage, die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser

Scherwelle mithilfe von longitudinalen Ultraschall-Tracking-Impulsen zu erfassen. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit berechnet sich dabei anhand der von den Tracking-Impulsen detektierten Ankunftszeit.[27]

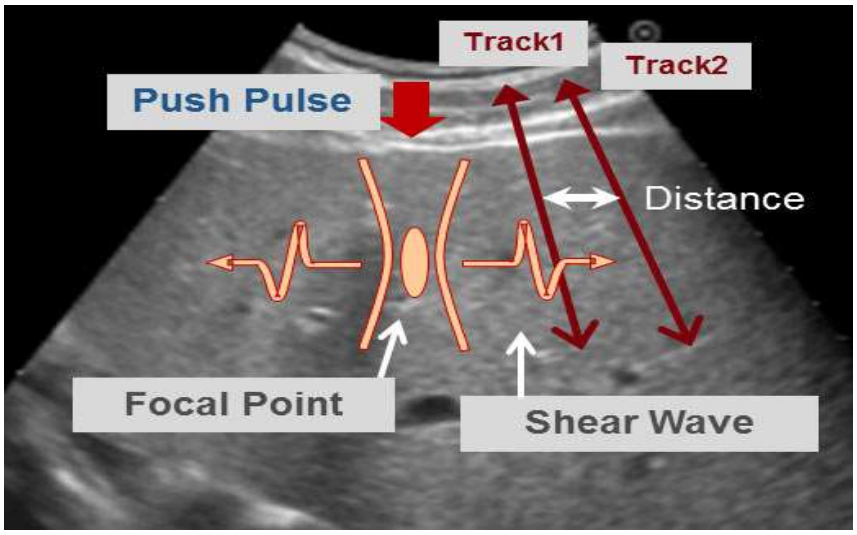


Abb. 1: Generierung der Scherwelle

Anhand der gemessenen Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Scherwellen ist es möglich die Leberelastizität zu berechnen und damit einer Aussage über die Steifigkeit der untersuchten Region (Region of interest, ROI) zu treffen. Die Grundlage für diese Berechnung bildet die Formel für das Elastizitätsmodul, wobei unter Kenntnis der Leberdichte sowie der Ausbreitungsgeschwindigkeit die Lebersteifigkeit errechnet wird.

Elastizitätsmodul $E=3\ \varphi\ V^2$
Leberdichte [φ]
Ausbreitungsgeschwindigkeit [V]
Lebersteifigkeit [E]

Abb. 2: Berechnung des Elastizitätsmoduls

Wie aus der Formel abzuleiten ist, verhält sich dabei die Lebersteifigkeit gemäß Elastizitätsmodul direkt proportional zur Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen.
Eine hohe Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen spricht somit für eine hohe Steifigkeit, also eine geringe Elastizität des untersuchten Gewebes. Umgekehrt geht eine langsame Scherwellengeschwindigkeit mit einer geringen Steifigkeit des Gewebes einher.

3.3.3 Praktische Durchführung des Shear Wave Measurements (SWM)

3.3.3.1 Vorbereitung der Patienten

Der Patient muss für die Untersuchung nüchtern sein, d. h. er darf in einem Zeitraum von 6 Stunden vor der geplanten Untersuchung nichts essen und trinken.
Außerdem erfordert die Untersuchung freien Zugang zum rechten Rippenbogen. Daher ist es notwendig, störende Kleidungsstücke in diesem Bereich zu entfernen.
Wichtig ist die korrekte Positionierung des Patienten auf der Untersuchungsliege. Optimal ist die Lagerung des Patienten ins Linksseitenlage, wobei der rechte Arme abduziert und hinter dem Kopf platziert wird. Alternativ ist die Untersuchung auch in Rückenlage möglich, wobei ebenfalls der rechte Arm hinter dem Kopf zu liegen kommt.
Da die Messung standardisiert endexspiratorisch durchgeführt wird, ist eine korrekte Atemführung des Patienten notwendig. Daher ist vorab eine Erklärung des Atemkommandos empfehlenswert.

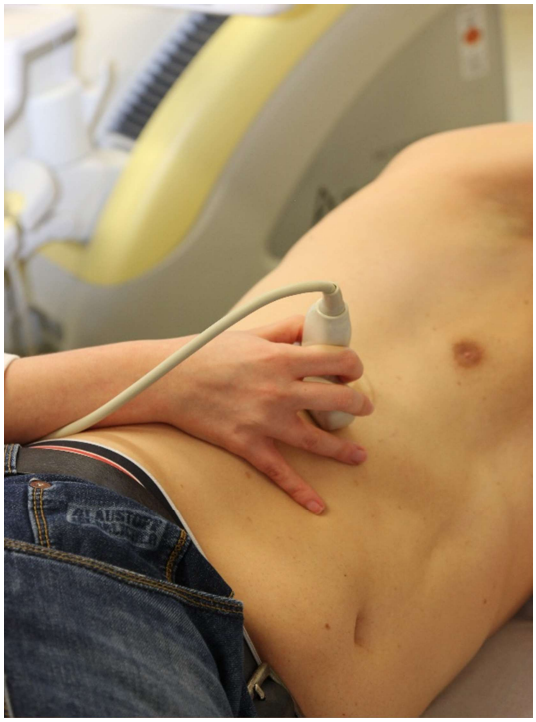


Abb. 3: Lagerung des Patienten und Schallkopfposition

3.3.3.2 Untersuchungstechnik

Bei der verwendeten Ultraschallsonde handelt es sich um einen Konvexschallkopf (Convex Sonde Hitachi EUP-C715), der üblicherweise seine Anwendung in der Abdomen-Sonographie findet.
Der Schallkopf wird in der vorderen Axillarlinie rechts parallel zu den Rippen in einem Intercostalraum aufgesetzt, sodass Segment 7 oder 8 der Leber zur Darstellung kommen. Das

Preset für das B-Bild ist so festgelegt, dass die Tiefe bei circa 10 cm liegt. Im eingestellten B-Bild sollte darauf geachtet werden, dass die oberflächliche Linie der Leber horizontal liegt. Im gefreezten B-Bild wird der Abstand zwischen Cutis und Leberkapsel ausgemessen.

Mit Aufruf der Funktion „Shear Wave Measurement“ (hinterlegt unter Einstellung F1 oder F2) erscheint eine senkrechte Linie im B-Bild, welche nach Möglichkeit nicht verschoben werden sollte. Ein rechteckiges Feld mit einer Größe von 15 x 10 mm markiert das Messfeld, die sogenannte „Region of interest (ROI)“. Diese sollte im rechten Leberlappen, typischerweise in Segment 7 oder 8 liegen und ausgehend von der Leberkapsel etwa 2 cm in der Tiefe positioniert werden. Die maximale Tiefe liegt für die Messung hier bei 7 cm. Die ROI sollte nach Möglichkeit senkrecht liegen, da eine Auslenkung die Messung beeinflussen kann. Außerdem gilt es zu beachten, dass die ROI in einem homogenen Areal lokalisiert ist, in welchem keine größeren Gefäße, Gallengänge oder Schallschatten liegen, da auch diese die Messung beeinträchtigen können.

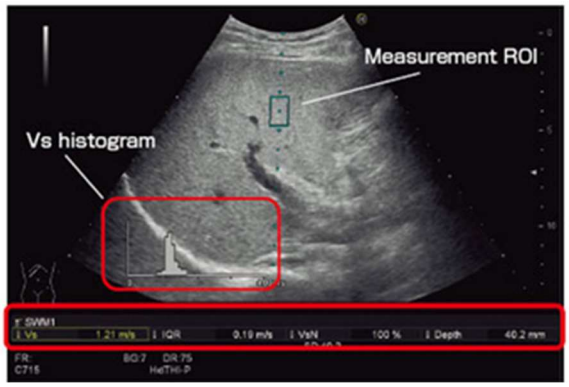
Da während der Messung die eingestellte Position gehalten werden soll, wird der Patient mithilfe eines Atemkommandos instruiert. Hierfür lässt man den Patienten einatmen, dann ausatmen, und bittet ihn während der Exspiration die Luft anzuhalten.

Mit dem Measurement Button („Update next“) wird die Messung ausgelöst. Dabei werden in der ROI multiple „Push Pulse“ über einen Zeitraum von etwa 3 Sekunden ausgesandt und detektiert. Abgeschlossen wird die Messung mit einem automatischen Freeze des Bildes und Anzeige des Messresultates.

Wichtig ist nun, dem Patienten nach Abschluss der Messung direkt das Kommando zum Weiteratmen zu erteilen.

Das System umfasst mehrere Cluster (SWM 1-6), die jeweils fünf Einzelmessungen enthalten. Um einen repräsentativen Mittelwert zu erhalten, ist es empfehlenswert, mindestens fünf bis zehn Messungen durchzuführen.

3.3.4 Parameter des Shear Wave Measurements (SWM)



Display item	Unit	Description
VS	m/s	Shear wave propagation velocity (median of Vs group)
IQR	m/s	Interquartile range of Vs group (width of median ± 25%)
VsN	%	Vs efficacy rate
Depth	mm	ROI center depth

Abb. 4: Übersicht über die Parameter des SWM

3.3.4.1 Lebersteifigkeit (auch Liver Stiffness)

Die Lebersteifigkeit (auch als Liver Stiffness bezeichnet) stellt den Zielparameter des Shear Wave Measurements von Hitachi Medical Systems dar. Der Wert wird in Kilopascal (kPa) angegeben.

Es handelt sich hierbei nicht um einen direkt gemessenen Wert, sondern wird, wie bereits zuvor erläutert (siehe Kapitel 3.3.2) unter Kenntnis der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen und der Leberdichte errechnet. Der Berechnung liegt hierbei die Formel für das Elastizitätsmodul zugrunde. Die Lebersteifigkeit gibt somit Auskunft über die Elastizität des Lebergewebes und verhält sich dabei umgekehrt proportional zur Scherwellen-ausbreitungsgeschwindigkeit.

3.3.4.2 Vs: Shear wave propagation velocity (median of Vs group)

Der Parameter Vs steht für die Ausbreitungsgeschwindigkeit (englisch: velocity) der Scherwellen. Jede Messung besteht aus wiederholten “push-track“-Sequenzen, für die jeweils die Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit in verschiedenen Tiefen der ROI aufgezeichnet wird. Aus allen Einzelwerten wird nun der Median bestimmt und als Shear wave propagation velocity Vs angegeben. Der Parameter Vs ist somit definiert als der Median der gemessenen Ausbreitungsgeschwindigkeiten der Scherwellen. Die Einheit wird entsprechend der Geschwindigkeit in Meter pro Sekunde (m/s) angegeben.

3.3.4.3 IQR: Interquartile range of Vs group (width of median ± 25%)

Der Interquartilsabstand (IQR) ist ein Streuungsmaß der deskriptiven Statistik und erlaubt Rückschlüsse über die Verteilung (Dispersion) der Messdaten. Er ist definiert als Differenz zwischen dem 3. Quartil (Q1 = Q0,75) und dem 1. Quartil (Q3 = Q0,25). Er gibt also den Bereich an, in dem die mittleren 50% der Messwerte liegen. Dies umfasst das Intervall von 25% bis 75% der Messwerte bzw. ± 25% vom Median der Messwerte.

Beim Shear Wave Measurement bezieht sich der IQR auf die Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit Vs. Somit gibt er Aufschluss über die Streuung der Ausbreitungsgeschwindigkeit im Intervall von ± 25% um den Median der Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit Vs.

3.3.4.4 VsN: Vs efficacy rate

Das SWM verfügt über einen Zuverlässigkeitsindikator, der als VsN bezeichnet wird. Das N steht hierbei für NET (net volume oder quantity).[61] Im Gegensatz zu anderen Methoden der Punkt-Scherwellen-Elastographie bietet das Shear Wave Measurement damit durch die Angabe einer Erfolgsrate der Messungen laut Herstellerangabe akkuratere Messergebnisse.[26]

Der Zuverlässigkeitsindikator VsN wird im Rahmen des SWM für alle Vs-Wert-Sets berechnet, die aus den Push-Track-Sequenzen und Vs-Messungen hervorgehen, die für die einzelnen Messsequenzen in unterschiedlichen Tiefen in der ROI vorgenommen werden.[27, 12] Anhand von drei definierten Kriterien (1. Vs kleiner oder gleich null; 2. Werte außerhalb eines definierten Bereichs von Vs; 3. Bei Beobachtung von Phasenfluktuationen in einer bestimmten Tiefe) werden gewisse Vs-Werte abgelehnt.[12] Das Verhältnis der verbleibenden Vs-Werte zu der Gesamtzahl der Vs-Werte (Vs nach Ablehnung/ Gesamtzahl Vs) ist definiert als Vs-Effizienzrate. Der Prozentsatz der korrekt erkannten Messungen wird nun quantitativ als Effizienzrate VsN angezeigt.[27, 28]

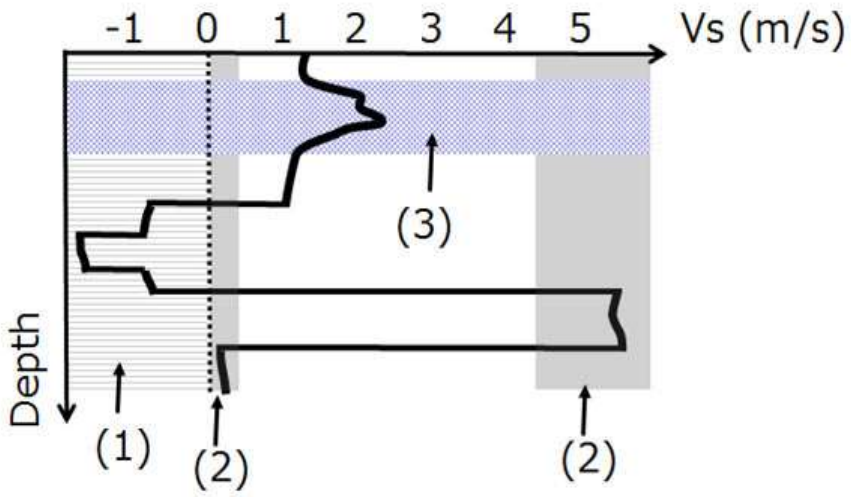


Abb. 5: Ablehnungsbedingungen für Vs

3.3.4.5 Depth: ROI center depth

Der Parameter “Depth” gibt die Messtiefe an und bezieht sich dabei auf das Zentrum des Messfeldes, also der ROI. Der Wert wird in der Einheit Millimeter (mm) angegeben. Üblicherweise wird eine Messtiefe von 20 mm, d. h. circa 2 cm ausgehend von der Leberkapsel gewählt. Die maximale Messtiefe liegt beim Shear Wave Measurement bei 7 cm.[27]

3.4 Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Schöpe vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universitätsklinik des Saarlandes. Die im Rahmen der Arbeit erhobenen Daten wurden mit Microsoft Excel in tabellarischer Form gespeichert. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics Version 20.

Die deskriptive Darstellung der erhobenen Messergebnisse erfolgte mittels der statistischen Lagemaße (arithmetisches Mittel, Mittelwert) und Streumaße (Standardabweichung, Minimum, Maximum) unter Angabe absoluter Zahlen sowie Prozentwerten.

Zur Testung auf Normalverteilung der Daten wurden der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest sowie der Sapiro-Wilk-Test durchgeführt.

Bei vorliegender Normalverteilung im Normwertkollektiv wurden zwei Gruppen aus unverbundenen Stichproben mit dem Levene-Test und dem t-Test analysiert. Dies fand Anwendung in der Auswertung der Geschlechtsunterschiede. Mehrere Gruppen aus unverbundenen Stichproben wurden mittels einfaktorieller ANOVA und post hoc-Test, sowie Bonferroni- und Scheffé-Prozedur untersucht. Entsprechend wurden die Alters- und BMI-Gruppen ausgewertet. Die Effektstärke wurde nach Cohen berechnet.

In den beobachteten Kollektiven zur Untersuchung der Genauigkeit und Zuverlässigkeit des SWM lag keine Normalverteilung vor. Nicht normalverteilte unverbundene Stichproben, wie die Geschlechtergruppen und der Leberkapsel-Haut-Abstand, wurden anhand des Mann-Whitney U-Tests ausgewertet. Lagen mehrere Gruppen unverbundener Stichproben vor, wie bei der Untersuchung der Alters- und BMI-Gruppen, wurde der Kruskal-Wallis-Test mit post hoc-Test angewendet.

Zur Darstellung des Zusammenhangs zweier Variablen wurde die Korrelation mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson ermittelt. Der Korrelationskoeffizient r kann dabei Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Ein positiver r steht dabei für einen positiven Zusammenhang, ein negativer r zeigt einen negativen Zusammenhang. Ein Korrelationskoeffizient <0,5 zeigt dabei eine schwache Korrelation, zwischen 0,5-0,8 eine mittelstarke Korrelation und >0,8 eine starke Korrelation.[31]

Für die Überprüfung der Intra- und Interobserver-Reliabilität wurde der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) herangezogen. Hierbei wurden für die Intraobserver-Variabilität die Mittelwerte der Lebersteifigkeit bei wiederholten Messungen durch denselben Untersucher zu verschiedenen Zeitpunkten evaluiert. Bei der Interobserver-Variabilität wurden die Mittelwerte der Lebersteifigkeit bei zwei unterschiedlichen Untersuchern zum gleichen Zeitpunkt betrachtet. Ein ICC-Wert von 1 steht dabei für die perfekte Reliabilität. Bei einem ICC <0,40 besteht eine schwache Reliabilität, Werte zwischen 0,40-0,75 zeigen eine ausreichend bis gute Reliabilität an und ICC-Werte >0,75 gelten als exzellente Reliabilität.[31]

Zur Untersuchung der Genauigkeit der Methode wurde der Variationskoeffizient aus 20 Einzelmessungen pro Untersuchung gebildet. Der Variationskoeffizient stellt hier ein Maß der Streubreite dar, welches die Streuung der Daten relativ zum Mittelwert beschreibt. Je größer der Variationskoeffizient, desto größer ist die Streubreite der Daten gegeben.[31] Anhand verschiedener Fragestellungen wurde der mittlere Variationskoeffizient in Gruppen verglichen.

Als statistisch signifikant wurden Unterschiede bei einem Signifikanzniveau von $p<0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Normwertkollektiv für den Parameter „Lebersteifigkeit“

4.1.1 Definition des Normwertkollektivs

Das Normwertkollektiv wurde anhand definierter Kriterien gebildet. Eingeschlossen wurden dabei ausschließlich freiwillige, anamnestisch gesunde Probanden ab einem Alter von 18 Jahren. Weiterhin wurde anamnestisch eine vorbekannte Lebererkrankung sowie Transaminasenerhöhung ausgeschlossen. Sonomorphologisch wurde ein unauffälliger Befund festgestellt.

Bei allen Teilnehmern wurden jeweils 10 Einzelmessungen durchgeführt, aus welchen wiederum der Mittelwert der Lebersteifigkeit gebildet wurde.

4.1.2 Beobachtete Population

Insgesamt wurden 170 Probanden in das Normwertkollektiv eingeschlossen. Es nahmen 79 Männer (46%) und 91 Frauen (54%) teil. Das mittlere Alter des Kollektivs lag bei 49 Jahren mit einer Standardabweichung von 19 Jahren. Die Altersspanne erstreckte sich von 18 bis 84 Jahren. Die weiblichen Teilnehmer wiesen ein mittleres Alter von 46 ± 19 Jahren mit einer Spanne von 18 bis 82 Jahren auf. Bei den Männern betrug das Alter im Durchschnitt 50 ± 19 Jahre bei einer Altersspanne von 18 bis 84 Jahren.

Der Mittelwert des BMI lag im Normwertkollektiv bei 24,1 ± 3,5 kg/m^2. Der niedrigste Wert ergab sich hierbei mit 16,0 kg/m^2, der höchste Wert mit 33,2 kg/m^2. Unter den Frauen wurde ein mittlerer BMI von 23,4 ± 3,7 kg/m^2 gefunden, wobei das Gesamtintervall von 17,2 bis 33,6 kg/m^2 reichte. In der Gruppe der Männer betrug der durchschnittliche BMI 25,0 ± 3,0 kg/m^2. Die Gesamtspanne umfasste hier 16,0 bis 31,0 kg/m^2.

Patientencharakteristika			
	Gesamt	**Männer**	**Frauen**
N	170	79 (46,5%)	91 (53,5%)
Alter [a]	48,5 ± 18,9	49,6 ± 19,3	47,6 ± 18,6
BMI [kg/m^2]	24,1 ± 3,5	25,0 ± 3,0	23,4 ± 3,7

Tab. 1: Patientencharakteristika im Normwertkollektiv

4.1.3 Prüfung des Normwertkollektivs auf Normalverteilung

Zur Prüfung, ob für die Lebersteifigkeit eine Normalverteilung vorliegt, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest durchgeführt.

Hierbei besagt die Nullhypothese, dass bei dem überprüften Merkmal eine Normalverteilung vorliegt. Bei einem Signifikanzniveau von $p<0,05$ muss bei einem Ergebnis von 0,054 die Nullhypothese beibehalten werden. Dementsprechend ist für die zu testende Verteilung eine Normalverteilung anzunehmen.

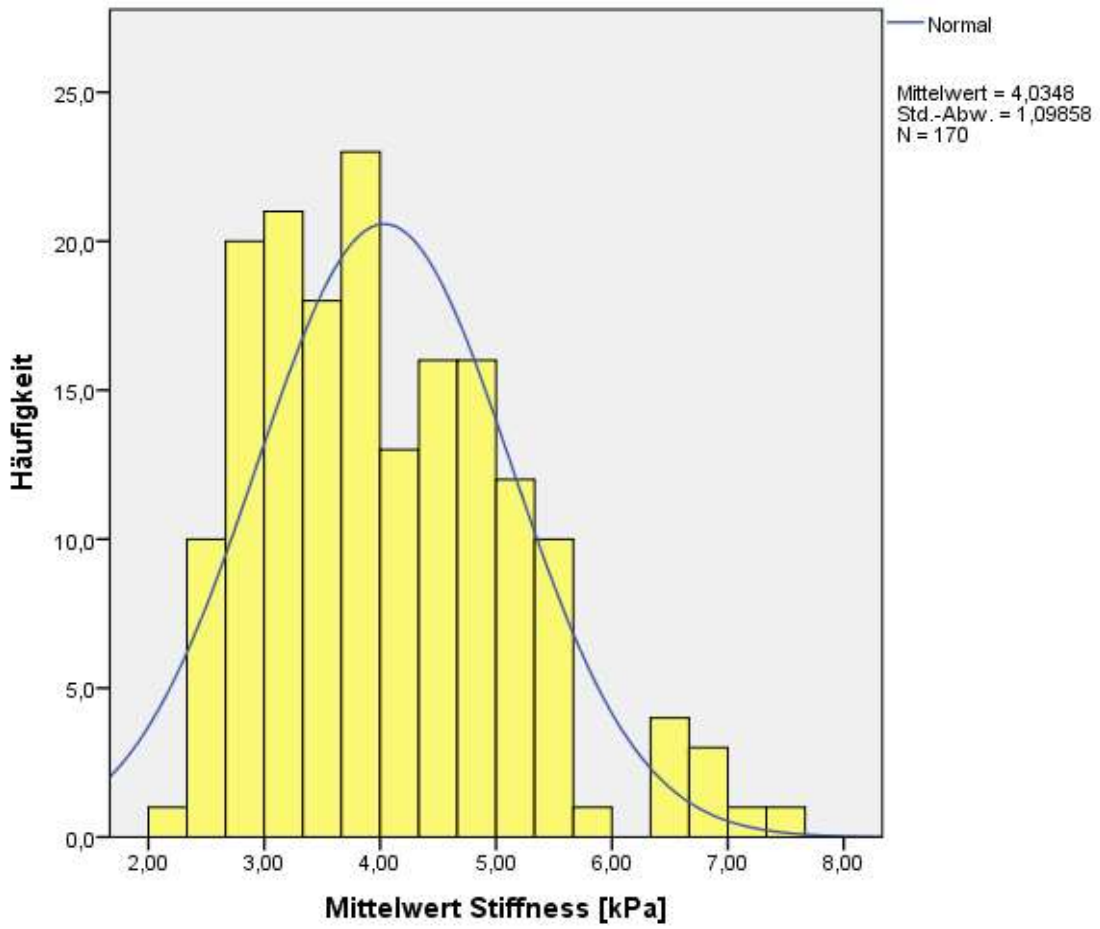


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der durchschnittlichen Lebersteifigkeit im Normwertkollektiv

4.1.4 Auswertung des Normwertkollektivs

Insgesamt lag der Normwert der Lebersteifigkeit bei 4,0 kPa mit einer SD von ± 1,1 kPa. Der niedrigste gemessene Wert lag bei 2,2 kPa, der höchste gemessene Wert lag bei 7,6 kPa. Somit ist für das Normwertkollektiv der Bereich von 2,9 kPa bis 5,1 kPa anzugeben.

	Lebersteifigkeit [kPa]
Mittelwert ± SD	4,0 ± 1,1
Minimum	2,2
Maximum	7,6

Tab. 2: Normwerte für die Lebersteifigkeit in einem Kollektiv gesunder Probanden

4.1.4.1 Abhängigkeit der Lebersteifigkeit vom Geschlecht

Der Mittelwert für die Lebersteifigkeit der Männer betrug 4,3 ± 1,0 kPa mit einem Minimum von 2,2 kPa und einem Maximum von 7,6 kPa. Bei den Frauen fand sich der Mittelwert mit 3,8 ± 1,1 kPa. Das Minimum lag bei 2,3 kPa, das Maximum bei 7,0 kPa.

Lebersteifigkeit [kPa]		
	Männer (n=79)	**Frauen (n=91)**
Mittelwert ± SD	4,3 ± 1,0	3,8 ± 1,1
Minimum	2,2	2,3
Maximum	7,6	7,0

Tab. 3: Normwerte für die Lebersteifigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

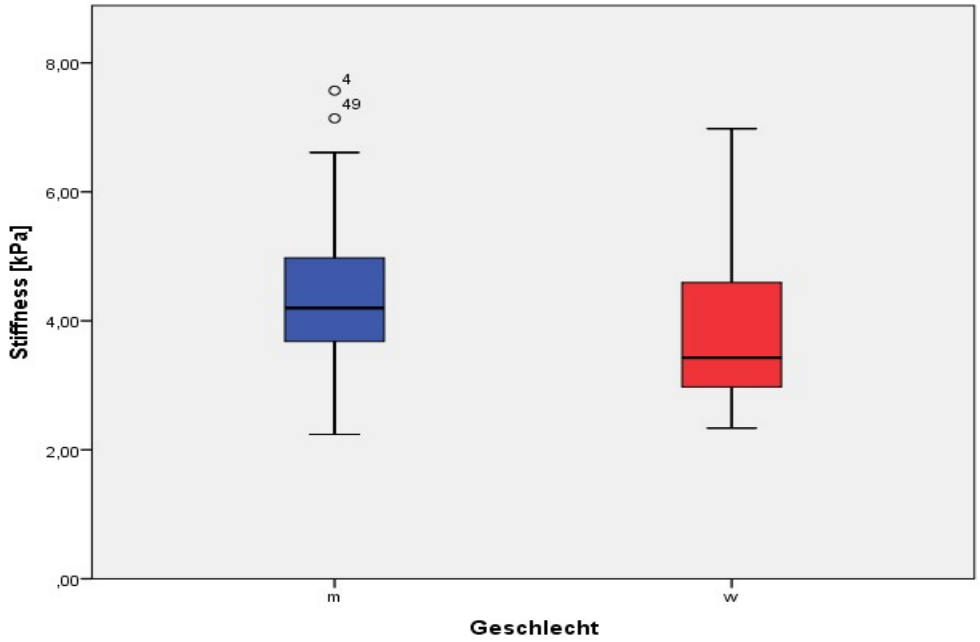


Abb. 7: Verteilung der Lebersteifigkeit in Geschlechtergruppen

Der Levene-Test zur Überprüfung der Gleichheit der Varianzen ergab, dass bei den untersuchten Gruppen eine Varianzgleichheit vorlag (p=0,455, p>0,05, d.h. keine Ablehnung der Nullhypothese). Im t-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Lebersteifigkeit zwischen den beiden Geschlechtergruppen besteht (p=0,001, p<0,05, d.h. Ablehnung der Nullhypothese). Somit war festzustellen, dass die Lebersteifigkeit bei Frauen signifikant niedriger liegt als bei den männlichen Probanden.

Test bei unabhängigen Stichproben										
Mittelwert Lebersteifig-keit		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	Df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standard-fehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
	Varianzen sind gleich	,561	,455	3,542	168	,001	,57888	,16345	,25620	,90155
	Varianzen sind nicht gleich			3,554	166,502	,000	,57888	,16290	,25727	,90048

Tab. 4: Nachweis eines signifikanten Geschlechtsunterschieds der Lebersteifigkeit mittels t-Test

4.1.4.2 Abhängigkeit der Lebersteifigkeit vom Alter

Für die Korrelation nach Pearson ergab sich ein signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen Lebersteifigkeit und Alter (r=0,228; p=0,003, p<0,01). Die Lebersteifigkeit liegt also dementsprechend bei steigendem Alter signifikant höher als bei jüngeren Probanden.

Korrelationen			
		Mittelwert Lebersteifigkeit	Alter
Mittelwert Lebersteifigkeit	Korrelation nach Pearson	1	,228**
	Signifikanz (2-seitig)		,003
	N	170	170
Alter	Korrelation nach Pearson	,228**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,003	
	N	170	170
**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.			

Tab. 5: Korrelationsanalyse von Lebersteifigkeit und Probandenalter nach Pearson

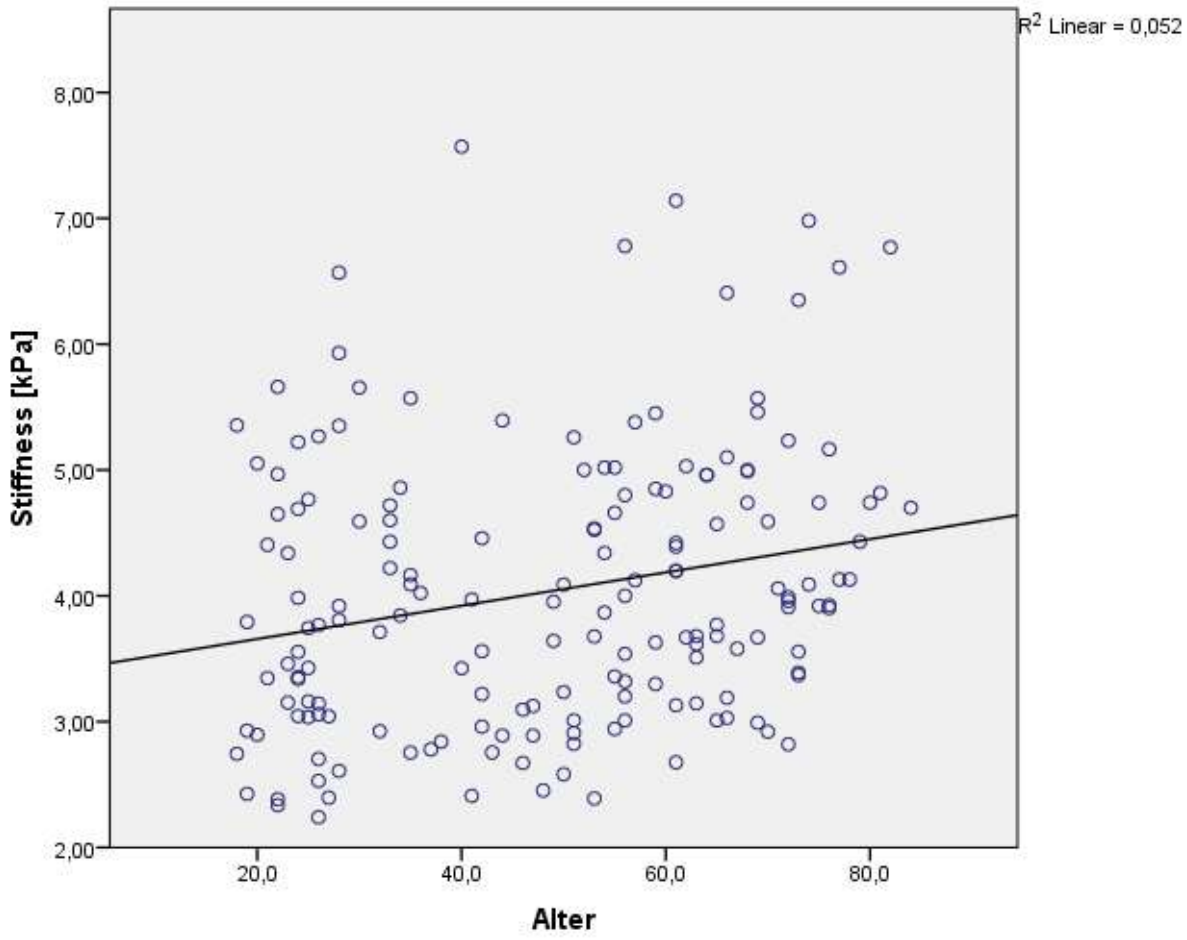


Abb. 8: Korrelation der Lebersteifigkeit zum Alter der Probanden

Weiterhin erfolgte die Unterteilung in sieben Altersgruppen (siehe Tab. 6). In der Gruppe der 18-25-jährigen betrug der Mittelwert der Lebersteifigkeit 3,8 ± 1,0 kPa. Die 26-30-jährigen wiesen eine durchschnittliche Lebersteifigkeit von 3,9 ± 1,4 kPa auf. Für die 31-40-jährigen ergab der Mittelwert 4,2 ± 1,2 kPa, für die 41-50-jährigen 3,3 ± 0,8 kPa. Bei der Altersgruppe von 51-60 Jahren lag die mittlere Lebersteifigkeit bei 4,2 ± 1,0 kPa und bei den 61-70-jährigen bei 4,2 ± 1,1 kPa. Für die über 70-jährigen konnte eine Lebersteifigkeit von 4,6 ± 1,1 kPa ermittelt werden.

Mithilfe der einfaktoriellen ANOVA konnte ein Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen aufgezeigt werden (p=0,010). Im post hoc-Test bestätigte sich ein signifikanter Effekt lediglich zwischen der Gruppe der 41-50-jährigen und der Gruppe der über 70-jährigen (Bonferroni-Prozedur: p=0,005). Für diesen Effekt liegt eine mittlere Effektstärke nach Cohen vor (η^2=0,097; f=0,327).

Deskriptive Statistik						
Altersgruppe		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
18-25	Mittelwert Stiffness	29	2,34	5,66	3,7661	,95572
26-30	Mittelwert Stiffness	17	2,24	6,57	3,9164	1,38758
31-40	Mittelwert Stiffness	17	2,75	7,57	4,1487	1,19108
41-50	Mittelwert Stiffness	19	2,41	5,39	3,3343	,76856
51-60	Mittelwert Stiffness	30	2,39	6,78	4,1185	1,01500
61-70	Mittelwert Stiffness	33	2,68	7,14	4,2119	1,05381
>70	Mittelwert Stiffness	25	2,82	6,98	4,5475	1,10197

Tab. 6: Normwerte für die Lebersteifigkeit in den einzelnen Altersgruppen

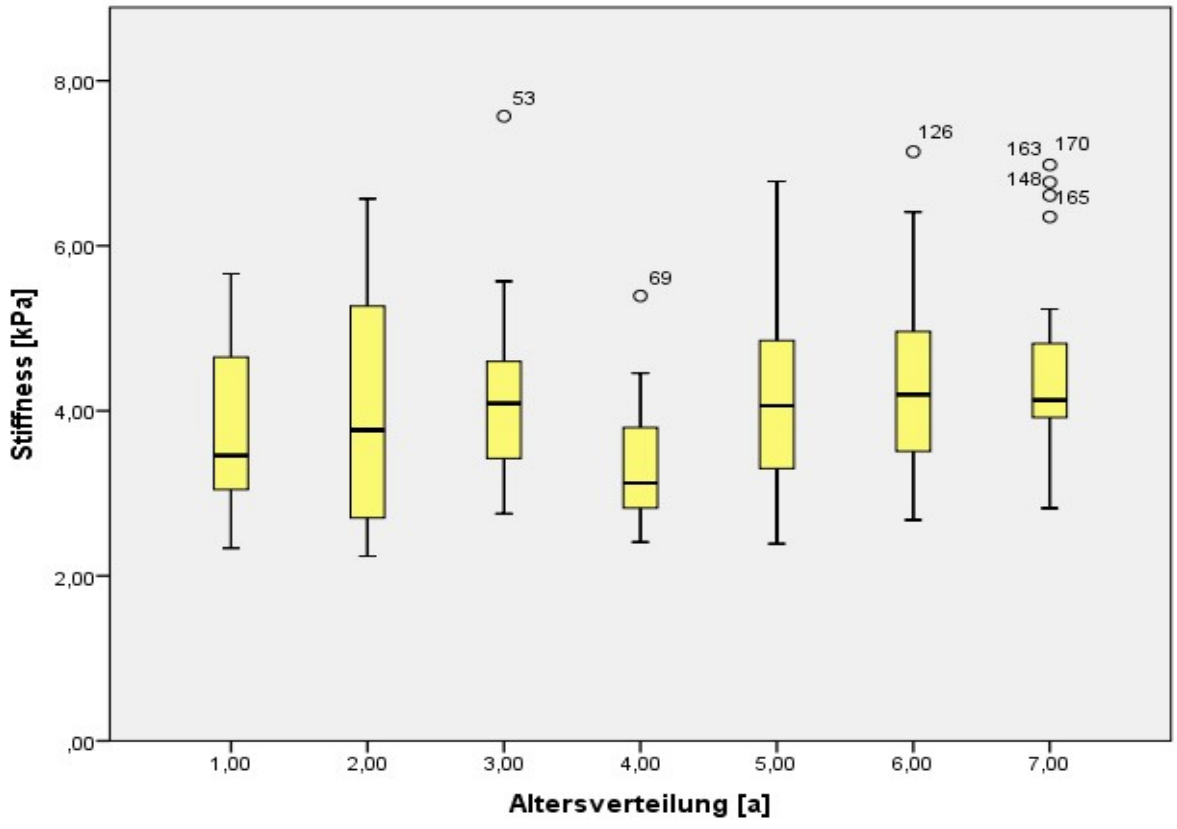


Abb. 9: Verteilung der Lebersteifigkeit in den Altersgruppen

Test der Homogenität der Varianzen			
Mittelwert Lebersteifigkeit			
Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
1,301	6	163	,260

Tab. 7: Levene-Test zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen der Lebersteifigkeit zwischen den Altersgruppen

Einfaktorielle ANOVA					
Mittelwert Lebersteifigkeit					
	Quadratsumme	Df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	19,694	6	3,282	2,903	,010
Innerhalb der Gruppen	184,268	163	1,130		
Gesamt	203,962	169			

Tab. 8: Einfaktorielle ANOVA zum Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen

Mehrfachvergleiche						
Abhängige Variable: Mittelwert Lebersteifigkeit						
Scheffé-Prozedur						
(I) Altergrp.	(J) Altergrp.	Mittlere Differenz (I-J)	Standard fehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Unter-grenze	Ober-grenze
18-25	26-30	-,15029	,32478	1,000	-1,3180	1,0175
	31-40	-,38260	,32478	,966	-1,5503	,7851
	41-50	,43172	,31382	,928	-,6966	1,5600
	51-60	-,35244	,27688	,950	-1,3480	,6431
	61-70	-,44588	,27063	,842	-1,4189	,5272
	>70	-,78147	,29017	,304	-1,8248	,2619
26-30	18-25	,15029	,32478	1,000	-1,0175	1,3180
	31-40	-,23231	,36469	,999	-1,5435	1,0789
	41-50	,58201	,35496	,846	-,6943	1,8583

	51-60	-,20215	,32277	,999	-1,3627	,9584
	61-70	-,29559	,31742	,990	-1,4369	,8457
	>70	-,63118	,33424	,735	-1,8330	,5706
31-40	18-25	,38260	,32478	,966	-,7851	1,5503
	26-30	,23231	,36469	,999	-1,0789	1,5435
	41-50	,81432	,35496	,513	-,4619	2,0906
	51-60	,03016	,32277	1,000	-1,1304	1,1907
	61-70	-,06328	,31742	1,000	-1,2046	1,0780
	>70	-,39887	,33424	,964	-1,6006	,8029
41-50	18-25	-,43172	,31382	,928	-1,5600	,6966
	26-30	-,58201	,35496	,846	-1,8583	,6943
	31-40	-,81432	,35496	,513	-2,0906	,4619
	51-60	-,78416	,31174	,392	-1,9050	,3367
	61-70	-,87760	,30620	,230	-1,9785	,2233
	>70	-1,21319*	,32360	,034	-2,3767	-,0497
51-60	18-25	,35244	,27688	,950	-,6431	1,3480
	26-30	,20215	,32277	,999	-,9584	1,3627
	31-40	-,03016	,32277	1,000	-1,1907	1,1304
	41-50	,78416	,31174	,392	-,3367	1,9050
	61-70	-,09344	,26822	1,000	-1,0578	,8709
	>70	-,42903	,28793	,897	-1,4643	,6062
61-70	18-25	,44588	,27063	,842	-,5272	1,4189
	26-30	,29559	,31742	,990	-,8457	1,4369
	31-40	,06328	,31742	1,000	-1,0780	1,2046
	41-50	,87760	,30620	,230	-,2233	1,9785
	51-60	,09344	,26822	1,000	-,8709	1,0578
	>70	-,33559	,28192	,964	-1,3492	,6780
>70	18-25	,78147	,29017	,304	-,2619	1,8248
	26-30	,63118	,33424	,735	-,5706	1,8330
	31-40	,39887	,33424	,964	-,8029	1,6006
	41-50	1,21319*	,32360	,034	,0497	2,3767
	51-60	,42903	,28793	,897	-,6062	1,4643
	61-70	,33559	,28192	,964	-,6780	1,3492
*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.						

Tab. 9: Scheffé-Prozedur zum Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen

Mehrfachvergleiche						
Abhängige Variable: Mittelwert Lebersteifigkeit						
Bonferroni						
(I) Altergrp.	(J) Altergrp.	Mittlere Differenz (I-J)	Standard fehler	Sig.	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
18-25	26-30	-,1503	,32478	1,000	-1,1527	,8521
	31-40	-,3826	,32478	1,000	-1,3850	,6198
	41-50	,4317	,31382	1,000	-,5369	1,4003
	51-60	-,3524	,27688	1,000	-1,2070	,5021
	61-70	-,4459	,27063	1,000	-1,2812	,3894
	>70	-,7815	,29017	,164	-1,6771	,1141
26-30	18-25	,1503	,32478	1,000	-,8521	1,1527
	31-40	-,2323	,36469	1,000	-1,3579	,8933
	41-50	,5820	,35496	1,000	-,5136	1,6776
	51-60	-,2022	,32277	1,000	-1,1984	,7941
	61-70	-,2956	,31742	1,000	-1,2753	,6841
	>70	-,6312	,33424	1,000	-1,6628	,4004
31-40	18-25	,3826	,32478	1,000	-,6198	1,3850
	26-30	,2323	,36469	1,000	-,8933	1,3579
	41-50	,8143	,35496	,484	-,2812	1,9099
	51-60	,0302	,32277	1,000	-,9661	1,0264
	61-70	-,0633	,31742	1,000	-1,0430	,9164
	>70	-,3989	,33424	1,000	-1,4305	,6327
41-50	18-25	-,4317	,31382	1,000	-1,4003	,5369
	26-30	-,5820	,35496	1,000	-1,6776	,5136
	31-40	-,8143	,35496	,484	-1,9099	,2812
	51-60	-,7842	,31174	,270	-1,7463	,1780
	61-70	-,8776	,30620	,099	-1,8227	,0675
	>70	-1,2132*	,32360	,005	-2,2120	-,2144
51-60	18-25	,3524	,27688	1,000	-,5021	1,2070
	26-30	,2022	,32277	1,000	-,7941	1,1984
	31-40	-,0302	,32277	1,000	-1,0264	,9661
	41-50	,7842	,31174	,270	-,1780	1,7463
	61-70	-,0934	,26822	1,000	-,9213	,7344

	>70	-,4290	,28793	1,000	-1,3177	,4596
61-70	18-25	,4459	,27063	1,000	-,3894	1,2812
	26-30	,2956	,31742	1,000	-,6841	1,2753
	31-40	,0633	,31742	1,000	-,9164	1,0430
	41-50	,8776	,30620	,099	-,0675	1,8227
	51-60	,0934	,26822	1,000	-,7344	,9213
	>70	-,3356	,28192	1,000	-1,2057	,5345
>70	18-25	,7815	,29017	,164	-,1141	1,6771
	26-30	,6312	,33424	1,000	-,4004	1,6628
	31-40	,3989	,33424	1,000	-,6327	1,4305
	41-50	1,2132*	,32360	,005	,2144	2,2120
	51-60	,4290	,28793	1,000	-,4596	1,3177
	61-70	,3356	,28192	1,000	-,5345	1,2057

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Tab. 10: Bonferroni-Test zum Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen

Tests der Zwischensubjekteffekte						
Abhängige Variable: Mittelwert Lebersteifigkeit						
Quelle	Quadrat-summe vom Typ III	Df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Korrigiertes Modell	19,694[a]	6	3,282	2,903	,010	,097
Konstanter Term	2550,061	1	2550,061	2255,731	,000	,933
Altersgruppen	19,694	6	3,282	2,903	,010	,097
Fehler	184,268	163	1,130			
Gesamt	2971,459	170				
Korrigierte Gesamtvariation	203,962	169				

a. R-Quadrat = ,097 (korrigiertes R-Quadrat = ,063)

Tab. 11: Test der Zwischensubjekteffekte zwischen den einzelnen Altersgruppen

4.1.4.3 Abhängigkeit der Lebersteifigkeit vom BMI

Die Korrelation nach Pearson zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Lebersteifigkeit und BMI-Werten (r=0,016; p=0,834, p>0,05).

Korrelationen			
		Mittelwert Lebersteifigkeit	BMI
Mittelwert Lebersteifig-keit	Korrelation nach Pearson	1	,016
	Signifikanz (2-seitig)		,834
	N	170	170
BMI	Korrelation nach Pearson	,016	1
	Signifikanz (2-seitig)	,834	
	N	170	170

Tab. 12: Korrelationsanalyse von Lebersteifigkeit und BMI nach Pearson

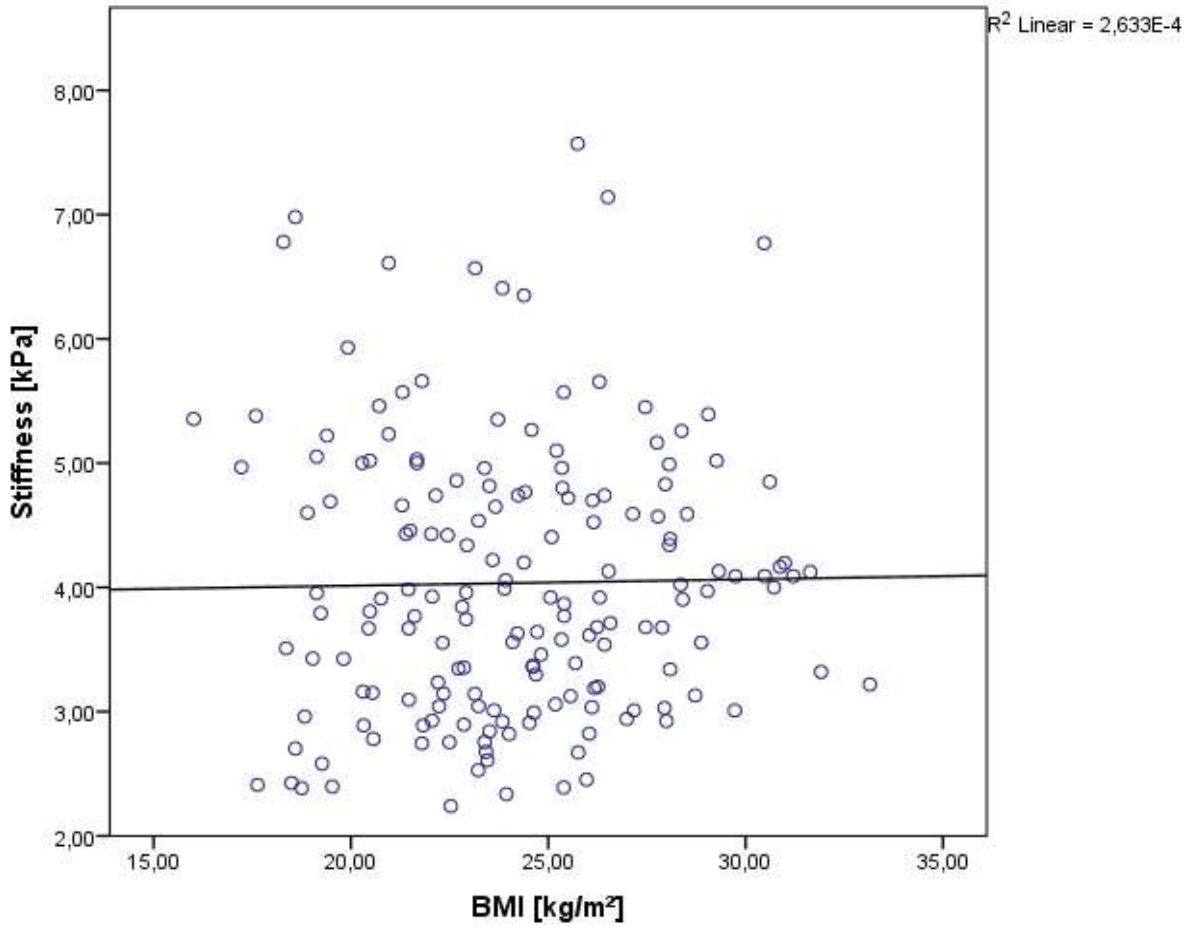


Abb. 10: Korrelation von Lebersteifigkeit und BMI

Darüber hinaus erfolgte die Unterteilung in vier unterschiedliche BMI-Gruppen. Die Gruppe der Untergewichtigen (BMI <18,5 kg/m^2) wies eine mittlere Lebersteifigkeit 4,4 ± 1,7 kPa auf. Bei den Normalgewichtigen (BMI 18,5-25,0 kg/m^2) lag die Lebersteifigkeit im Mittel bei 3,9 ± 1,1 kPa, in der Gruppe mit Präadipositas (BMI 25,0-30,0 kg/m^2) bei 4,1 ± 1,0 kPa. Die Gruppe mit Adipositas (BMI >30,0 kg/m^2) zeigte eine durchschnittliche Lebersteifigkeit von 4,3 ± 0,9 kPa.

Mithilfe der einfaktoriellen ANOVA konnte hier kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen BMI-Gruppen aufgezeigt werden (p=0,476). Im post hoc-Test bestätigte sich diese Annahme. Es konnte kein signifikanter Effekt zwischen den Gruppen ermittelt werden.

Deskriptive Statistik						
BMI-Gruppen		N	Minimum	Maximum	Mittel-wert	Standard-abweichung
<18,5	Mittelwert Stiffness	7	2,41	6,78	4,4039	1,65863
18,5-25,0	Mittelwert Stiffness	93	2,24	6,98	3,9322	1,10629
25,0-30,0	Mittelwert Stiffness	59	2,39	7,57	4,1010	1,04195
>30,0	Mittelwert Stiffness	11	3,22	6,77	4,3114	,94120

Tab. 13: Normwerte für die Lebersteifigkeit in den einzelnen BMI-Gruppen

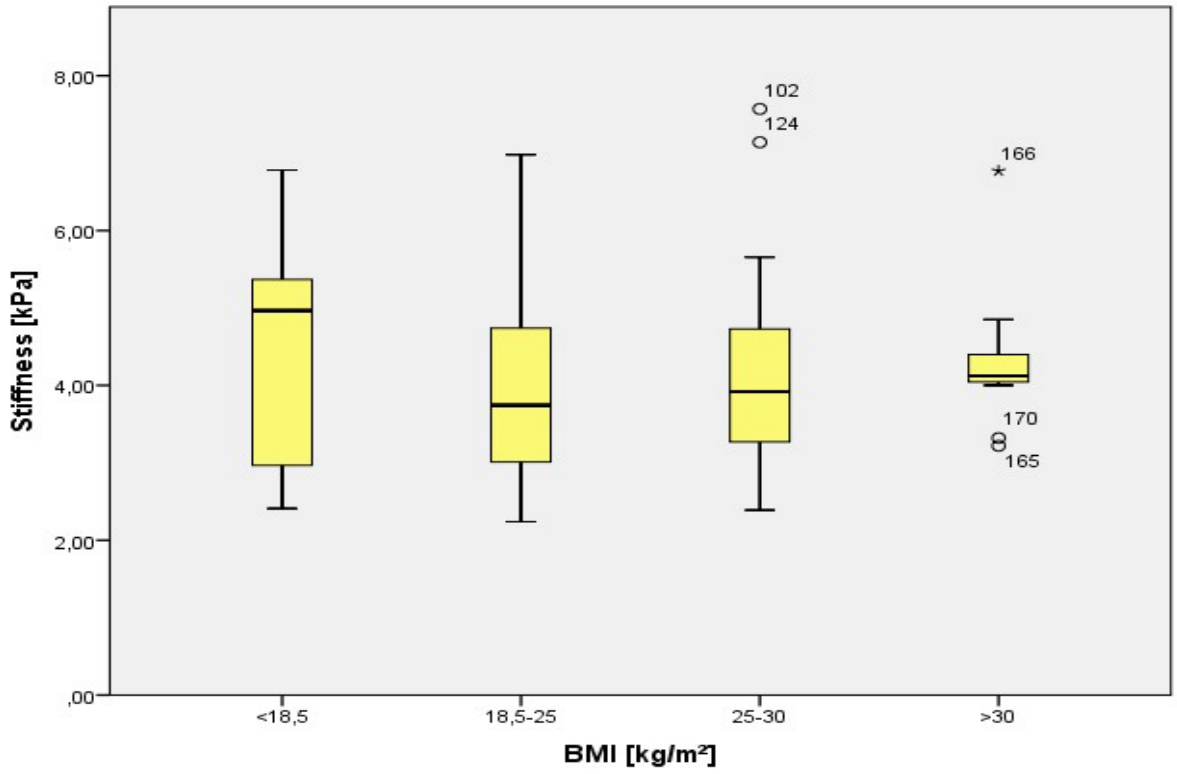


Abb. 11: Verteilung der Lebersteifigkeit in den BMI-Gruppen

4.2 Intraobserver-Variabilität

4.2.1 Beobachtete Population

Zur Überprüfung der Intraobserver-Variabilität wurden insgesamt 117 offenkundig gesunde, freiwillige Probanden untersucht, davon 52 (44%) Männer und 65 (56%) Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug hierbei 42 ± 18 Jahre, wobei die Frauen im Mittel 42 ± 19 Jahre und die Männer 41 ± 17 Jahre alt waren. Die Altersspanne umfasste 18 bis 81 Jahre. Der durchschnittliche BMI lag in der beobachteten Population bei 24,5 ± 3,8 kg/m^2. Unter den weiblichen Probanden bemaß sich der BMI mit 23,6 ± 3,8 kg/m^2, in der Gruppe der Männer mit 25,7 ± 3,4 kg/m^2.

Patientencharakteristika			
	Gesamt	Männer	Frauen
N	117	52 (44,4%)	65 (55,6%)
Alter [a]	42,0 ± 17,7	41,4 ± 16,7	42,4 ± 18,5
BMI [kg/m^2]	24,5 ± 3,8	25,7 ± 3,4	23,6 ± 3,8

Tab. 14: Patientencharakteristika im Kollektiv zur Untersuchung der Intraobserver-Variabilität

4.2.2 Praktische Durchführung

Die Probanden wurden im Rahmen der hepatologischen Sprechstunde einbestellt. Alle Patienten hielten eine Fastenperiode von 4-6 Stunden vor der Untersuchung ein.

Um die Intraobserver-Variabilität der Untersuchungsmethode zu testen, also die Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse zu evaluieren, wurde die Shear Wave Messung im zeitlichen Abstand von maximal 4 Wochen durch denselben Untersucher zwei Mal durchgeführt. Weiterhin erfolgte eine nähere Differenzierung entsprechend des zeitlichen Abstandes in Subgruppen.

4.2.3 Auswertung der Intraobserver-Variabilität

Zur Überprüfung der Übereinstimmung der Messwerte bei einer wiederholten Untersuchung durch denselben Untersucher verwendeten wir den Intraklassen-Korrelationskoeffizienten. Der ICC für die Intraobserver-Variabilität liegt hier bei 0,823. Somit ist von einer guten bis sehr guten Übereinstimmung zwischen den miteinander in Vergleich stehenden Untersuchungen auszugehen.

Korrelationskoeffizient in Klassen							
	Korrelation innerhalb der Klassen	95%-Konfidenzintervall		F-Test mit wahrem Wert 0			
		Unter-grenze	Ober-grenze	Wert	df1	df2	Sig.
Einzelne Maße	,700a	,594	,782	5,639	116	116	,000
Durch-schnittl. Maße	,823c	,745	,877	5,639	116	116	,000
Modell mit gemischten Zwei-Weg-Effekten, bei dem die Personeneffekte zufällig und die Maßeffekte fest sind.							
a. Der Schätzer ist derselbe, unabhängig davon, ob ein Wechselwirkungseffekt vorliegt oder nicht.							
b. Korrelationskoeffizienten des Typs A innerhalb der Klasse unter Verwendung einer Definition der absoluten Übereinstimmung.							
c. Die Schätzung wird unter der Annahme berechnet, daß kein Wechselwirkungseffekt vorliegt, da anderenfalls keine Schätzung durchgeführt werden könnte.							

Tab. 15: Auswertung der Intraobserver-Variabilität mittels ICC

Weiterhin erfolgte eine genauere Untergliederung anhand der einzelnen Zeitabstände. Im Abstand von einem Tag differierten die Messungen im Mittel um 0,59 ± 0,49 kPa (15 ± 12%),

bei einem Abstand von einer Woche um 0,54 ± 0,43 kPa (14 ± 11%). Lag der zeitliche Abstand bei vier Wochen, betrug die Differenz der beiden Messungen 0,72 ± 0,68 kPa (18 ± 17%).

	N	Min. Differenz [kPa]	Max. Differenz [kPa]	Mittlere Differenz [kPa]	Differenz [%]
1 Tag	9	0,10	1,47	0,59 ± 0,49	15 ± 12
1 Woche	32	0,00	1,76	0,54 ± 0,43	14 ± 11
2 Wochen	28	0,03	3,75	0,76 ± 0,84	19 ± 21
4 Wochen	48	0,04	3,26	0,72 ± 0,68	18 ± 17

Tab. 16: Differenz der Lebersteifigkeit bei Messungen in definierten Zeitabständen

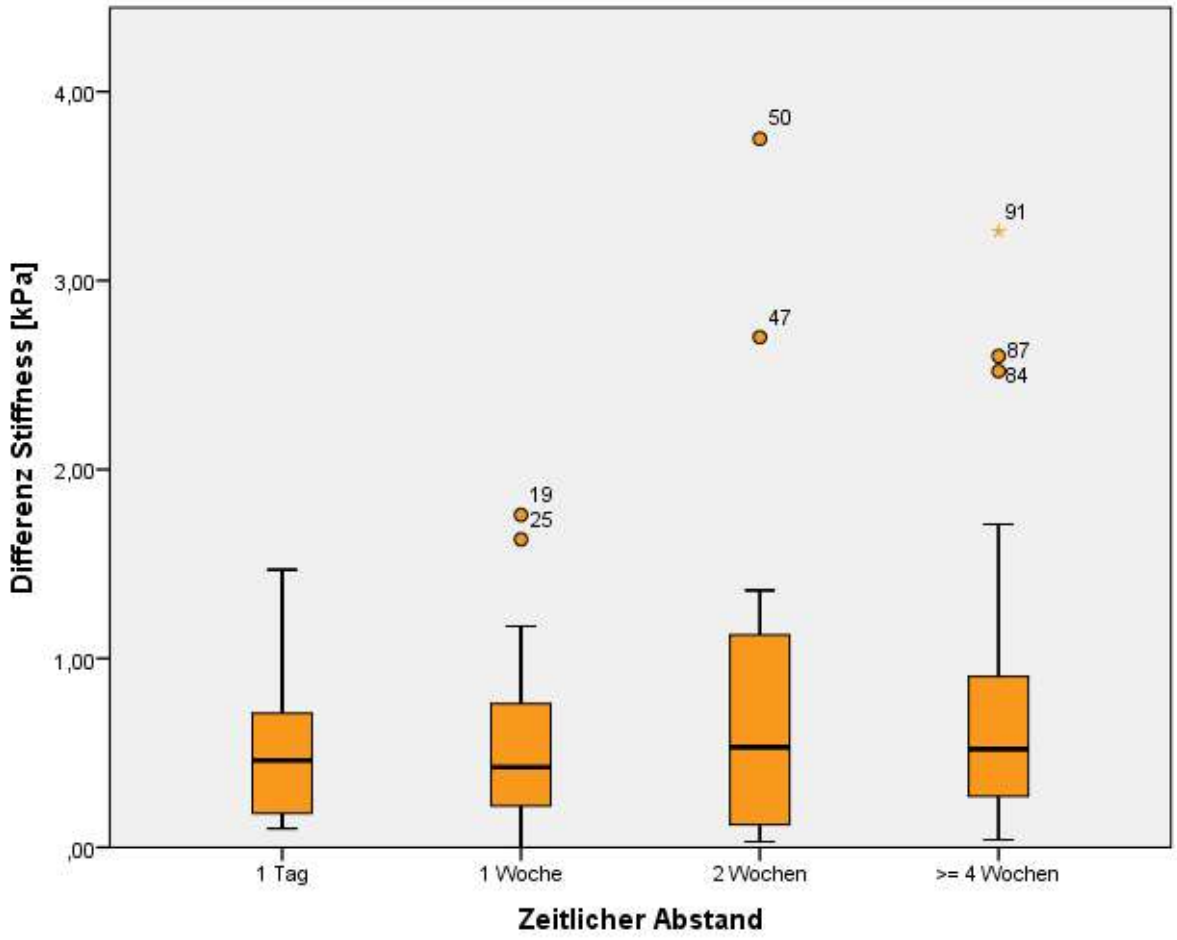


Abb. 12: Differenz der Lebersteifigkeit (in kPa) bei definiertem Zeitabstand zwischen den Untersuchungen

4.3 Interobserver-Variabilität

4.3.1 Beobachtete Population

Zur Feststellung der Interobserver-Variabilität erfolgte die Shear Wave Messung bei insgesamt 34 gesunden, freiwilligen Probanden. Hiervon handelte es sich bei 20 (59%) der Probanden um Frauen und bei 14 (41%) um Männer. Insgesamt lag das mittlere Alter bei 34 ± 17 Jahren. Die Frauen waren hier im Durchschnitt 36 ± 19 Jahre alt, die Männer 32 ± 14 Jahre. Die Altersspanne erstreckte sich von 20 bis 75 Jahren. Für die gesamte Population ergab der durchschnittliche BMI 23,4 ± 4,3 kg/m^2. In der Frauen-Gruppe lag er mit 22,2 ± 3,7 kg/m^2 etwas niedriger als in der Gruppe der Männer mit 25,2 ± 4,7 kg/m^2.

Patientencharakteristika			
	Gesamt	**Männer**	**Frauen**
N	34	14 (41%)	20 (59%)
Alter [a]	34 ± 17	32 ± 14	36 ± 19
BMI [kg/m^2]	23,4 ± 4,3	25,2 ± 4,7	22,2 ± 3,7

Tab. 17: Patientencharakteristika im Kollektiv zur Untersuchung der Interobserver-Variabilität

4.3.2 Praktische Durchführung

Die Probanden wurden im Rahmen der hepatologischen Sprechstunde einbestellt. Alle Patienten hielten eine Fastenperiode von 4-6 Stunden vor der Untersuchung ein.

Die Shear Wave Messung erfolgte zunächst durch Untersucher 1, welcher je 10 Messungen pro Patient durchführte. Direkt im Anschluss wurde selbige Untersuchung von Untersucher 2 abgehalten, wobei wiederum 10 Messungen pro Patient stattfanden.

4.3.3 Auswertung der Interobserver-Variabilität

Um die Übereinstimmung zwischen zwei unabhängigen Untersuchern (Rater 1/Rater 2) zu überprüfen, erfolgte die statistische Auswertung mittels Interklassen-Korrelationskoeffizient. Der ICC für die Interobserver-Variabilität ergibt 0,951. Die Übereinstimmung der Klassen ist somit als sehr gut zu werten.

	Mittelwert	**Standard-abweichung**	**N**
Mittelwert LS Rater 1	3,8259	1,39834	34
Mittelwert LS Rater 2	3,8177	1,22776	34

Tab. 18: Durchschnittliche Lebersteifigkeit bei Messungen durch zwei Untersucher

Korrelationskoeffizient in Klassen							
	Korrelation innerhalb der Klassen	95%-Konfidenzintervall		F-Test mit wahrem Wert 0			
		Unter-grenze	Ober-grenze	Wert	df1	df2	Sig.
Einzelne Maße	,906a	,820	,952	19,733	33	33	,000
Durch-schnittl. Maße	,951c	,901	,975	19,733	33	33	,000
Modell mit gemischten Zwei-Weg-Effekten, bei dem die Personeneffekte zufällig und die Maßeffekte fest sind.							
a. Der Schätzer ist derselbe, unabhängig davon, ob ein Wechselwirkungseffekt vorliegt oder nicht.							
b. Korrelationskoeffizienten des Typs A innerhalb der Klasse unter Verwendung einer Definition der absoluten Übereinstimmung.							
c. Die Schätzung wird unter der Annahme berechnet, daß kein Wechselwirkungseffekt vorliegt, da anderenfalls keine Schätzung durchgeführt werden könnte.							

Tab. 19: Auswertung der Interobserver-Variabilität mittels ICC

Die Messungen der beiden unabhängigen Untersucher differierten im Mittel um 0,46 ± 0,32 kPa (11,5 ± 8%).

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Differenz Lebersteifigkeit [kPa]	34	,00	1,20	,4632	,32155

Tab. 20: Differenz der Lebersteifigkeit (in kPa) bei Messungen durch zwei Untersucher

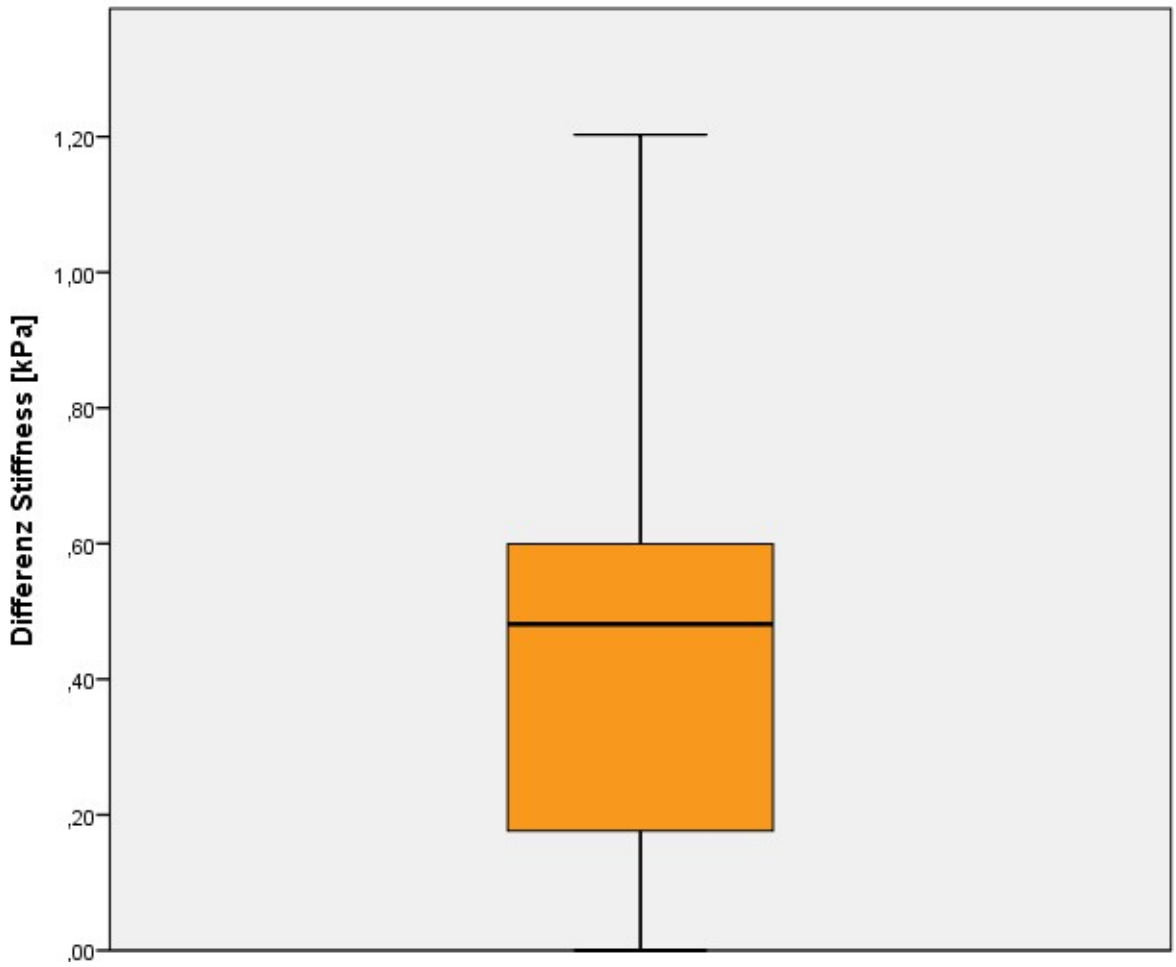


Abb. 13: Differenz der Lebersteifigkeit (in kPa) bei Untersuchung durch zwei Untersucher

4.4 Genauigkeit der Shear Wave Measurements

4.4.1 Durchführung

Jede Untersuchung setzt sich aus mehreren Einzelmessungen zusammen. Aus den einzelnen Ergebnissen für die Lebersteifigkeit wird der Mittelwert gebildet und es ergibt sich die durchschnittliche Lebersteifigkeit in kPa.

Zur Prüfung der Genauigkeit des Shear Wave Measurements wird hier die Variabilität der Untersuchung betrachtet. Dazu werden je Untersuchung 20 Einzelmessungen durchgeführt und diese hinsichtlich ihrer Schwankungsbreite betrachtet. Hierfür wird der Variationskoeffizient herangezogen, der sich durch den Quotienten von Standardabweichung durch den Mittelwert ergibt.

4.4.2 Beobachtete Population

Insgesamt wurden hierfür 223 Untersuchungen mit jeweils 20 Einzelmessungen herangezogen. Hierbei wurden 124 Frauen und 99 Männer untersucht. Das mittlere Alter lag bei 42 ± 18 Jahren. Für den BMI ergab sich ein Mittlerwert von 24,5 ± 3,6 m^2/kg.

4.4.3 Prüfung des Kollektivs auf Normalverteilung

Zur Überprüfung, ob für den Variationskoeffizienten eine Normalverteilung vorliegt, wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test sowie der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. In beiden Tests besagt die Nullhypothese, dass bei dem überprüften Merkmal eine Normalverteilung vorliegt. Bei einem Signifikanzniveau von p<0,05 muss bei einem Ergebnis von 0,000 die Nullhypothese verworfen werden. Dementsprechend liegt für den Variationskoeffizienten keine Normalverteilung vor.

Tests auf Normalverteilung						
	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	Df	Signifikanz
VK	,140	223	,000	,894	223	,000
a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors						

Tab. 21: Testung auf Normalverteilung des Variationskoeffizienten mit negativem Resultat

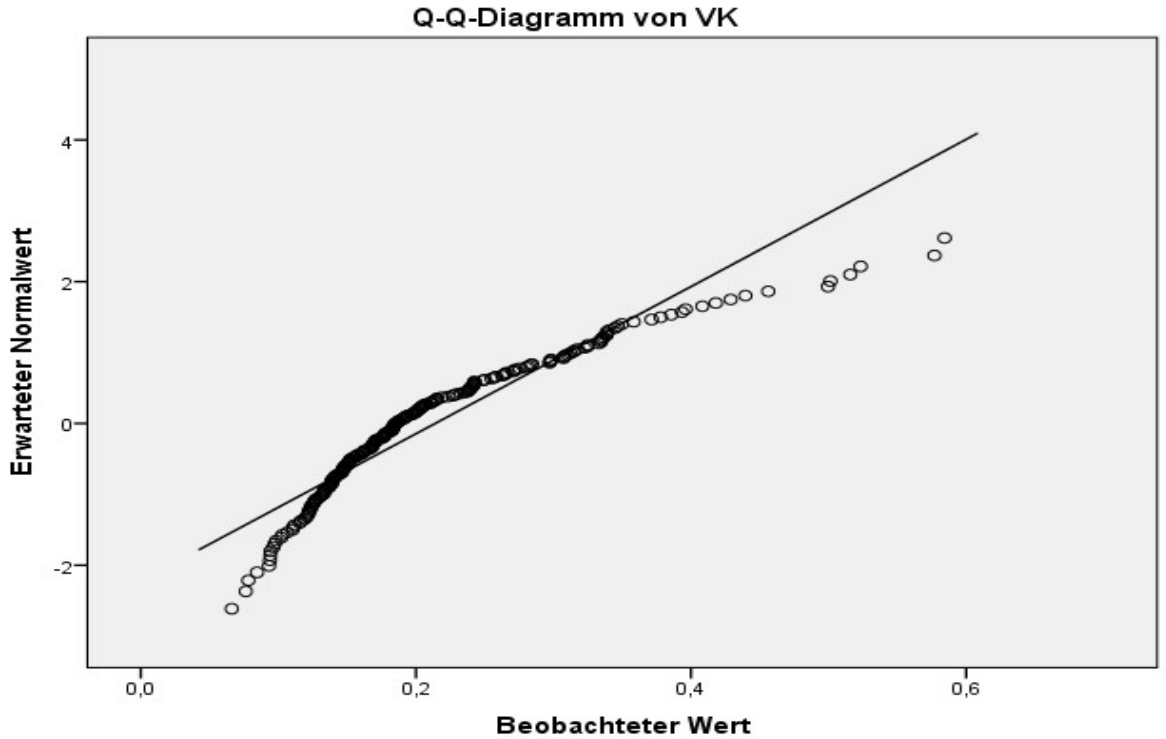


Abb. 14: Darstellung der nicht-normalverteilten Werte des Variationskoeffizienten mittels Q-Q-Diagramm

4.4.4 Variabilität gesamt

Der Variationskoeffizient der Lebersteifigkeit innerhalb der jeweils 20 Messungen lag im Durchschnitt bei 0,21 ± 0,10 für die gesamte untersuchte Gruppe mit insgesamt 223 Probanden. Prozentual angegeben entspricht dies einer durchschnittlichen Variabilität von 21 ± 10%. Als Minimum wurden hier 7% und als Maximum ein Variationskoeffizient von 58% ermittelt.

Variabilität gesamt (n=223)		
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD (%)
Variationskoeffizient	0,21 ± 0,1	21 ± 10%

Tab. 22: Variationskoeffizient der Lebersteifigkeit bei 20 Einzelmessungen

4.4.4.1 Variabilität innerhalb der Geschlechter-Gruppen

Die Shear Wave Messung wurde bei insgesamt 124 Frauen betrachtet. Dabei ergab sich ein mittlerer Variationskoeffizient von 0,20 ± 0,09 (20 ± 9%). Die Gruppe der Männer umfasste 99 Probanden. Hier betrug der mittlere Variationskoeffizient 0,23 ± 0,11 (23 ± 11%).

Geschlecht		
	N	Variationskoeffizient (Mittelwert ± SD)
Männer	99 (44%)	0,23 ± 0,11 (23 ± 11%)
Frauen	124 (56%)	0,20 ± 0,09 (20 ± 9%)

Tab. 23: Abhängigkeit des Variationskoeffizienten vom Geschlecht

Mittels Mann-Withney-U-Test konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtergruppen festgestellt werden ($p=0,03$; $p<0,05$). Somit wurde bei den Frauen eine geringere Variabilität der Messwerte im Vergleich zu den untersuchten Männern nachgewiesen.

Statistik für Test[a]	
	VK
Mann-Whitney-U	5117,000
Wilcoxon-W	12867,000
Z	-2,133
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,033
a. Gruppenvariable: Geschlecht	

Tab. 24: Mann-Withney-U-Test zur Überprüfung signifikanter Unterschiede der Variabilität zwischen den Geschlechtern

4.4.4.2 Variabilität in Abhängigkeit vom Alter

Die Altersgruppe 18-25 Jahre zählte 52 Probanden. Der Mittelwert des Variationskoeffizienten betrug hier 0,18 ± 0,06 (18 ± 6%). Im Alter von 25-30 Jahren wurden 35 Teilnehmer untersucht, wobei der durchschnittliche Variationskoeffizient 0,17 ± 0,06 (17 ± 6%) ergab. Für die Altersgruppe der 31-40-Jährigen wurden 24 Probanden erfasst, der mittlere Variationskoeffizient wurde mit 0,21 ± 0,08 (21 ± 8%) ermittelt. 36 untersuchte Probanden waren im Alter von 41-50 Jahren, ihr mittlerer Variationskoeffizient lag bei 0,19 ± 0,08 (19 ± 8%). Die Altersgruppe 51-60 Jahre umfasste 37 Probanden, der durchschnittliche Variationskoeffizient wurde mit 0,26 ± 0,11 (26 ± 11%) angegeben. Im Alter von 61-70 Jahren nahmen 21 Probanden an der Untersuchung teil, der mittlere Variationskoeffizient betrug hier 0,29 ± 0,14 (29 ± 14%). Bei den über 70-jährigen wurden 18 Teilnehmer erfasst mit einem mittleren Variationskoeffizienten von 0,28 ± 0,10 (28 ± 10%).

Alter [a]		
	N	Variationskoeffzient (Mittelwert ± SD)
18-25 Jahre	52	0,18 ± 0,06 (18 ± 6%)
26-30 Jahre	35	0,17 ± 0,06 (17 ± 6%)
31-40 Jahre	24	0,21 ± 0,08 (21 ± 8%)
41-50 Jahre	36	0,19 ± 0,08 (19 ± 8%)
51-60 Jahre	37	0,26 ± 0,11 (26 ± 11%)
61-70 Jahre	21	0,29 ± 0,14 (29 ± 14%)
>70 Jahre	18	0,28 ± 0,10 (28 ± 10%)

Tab. 25: Abhängigkeit des Variationskoeffizienten vom Alter

Der Kruskall-Wallis-Test zeigte einen signifikanten Unterschied des mittleren Variationskoeffizienten zwischen den Altersgruppen (p=0,000, p<0,05). Der post hoc-Test bestätigte signifikante Effekte zwischen der Altersgruppe der 18-25-Jährigen und der Altersgruppen von 51-60 Jahren, 61-70 Jahren und über 70 Jahren (p<0,05). Ebenso konnten signifikante Unterschiede zwischen den 26-30-Jährigen und den Altersgruppen von 51-60 Jahren, 61-70 Jahren und über 70 Jahren nachgewiesen werden (p<0,05). Außerdem gab es einen signifikanten Effekt zwischen den 41-50-Jährigen und den über 70-Jährigen (p<0,05).

Ränge			
	Altersgruppen	**N**	**Mittlerer Rang**
VK	18-25	52	89,00
	26-30	35	77,60
	31-40	24	119,04
	41-50	36	97,72
	51-60	37	143,19
	61-70	21	147,29
	>70	18	159,22
	Gesamt	223	

Tab. 26: Rangverteilung in den Altersgruppen

Statistik für Test[a,b]	
	VK
Chi-Quadrat	43,177
Df	6
Asymptotische Signifikanz	,000
a. Kruskal-Wallis-Test	
b. Gruppenvariable: Altersgruppen	

Tab. 27 Kruskal-Wallis-Test zur Überprüfung signifikanter Unterschiede der Variabilität zwischen den Altersgruppen

Paarweise Vergleiche von Altersgruppen						
Stichprobe1	Stichprobe2	Test-statistik	Std.-Fehler	Std. Test-statistik	Sig.	Angep. Sig.
18-25	26-30	11,400	14,106	0,808	0,419	1,000
	31-40	-30,042	15,922	-1,887	0,059	1,000
	41-50	-8,722	13,989	-0,624	0,533	1,000
	51-60	-54,189	13,876	-3,905	0,000	0,002
	61-70	-58,286	16,682	-3,494	0,000	0,010
	>70	-70,222	17,644	-3,980	0,000	0,001
26-30	31-40	-41,442	17,099	-2,424	0,015	0,323
	41-50	-20,122	15,315	-1,314	0,189	1,000
	51-60	-65,589	15,213	-2,424	0,000	0,000
	61-70	-69,686	17,099	-3,913	0,000	0,002
	>70	-81,622	18,713	-4,362	0,000	0,000
31-40	41-50	21,319	17,002	1,254	0,210	1,000
	51-60	-24,148	16,910	-1,428	0,153	1,000
	61-70	-28,244	19,279	-1,465	0,143	1,000
	>70	-40,181	20,117	-1,997	0,046	0,962
41-50	51-60	-45,467	15,104	-3,010	0,003	0,055
	61-70	-49,563	17,716	-2,798	0,005	0,108
	>70	-61,500	18,625	-3,302	0,001	0,020
51-60	61-70	-4,097	17,627	-0,232	0,816	1,000
	>70	-16,033	18,541	-0,865	0,387	1,000
61-70	>70	-11,937	20,724	-0,576	0,565	1,000

Jede Zeile testet die Nullhypothese, dass die Verteilungen von Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind. Asymptotische Signifikanzen (2-seitige Test) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

Tab. 28: post hoc-Test zur Überprüfung signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen

Mittels Korrelationsanalyse nach Pearson konnte ein signifikanter, positiver Zusammenhang des Variationskoeffizienten zum Patientenalter nachgewiesen werden ($r=0,402$; $p=0,000$, $p<0,01$). Damit kam es mit steigendem Alter der untersuchten Probanden zu einer zunehmenden Variabilität der Messwerte.

Korrelationen			
		Alter	VK
Alter	Korrelation nach Pearson	1	,402**
	Signifikanz (2-seitig)		,000
	N	223	223
VK	Korrelation nach Pearson	,402**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,000	
	N	223	223
**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.			

Tab. 29: Korrelationsanalyse von Alter und Variationskoeffizient nach Pearson

4.4.4.3 Variabilität in Abhängigkeit vom BMI

Die Bestimmung des mittleren Variationskoeffizienten erfolgte unterteilt in vier entsprechende BMI-Gruppen. Die Gruppe der Untergewichtigen (BMI <18,5 kg/m^2) umfasste 4 Probanden und zeigte einen durchschnittlichen Variationskoeffizienten von 0,20 ± 0,05 (20 ± 5%). Bei den 125 normalgewichtigen Probanden (BMI 18,5-25,0 kg/m^2) lag der mittlere Variationskoeffizient bei 0,19 ± 0,08 (19 ± 8%). Die Gruppe mit Präadipositas (BMI 25,0-30,0 kg/m^2) zählte 77 Probanden, wobei der Variationskoeffizient im Mittel 0,23 ± 0,09 (23 ± 9%) ergab. Bei den 17 adipösen Teilnehmern (BMI >30,0 kg/m^2) betrug der mittlere Variationskoeffizient 0,32 ± 0,14 (32 ± 14%).

BMI [kg/m^2]		
	N	Variationskoeffizient (Mittelwert ± SD)
<18,5	4	0,20 ± 0,05 (20% ± 5%)
18,5-25,0	125	0,19 ± 0,08 (19% ± 8%)
25,0-30,0	77	0,23 ± 0,09 (23% ± 9%)
>30,0	17	0,32 ± 0,14 (32% ± 14%)

Tab. 30: Abhängigkeit des Variationskoeffizienten vom BMI

Mittels Kruskall-Wallis-Test konnte ein signifikanter Unterschied des Variationskoeffizienten zwischen den BMI-Gruppen festgestellt werden. Der post hoc-Test bestätigte signifikante Effekte zwischen der Gruppe der Normalgewichtigen (BMI 18-25,0 kg/m^2) und den Probanden mit Präadipositas (BMI 25,0-30,0 kg/m^2) sowie den Probanden mit Adipositas (BMI >30,0 kg/m^2), ($p<0,05$).

Ränge			
	BMI-Gruppen	N	Mittlerer Rang
VK	<18,5	4	115,50
	18,5-25	125	94,71
	25-30	77	128,90
	>30	17	161,76
	Gesamt	223	

Tab. 31: Rangverteilung der BMI-Gruppen

Statistik für Test[a,b]	
	VK
Chi-Quadrat	24,381
Df	3
Asymptotische Signifikanz	,000
a. Kruskal-Wallis-Test	
b. Gruppenvariable: BMI-Gruppen	

Tab. 32: Kruskal-Wallis-Test zur Überprüfung signifikanter Unterschiede der Variabilität zwischen den BMI-Gruppen

Paarweise Vergleiche von BMI-Gruppen						
Stichprobe1	Stichprobe2	Test-statistik	Std.-Fehler	Std. Test-statistik	Sig.	Angep. Sig.
<18,5	18,5-25,0	20,788	32,771	0,634	0,526	1,000
	25,0-30,0	-13,396	33,087	-0,405	0,686	1,000
	>30,0	-46,265	35,854	-1,290	0,197	1,000
18,5-25,0	25,0-30,0	-34,184	9,347	-3,657	0,000	0,002
	>30,0	-67,053	16,678	-4,020	0,000	0,000
25,0-30,0	>30,0	-32,869	17,289	-1,901	0,057	0,344

Tab. 33: post hoc-Test zur Überprüfung signifikanter Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen

Die Korrelationsanalyse nach Pearson zeigte eine signifikante, positive Korrelation von BMI und Variationskoeffizient (r=0,403; p=0,000, p<0,01). Dementsprechend lag bei höherem BMI eine höhere Variabilität der Messwerte vor.

Korrelationen			
		BMI	VK
BMI	Korrelation nach Pearson	1	,403**
	Signifikanz (2-seitig)		,000
	N	223	223
VK	Korrelation nach Pearson	,403**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,000	
	N	223	223
**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.			

Tab. 34: Korrelationsanalyse von BMI und Variationskoeffizient nach Pearson

4.4.4.4 Variabilität in Abhängigkeit des Haut-Leberkapselabstandes

Bei allen Probanden wurde der Abstand von Hautniveau zur Leberkapsel gemessen. Dabei lag der Haut-Leberkapsel-Abstand bei 172 (77%) der Probanden bei 2 cm oder darunter. Für diese Gruppe betrug der durchschnittliche Variationskoeffizient 0,20 ± 0,09 (20 ± 9%). Bei 51 (23%) der untersuchten Probanden wurde ein Haut-Leberkapsel-Abstand über 2 cm gemessen. Bei diesen Probanden lag der mittlere Variationskoeffizient bei 0,27 ± 0,11 (27 ± 11%).

Haut-Leberkapsel-Abstand [cm]		
	N	Variationskoeffizient (Mittelwert ± SD)
≤ 2cm	172	0,20 ± 0,09 (20 ± 9%)
> 2cm	51	0,27 ± 0,11 (27 ± 11%)

Tab. 35: Abhängigkeit des Variationskoeffizienten vom Haut-Leberkapsel-Abstand

Mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte ein signifikanter Unterschied der Variationskoeffizienten zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden (p=0,000; p<0,01). Dementsprechend lag bei größerem Abstand zwischen Haut und Leberkapsel eine höhere Variabilität der Messwerte vor.

4.5 Gültigkeitsrate der Shear Wave Measurements unter Verwendung des VsN

4.5.1 Zuverlässigkeitsindikator VsN

Das Shear Wave Measurment beinhaltet einen Zuverlässigkeitsindikator VsN, welcher mithilfe der zusätzlichen Angabe einer Erfolgsrate akkuratere Messergebnisse liefern soll. Dabei werden nach einem zugrunde liegenden Algorithmus nicht-valide Messungen abgelehnt und das Verhältnis von validen Messwerten im Verhältnis zu allen Messwerten bestimmt und als Effizienzrate VsN in Prozent angegeben (siehe Kap. 3.3.4.4). Der VsN kann Werte zwischen 0% und 100% annehmen, wobei höhere Werte einer besseren Effizienzrate der Messung entsprechen.

4.5.2 Beobachtetes Kollektiv

Der VsN wurde für insgesamt 223 Untersuchungen, bestehend aus jeweils 20 Einzelmessungen, betrachtet. Hierzu wurden 124 Frauen und 99 Männer untersucht. Das mittlere Alter lag bei 42 ± 18 Jahren. Für den BMI ergab sich ein Mittlerwert von 24,5 ± 3,6 kg/m^2.

4.5.3 Verteilung der VsN im beobachteten Kollektiv

Bei allen 223 Untersuchungen wurden mindestens 20 Messwerte erzielt. Dabei konnten bei einem Drittel der Probanden (72 Probanden; 32%) für alle 20 Einzelmessungen ein VsN-Wert über 60% erreicht werden. Bei 182 (82%) der untersuchten Probanden lag der VsN-Wert in mindestens der Hälfte, also mindestens in 10 von 20 Untersuchungen über 60%. Von den insgesamt 223 durchgeführten Untersuchungen gelang es bei 219 Probanden, wenigstens einen VsN-Wert über 60% zu erzielen. Lediglich bei 4 Probanden lagen alle Vsn-Werte unter 60% und es konnte kein einziger Wert über 60% gemessen werden.

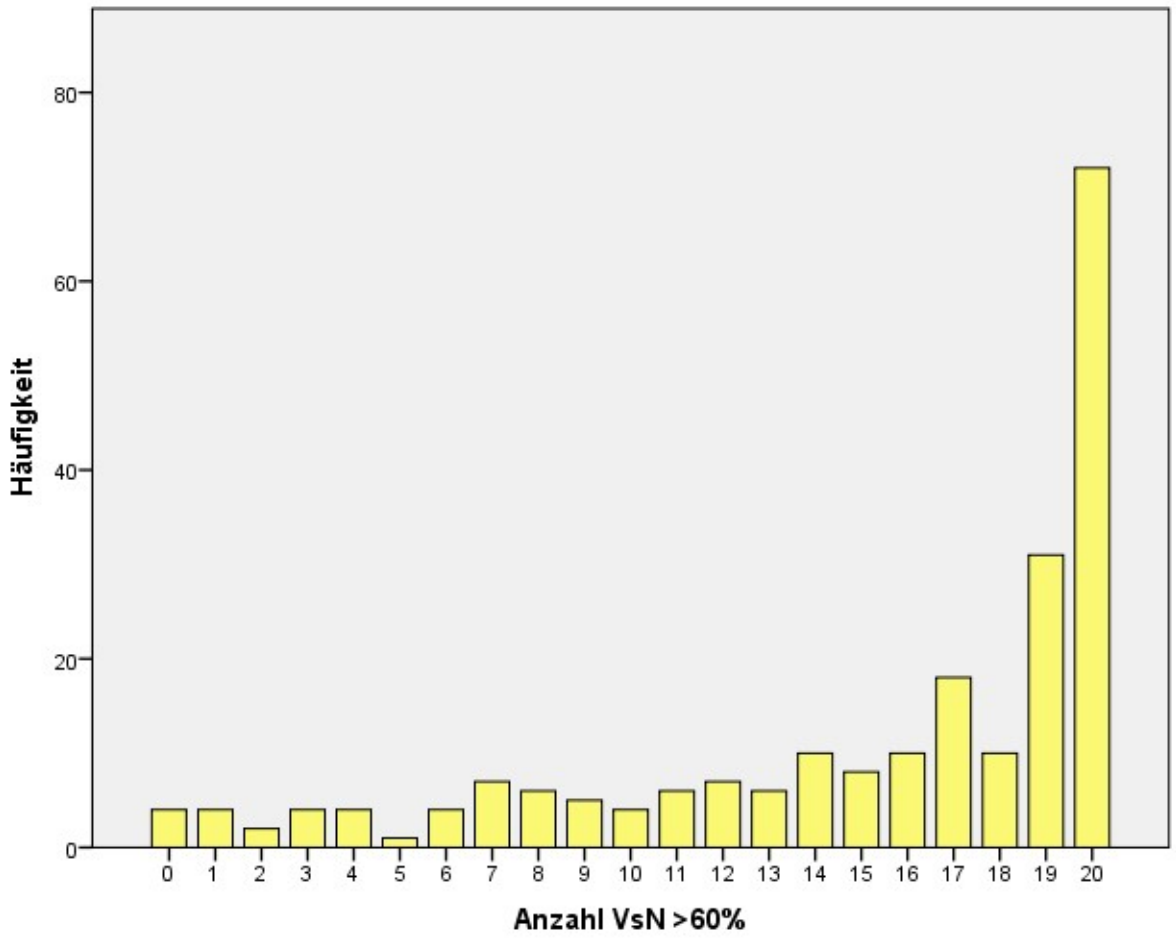


Abb. 15: Häufigkeit der erreichten VsN > 60% bei insgesamt 20 Einzelmessungen

Weiterhin wurde für alle 223 Untersuchungen der durchschnittliche VsN-Wert aus allen 20 Einzelmessungen ermittelt.
Dieser lag über alle 223 Untersuchungen hinweg bei 77% ± 23%.
Bei 178 (80%) der durchgeführten Untersuchungen wurde ein mittlerer VsN über 60% erzielt.
Bei 45 Untersuchungen (20%) lag der durchschnittliche VsN-Wert unter 60%.

4.5.4 Korrelation der VsN-Werte mit dem Variationskoeffizienten der Lebersteifigkeit

Die Korrelationsanalyse nach Pearson zeigte eine signifikante, negative Korrelation der mittleren VsN-Werte mit dem Variationskoeffizienten der Lebersteifigkeit (r=-0,597; p=0,00, p<0,01). Wie Abb. 16 zeigt, verhält sich der Variationskoeffizient dementsprechend umgekehrt proportional zum VsN-Wert, das heißt bei einem höheren VsN-Werten kommt es zu einer Abnahme der Streuung der Lebersteifigkeit. Je geringer also die Streuung der einzelnen Messwerte ist, desto höher liegt der VsN-Wert.

Korrelationen			
		VK	VsN
VK	Korrelation nach Pearson	1	-,597**
	Signifikanz (2-seitig)		,000
	N	223	223
VsN	Korrelation nach Pearson	-,597**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,000	
	N	223	223
**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.			

Tab.36: Korrelationsanalyse von VsN und Variationskoeffizient nach Pearson

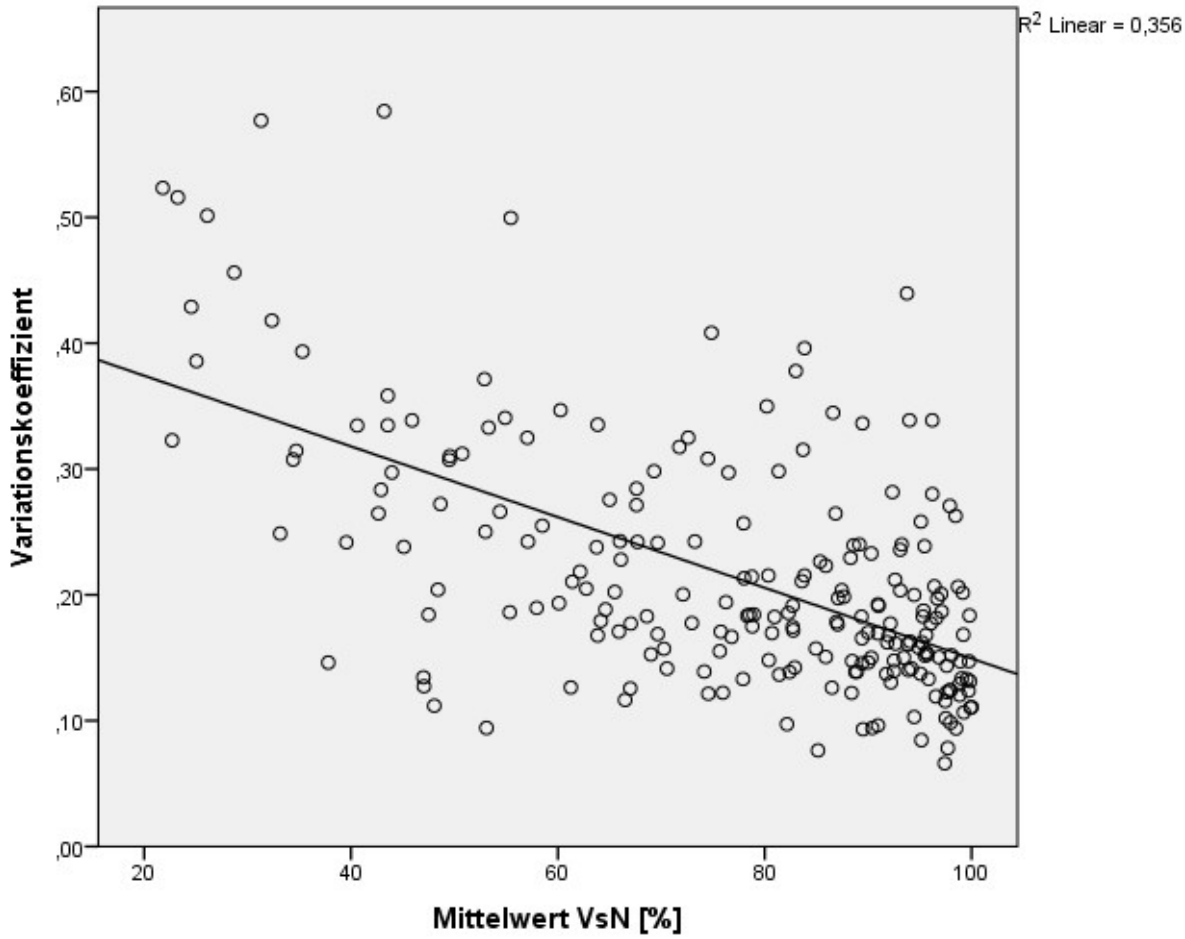


Abb. 16: Korrelation der VsN-Werte mit dem Variationskoeffizienten der Lebersteifigkeit

4.5.5 Zusammenhang von VsN und Alter

Der Korrelationskoeffzient nach Pearson belegte eine signifikante, jedoch schwache Korrelation von Lebensalter und VsN (r=-0,441; p<0,01). Es besteht ein negativer Zusammenhang, d.h. ein höheres Alter geht mit einem geringeren durchschnittlichen VsN-Wert einher.

Korrelationen			
		Alter	VsN
Alter	Korrelation nach Pearson	1	-,441**
	Signifikanz (2-seitig)		,000
	N	223	223
VsN	Korrelation nach Pearson	-,441**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,000	
	N	223	223
**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.			

Tab.37: Korrelationsanalyse von VsN und Alter nach Pearson

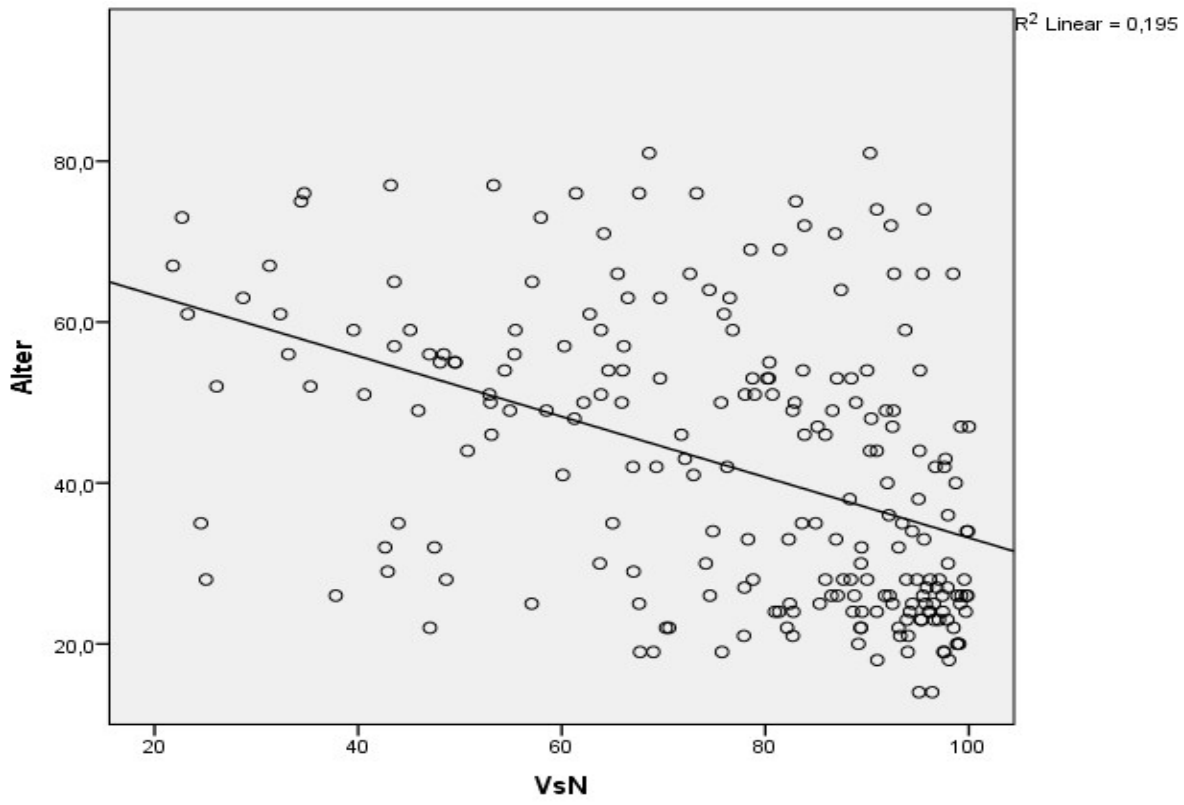


Abb. 17: Korrelation der VsN-Werte (%) zum Lebensalter

4.5.6 Zusammenhang von VsN und BMI

BMI und VsN wiesen eine signifikante, mittelstarke Korrelation nach Pearson auf (r=-0,577; p<0,01). Hier besteht ebenfalls eine negative Korrelation, d.h. je höher der BMI desto geringer lag der durchschnittliche VsN.

Korrelationen			
		VsN	BMI
VsN	Korrelation nach Pearson	1	-,577**
	Signifikanz (2-seitig)		,000
	N	223	223
BMI	Korrelation nach Pearson	-,577**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,000	
	N	223	223
**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.			

Tab. 38: Korrelationsanalyse von VsN und BMI nach Pearson

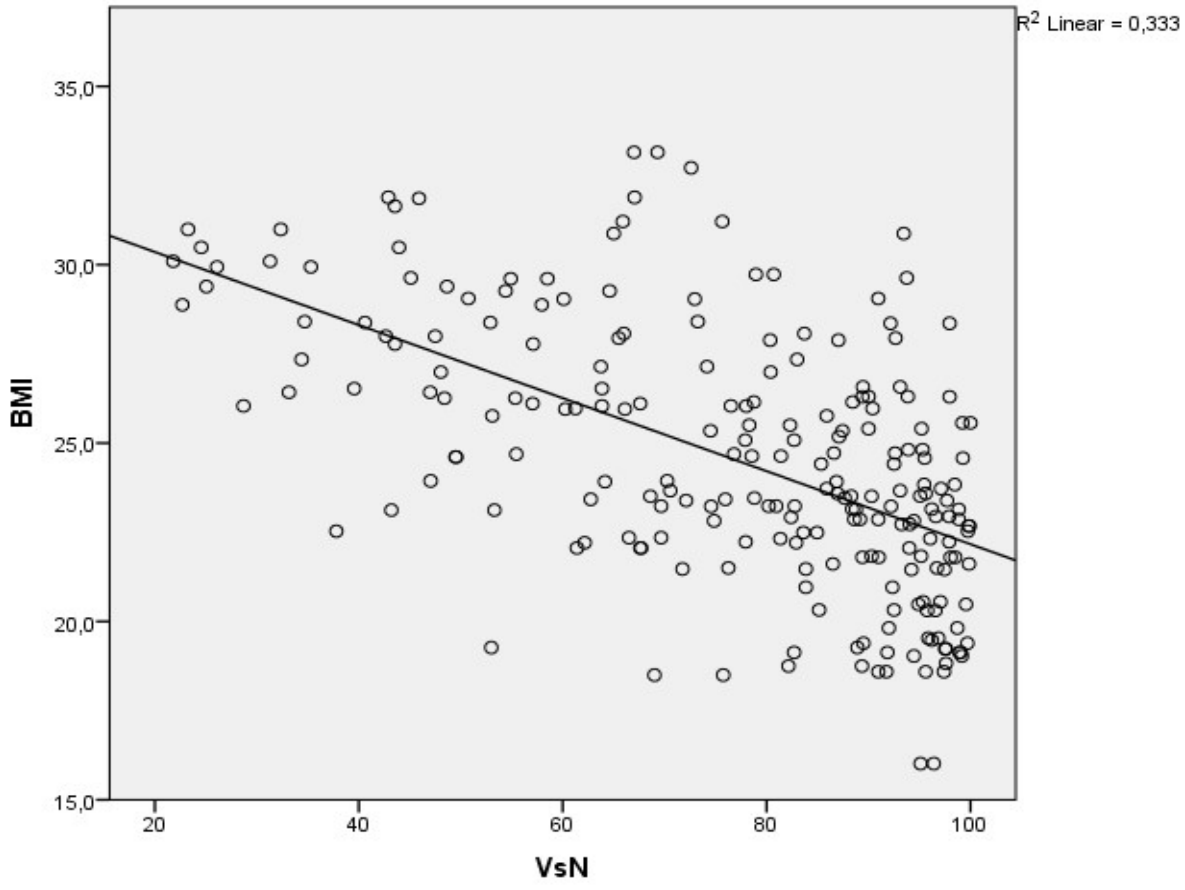


Abb. 18: Korrelation der VsN-Werte (%) zum BMI

4.5.7 Zusammenhang von VsN und Haut-Leberkapsel-Abstand

Der Abstand zwischen Leberkapsel und Haut korrelierte signifikant. Dabei war ein negativer, mittelstarker Zusammenhang nach Pearson darstellbar (r=-0,596; p<0,01). Mit zunehmendem Haut-Leberkapsel-Abstand sinkt also der durchschnittlich ermittelte VsN-Wert.

Korrelationen			
		VsN	Haut-Leberkapsel-Abstand
VsN	Korrelation nach Pearson	1	-,596**
	Signifikanz (2-seitig)		,000
	N	223	223
Haut-Leberkapsel-Abstand	Korrelation nach Pearson	-,596**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,000	
	N	223	223
**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.			

Tab.39: Korrelationsanalyse von VsN und Haut-Leberkapsel-Abstand nach Pearson

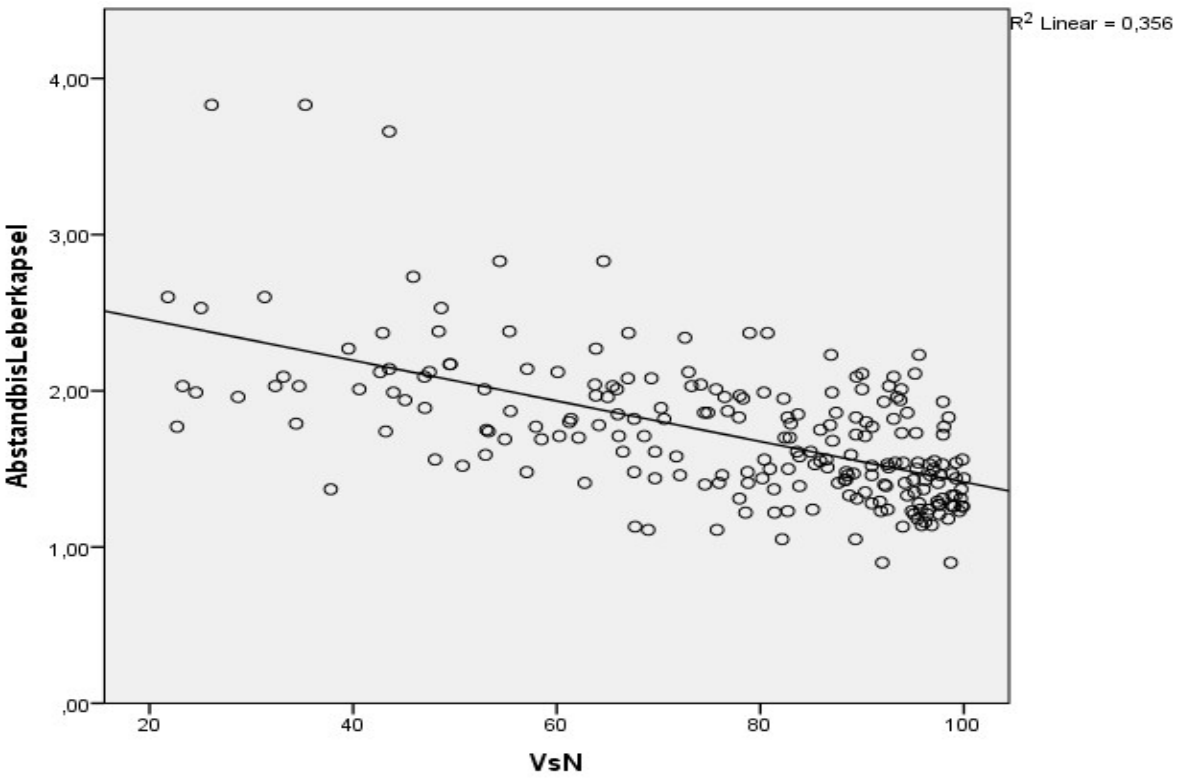


Abb. 19: Korrelation der VsN-Werte (%) zum Haut-Leberkapsel-Abstand

5. Diskussion

Chronische Lebererkrankungen sind in der Bevölkerung weit verbreitet und führen unabhängig von ihrer Ätiologie zu einer zunehmenden Schädigung des Lebergewebes. So zählt die bei fortschreitendem Verlauf entstehende Zirrhose mit einer Inzidenz von 250/100.000 Einwohner pro Jahr zu den häufigen Erkrankungen in der deutschen Bevölkerung und hat insbesondere seit den 1980er Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen.[25,43] Es besteht eine erhöhte Mortalität, wobei hier die rezidivierende hydropische Dekompensation mit Aszitesbildung, das hepatorenale Syndrom, die hepatische Enzephalopathie, Ösophagusvarizenblutungen, das akut auf chronische Leberversagen (acute-on-chronic liver failure, ACLF) sowie Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms die wesentlichen Komplikationen darstellen.[43]

Im Rahmen der Diagnostik chronischer Lebererkrankungen ist das Ausmaß der Leberschädigung sowohl hinsichtlich der Diagnosestellung als auch zur Einschätzung der Prognose und zur Planung des therapeutischen Managements daher von hohem klinischem Interesse. Als Goldstandard in der Diagnostik chronischer Lebererkrankungen zählt die Leberbiopsie, wobei anhand der gewonnenen Gewebeprobe eine Beurteilung sowohl der Genese als auch des Fibrosestadiums möglich ist. Diese geht jedoch als invasives Verfahren mit relevanten Risiken für den Patienten einher und bedarf daher einer strengen Indikationsstellung. Nicht-invasive Verfahren wie die Lebersonographie oder Dopplerverfahren und auch Labortests verfügen nur über eine limitierte Aussagekraft und können chronische Lebererkrankungen in der Regel nur in späten Stadien, wenn es bereits zu einer Leberzirrhose mit entsprechenden morphologischen und hämodynamischen Veränderungen gekommen ist, detektieren.

Daher ist es notwendig, nichtinvasive Verfahren zu entwickeln, die eine frühzeitige Diagnostik chronischer Lebererkrankungen ermöglichen. In diesem Sinne haben in den vergangenen Jahren Ultraschallelastographie-Verfahren zunehmend an Bedeutung gewonnen, um nicht-invasiv chronische Leberschäden zu detektieren und zu graduieren. Die transiente Elastographie mittels FibroScan war hierbei die erste verfügbare Elastographie-Methode und stellt somit aktuell das am besten untersuchte und am weitesten verbreitete Verfahren dar. Nach und nach haben alle namhaften Ultraschallanbieter Elastographie-Methoden in ihre Geräte integriert. Jedoch ist eine Übertragung der jeweiligen Normwerte zwischen den verschiedenen Methoden nicht ohne weiteres möglich. Deshalb bedarf es jeweils einer Validierung der einzelnen Elastographie-Verfahren.[21,47]

2015 stellte Hitachi Medical Systems das Shear Wave Measurement erstmals bei der Radiological Society of North America in Chicago vor.[28] Seit 2016 ist das SWM auch auf dem deutschen Markt verfügbar. Das Shear Wave Measurement von Hitachi Medical Systems zählt ebenfalls zu den Scherwellen-basierten Elastographie-Methoden und ermöglicht es, die

Steifigkeit der Leber (Liver Stiffness) im Rahmen einer regulären Ultraschalluntersuchung nichtinvasiv zu bestimmen.
Da bislang keine Normwerte vorliegen und eine Validierung der Methode bisher ausstand, sollte die Untersuchungsmethode im Rahmen dieser Studie validiert und anhand eines gesunden Kollektivs Normwerte generiert werden.

5.1 Beurteilung des Normwertkollektivs

Das SWM liefert als Zielparameter die Lebersteifigkeit, auch als Liver Stiffness bezeichnet, welche in kPa angegeben wird. Der Normbereich der Lebersteifigkeit beim Lebergesunden liegt in der hier durchgeführten Studie in einem Bereich von 2,9 bis 5,1 kPa. Bei allen gesunden Probanden lag die Lebersteifigkeit unter 7,6 kPa. Hier zeigt sich eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Dietrich CF et al., welche bei gesunden Probanden eine maximale Lebersteifigkeit von 7,1 kPa mittels SWM ermittelten.[12]

Weiterhin untersuchten wir probandenspezifische Faktoren auf ihren Einfluss auf das Messergebnis. So wurden das untersuchte Kollektiv jeweils nach Geschlecht, Alter und BMI eingeteilt und die Ergebnisse ausgewertet.
In unserem gesunden Kollektiv zeigten sich Geschlechtsunterschiede bei den bestimmten Normwerten. Dabei lagen die Messwerte für die Lebersteifigkeit bei den Männern signifikant höher als bei den untersuchten Frauen. Derselbe Effekt wurde auch in Studien zur transienten Elastographie beobachtet und kontrovers diskutiert.[52,33,8,34] Möglicherweise ist die niedrigere Lebersteifigkeit bei Frauen durch einen fibrosehemmenden Effekt von Östrogen zu erklären.[72]
Letztlich war die klinische Relevanz der hier dargestellten Geschlechtsunterschiede im Rahmen der Studie nicht eindeutig zu klären. Es sollte daher weiter untersucht werden, ob die Festlegung geschlechtsspezifischer Normwerte sinnvoll ist.
Ebenso konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Messergebnis nachgewiesen werden. Dabei ging ein fortschreitendes Probandenalter mit höheren Messwerten für die Lebersteifigkeit einher. Da generell altersbedingte zelluläre und physiologische Veränderungen der Leber auftreten, wie beispielsweise eine Abnahme der Hepatozytenzahl mit konsekutiver Zellhypertrophie, erscheint auch eine damit einhergehende Zunahme der Lebersteifigkeit nachvollziehbar.[39]
Zwischen BMI und Lebersteifigkeit war kein signifikanter Zusammenhang zu beobachten.

5.2 Reproduzierbarkeit der Methode

Eine gute Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit der Messwerte zählt zu den grundlegenden Anforderungen an eine Untersuchungsmethode. Daher wurde im Rahmen der Studie die

Zuverlässigkeit des SWM überprüft. Dabei betrachteten wir sowohl die Reproduzierbarkeit von Messungen innerhalb eines bestimmten Zeitraums durch denselben Untersucher (Intraobserver-Variabilität) als auch die Übereinstimmung bei Messungen durch zwei unterschiedliche Untersucher (Interobserver-Variabilität).

Für die Intraobserver-Variabilität ist bei einem errechneten ICC von 0,823 (82%) ist von einer sehr guten Übereinstimmung zwischen den miteinander in Vergleich stehenden Untersuchungen auszugehen. Damit weist die Methode eine gute Reproduzierbarkeit auf. Der Interklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) wurde für die Interobserver-Variabilität mit 0,951 (95%) bestimmt, sodass hier ebenfalls eine sehr gute Reproduzierbarkeit anzunehmen ist.

Für die transiente Elastographie wurde bereits in diversen Studien eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Methode belegt. So zeigten Fraquelli et al.[16] in ihrer Studie eine exzellente Interobserver-Übereinstimmung (ICC 0,98) sowie eine ebenfalls sehr gute Intraobserver-Übereinstimmung (ICC 0,98). Unsere Untersuchungen zum SWM bestätigten auch für diese Methode eine vergleichbar gute Reproduzierbarkeit.

5.3 Shear Wave Measurement im Vergleich zur transienten Elastographie

Die von Echosens im Jahr 2003 eingeführte transiente Elastographie mittels FibroScan stellte die erste verfügbare Elastographie-Methode dar. In mehreren Studien an gesunden Probanden wurden Normwerte für die Lebersteifigkeit gebildet. Roulot et al.[52] untersuchten in ihrer Studie 429 gesunde, freiwillige Probanden mit dem FibroScan und ermittelten einen Normwertbereich der Lebersteifigkeit von 5,49 ± 1,59 kPa. In einer weiteren Studie von Basnet et al.[63] an einem gesunden Kollektiv von 45 Probanden lag die durchschnittliche Lebersteifigkeit bei 4,24 ± 0,70 kPa. Damit liegen die Normwerte der mittels SWM gemessenen Lebersteifigkeit mit 4,0 ± 1,1 kPa in unserem vergleichbaren Kollektiv etwas niedriger als für die Untersuchung mittels FibroScan. Unsere Beobachtungen bestätigten somit die bereits bestehende Annahme, dass eine Übertragung der Normwerte zwischen den einzelnen Verfahren nicht direkt möglich ist. Eine Validierung der einzelnen Elastographie-Methoden mit Bildung eigener Normwerte ist daher sinnvoll. Dementsprechend besteht weiterhin die Notwendigkeit, das SWM auch an Probanden mit chronischen Lebererkrankungen zu evaluieren, um so Grenzwerte für das Vorliegen einer Fibrose sowie zur Unterscheidung der Fibrosestadien ermitteln zu können.

Unsere Beobachtungen zeigten geschlechterabhängige Unterschiede hinsichtlich der ermittelten Normwerte, wobei die männliche Kohorte eine höhere Lebersteifigkeit aufwies. Vergleichbare Unterschiede konnten auch für die transiente Elastographie festgestellt werden.

So ergab auch die Studie von Roulot et al.[52] eine höhere Lebersteifigkeit in der Gruppe der Männer im Vergleich zu den untersuchten Frauen (Männer 5,81± 1,54 vs. Frauen 5,23 ± 1,59 kPa; p=0,0002). Die gleiche Beobachtung wurde ebenso durch die Studie von Kim et al.[33] (Männer 5,2 ± 1,2 vs. Frauen 4,8 ± 1,1 kPa; p<0,001) und durch die Studie von Corpechot et al.[8] (Männer 5,2 ± 0,7 vs. Frauen 4,5 ± 1,0; p<0,01) bestätigt. Die Untersuchungen von Kim et al.[34] detektierten keinen signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschied der Lebersteifigkeit (Männer 4,6 ± 0,6 kPa vs. Frauen 4,5 ± 0,5 kPa; p=0,636).

Für die transiente Elastographie untersuchte die Studie von Sirili et al.[60] den altersabhängigen Einfluss auf die Lebersteifigkeit bei 152 Probanden. Dabei war, anders als bei unseren Auswertungen zum SWM, kein Unterschied zwischen den Altersgruppen detektierbar. Ebenso zeigten die Auswertungen von Basnet et al.[3] eine positive Korrelation von Alter und Lebersteifigkeit, jedoch ohne Signifikanz (p=0,164).

Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen zum SWM ergaben die Beobachtungen von Roulot et al.[52] höhere Werte für die Lebersteifigkeit für die transiente Elastographie bei einem BMI >30,0 kg/m^2 (6,26 ± 1,89 vs. 5,37 ± 1,51 kPa; p=0,0003). Ein möglicher Erklärungsansatz für diese unterschiedlichen Ergebnisse liegt in der Generierung der Scherwellen bei den beiden Verfahren. Beim SWM werden die Scherwellen gemäß dem ARFI-Prinzip durch die Ausdehnung energiereicher Strahlung lokal im Lebergewebe generiert. Dagegen entstehen die Scherwellen beim FibroScan ausgelöst durch einen mechanischen Vibrationsgenerator an der Körperoberfläche. Dadurch ist eine Beeinträchtigung der transienten Elastographie durch äußere Faktoren wie subkutanes Fettgewebe denkbar.[59,15]

5.4 Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Methode

Um die Messergebnisse besser einschätzen zu können, sollte untersucht werden, ob bestimmte Faktoren zu identifizieren sind, die Einfluss auf die Streuung der Messwerte besitzen.

Es konnte ein positiver Zusammenhang des Lebensalters zum Variationskoeffizienten belegt werden, wobei mit steigendem Alter eine zunehmende Streuung der Messwerte einher ging. Möglicherweise ist der Effekt dadurch zu erklären, dass das SWM eine gute Mitarbeit der untersuchten Probanden voraussetzt. Wichtig ist hierfür insbesondere, dass der Proband das Atemkommando exakt befolgt und während der Messung die Atmung in Atemmittellage pausiert, was möglicherweise für ältere Patienten schwieriger umzusetzen ist.

Sowohl für den BMI als auch für den Abstand zwischen Haut und Leberkapsel konnte ebenfalls ein Einfluss auf die Variabilität und damit der Genauigkeit der Messung festgestellt werden. Ein höherer BMI korrelierte signifikant mit einem höheren Variationskoeffizienten. Beim Haut-

Leberkapsel-Abstand ging ein größerer Abstand mit einer stärkeren Streuung der Messwerte einher. Beide Effekte sind am ehesten durch eine erschwerte Anlotung bedingt.

Üblicherweise besteht bei allen Punkt-Scherwellen-Elastographie-Verfahren eine Messung aus wiederholten „push-track"-Sequenzen, wobei der Median dieser Einzelwerte als Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit Vs (m/s) angegeben wird. Anhand dieses Medians allein ist es jedoch schwer einzuschätzen, ob der Messwert tatsächlich aussagekräftig für das untersuchte Gewebe ist oder durch Messfehler beeinträchtigt wird. Daher hat Hitachi Medical Systems für das Shear Wave Measurement den zusätzlichen Parameter VsN entwickelt, welcher die Genauigkeit der Ergebnisse im Vergleich zu anderen Scherwellen-Elastographie-Methoden maßgeblich erhöhen soll.[26] Der VsN, auch als Effizienzrate des SWM bezeichnet, ist definiert als das Verhältnis von gültigen Vs-Werten zu der Gesamtzahl als Vs-Werten und wird in Prozent angegeben.[27,61]
Yada et al.[70] beobachteten in ihren Untersuchungen zum SWM im Vergleich zu drei anderen Methoden eine insgesamt gute Übereinstimmung der Vs-Werte zwischen den unterschiedlichen Verfahren. Jedoch reduzierte sich diese Übereinstimmung maßgeblich, wenn der mittels SWM ermittelte VsN unter 60% sank. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Yada et al.[71], wobei hier der Cut-off bei einem VsN unter 50% lag. Resultierend aus diesen Beobachtungen wird bei einem VsN über 60% die Lebersteifigkeit des vorliegenden Gewebes zuverlässig bestimmt.[70,71]

In unseren Untersuchungen zum SWM wurde bei einem Fünftel der Untersuchungen keine zuverlässige Effizienzrate über 60% erreicht.
Der BMI korrelierte hier mit dem VsN-Wert, wobei ein hoher BMI zu einer Reduktion der Effizienzrate führte. Genauso zeigte sich bei einem großen Abstand zwischen Haut und Leberkapsel ein negativer Einfluss auf die Effizienzrate. Diese Resultate stimmen mit den Beobachtungen von Yada et al.[70] überein, welche ebenfalls eine niedrigere VsN-Rate bei einem Haut-Leberkapsel-Abstand über 2 cm feststellten.[70] Eine Korrelation von Bauchumfang, Haut-Leberkapsel-Abstand sowie BMI zur Effizienzrate VsN wurde ebenfalls durch Yada et al.[71] bestätigt. Es zeigt sich damit, dass durch die erschwerten Untersuchungsbedingungen auch die Genauigkeit der Ergebnisse beeinträchtigt wird. Zusätzlich wurde auch ein Zusammenhang von Patientenalter und VsN nachgewiesen. Dabei führt wahrscheinlich die mit zunehmendem Alter eingeschränkte Compliance zu einer reduzierten Zuverlässigkeit der Messungen.

5.5 Limitationen der vorliegenden Arbeit und Ausblick

Die vorliegende Studie belegt, dass mittels SWM eine quantitative Beurteilung der Lebersteifigkeit möglich ist. Normwerte für die Lebersteifigkeit konnten für ein gesundes Kollektiv ermittelt werden. Im Vergleich zur transienten Elastographie sahen wir beim SWM niedrigere Normwerte für die Lebersteifigkeit. Jedoch besteht hier nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da zwar darauf geachtet wurde, ähnlich konzipierte Patientenkollektive zu vergleichen, jedoch ein Patient nie mit beiden Untersuchungsverfahren im direkten Vergleich untersucht wurde. Erwartungsgemäß ist eine Übertragung von Normwerten zwischen den verschiedenen Untersuchungsverfahren nicht möglich.

Die transiente Elastographie mittels FibroScan ist bereits seit vielen Jahren verfügbar, sodass bereits über einen langen Zeitraum hinweg Erfahrungen mit der Technik gesammelt werden konnten. Wie bereits in zahlreichen Studien belegt wurde, ist eine quantitative Beurteilung von Fibrose und Zirrhose mit Abschätzung des Fibrosestadiums möglich. Hinsichtlich der Einteilung in die einzelnen Fibrosestadien ist die Berücksichtigung der Ätiologie der Leberschädigung und damit entsprechender Grenzwerte notwendig.[54,69,17,65,13] Dies ist ein wesentlicher Vorteil der FibroScan-Diagnostik, denn im Gegensatz dazu fehlen für das SWM bislang solche Erfahrungswerte. Somit ist die Frage nach Normwerten für das SWM bei bestehender Lebererkrankung weiterhin ungeklärt. Es besteht die Notwendigkeit, SWM auch bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu evaluieren, um so Grenzwerte für das Vorliegen einer Fibrose sowie zur Unterscheidung der Fibrosestadien ermitteln zu können.

SWM bietet als nichtinvasives Diagnostikum eine einfache Handhabung, schnelle Durchführbarkeit und gute Reproduzierbarkeit. Aufgrund der Integration in eine konventionelle Ultraschallplattform ist die Messung leicht in den regulären Untersuchungsablauf zu integrieren. Außerdem bietet die Kombination aus Elastographie und B-Bild-Sonographie beim SWM eine Visualisierung der untersuchten Leberregion, sodass der Untersucher ein repräsentatives Leberareal auswählen kann. Damit eignet sich SWM einerseits zur Primärdiagnostik bei Verdacht auf eine Lebererkrankung und kann der Indikationsstellung zur Leberbiopsie dienen, andererseits kann SWM im Rahmen des Follow-up bei bekannter chronischer Lebererkrankung eingesetzt werden. Allerdings wird die Leberbiopsie bei ungeklärter Genese einer Lebererkrankung weiterhin unverzichtbar bleiben und bei speziellen Fragestellungen nicht durch eine nicht-invasive Methode ersetzbar sein.

6. Literaturverzeichnis

1 Babu AS, Wells ML et al.: Elastography in chronic liver disease: Modalities, techniques, limitations, and future directions. Radiographics, 2016; 36(7), 1987-2006. Doi: 10.1148/rg.2016160042

2 Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. Ultraschall in Med 2013; 34: 169– 184. doi: 10.1055/s-0033-1335205

3 Basnet BK, Kc S, Sharma D, Shrestha D. Transient Elastographic Values of Healthy Volunteers in a Tertiary care Hospital. JNMA J Nepal Med Assoc. 2014;52(193):661-667.

4 Bundesgesundheitsbericht für Deutschland. Chronische Leberkrankheit und –zirrhose, Kapitel 5.22. http://www.gbe-bund.de. 1998.

5 Bundesgesundheitsbericht für Deutschland. Sterbefälle, Sterbeziffern (ab 1998). http://www.gbe-bund.de. 2017

6 Castera L, Forns X, Alberti A: Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. Journal of hepatology. 2008; 48: 835-47

7 Cornberg M et al.: Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. Z Gastroenterol 2011; 49: 871–930. doi:10.1055/ s-0031-127346

8 Corpechot C, El Naggar A, Poupon R. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex?. Hepatology. 2006;44(2):513-514. doi:10.1002/hep.21306

9 Cosgrove D et al.: EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications. Ultraschall in Med 2013; 34: 238–253. doi: 10.1055/s-0033-1335375

10 Dancygier H.: Die nichtalkoholische Steatohepatitis. Dt Ärztebl 2001; 98: A 2511-2516 [Heft 29]

11 Dietrich CF (Hrsg.): Ultraschall-Kurs: Organbezogene Darstellung von Grund-, Aufbau- und Abschlusskurs Nach den Richtlinien von KBV, DEGUM, ÖGUM und SGUM. Deutscher Ärzte-Verlag. ISBN: 978-3-7691-0615-2

12 Dietrich CF, Dong Y: Shear wave elastography with a new reliability indicator. Journal of Ultrasonography 2016; 16: 281-287. Doi: 10.15557/JoU.2016.0028

13 EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. Journal of Hepatology, Volume 63, Issue 1, 237 – 264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006

14 Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. World J Gastroenterol. 2014;20(23):7260–7276. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7260

15 Ferraioli G et al.: WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. Ultrasound Med Biol. 2015 May;41(5):1161-79. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007
16 Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. Gut. 2007;56(7):968–973. doi:10.1136/gut.2006.111302
17 Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S et al.: Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterology 2008;134:960–74. doi:10.1053/j.gastro.2008.01.034
18 Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al.: Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. Journal of viral hepatitis. 2012; 19: e212-9
19 Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, Dietrich C.F, Vermehren J, Zeuzem S, Sarrazin C.: Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. Radiol. 2009; 252: 595–604
20 Garra BS. Elastography: history, principles, and technique comparison. Abdominal Imaging. 2015; 40(4):680–97. DOI: 10.1007/s00261-014-0305-8
21 Gennisson JL et al.: Ultrasound elastography: principles and techniques. Diagnostic and interventional imaging. 2013; 94: 487-95.
22 Green RM et al.: AGA technical review on the evalutation of liver chemistry tests. Gastroenterology 2002; 123: 1367-1384. doi:10.1053/gast.2002.36061
23 Hahn: Checkliste Innere Medizin. 8. Auflage. Thieme 2018, ISBN: 9783132411579
24 Harten U: Physik für Mediziner. 15. Auflage. Springer-Verlag, 2017. ISBN: 978-3662544464
25 Herold et al.: Innere Medizin, 2015. ISBN: 978-3-9814660-4-1
26 Hitachi Medical Systems: www.hitchachi-medical-systems.de
27 Hitachi Medical Systems: www.hitachi-medical-systems.de/produkte-und-dienstleistungen/ultraschall/technologien/elastografie/shear-wave-measurement-swm/technologie.html
28 http://www.hitachi.com/businesses/healthcare/news/ham/pdf/news151126_eng.pdf
29 Hofer et al.: FKDS-Trainer: Ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die farbkodierte Duplexsonographie und Echokardiographie. Didamed-Verlag, 2009. ISBN: 978-393810340X
30 Hofer: Sono Grundkurs. Ein Arbeitsbuch für den Einstieg. 8. Auflage. Thieme, 2015. ISBN: 978-3-13-102918-8

31 ILMES Internet-Lexikon der Methoden der empirischen Sozialforschung. wlm.userweb.mwn.de/ilmes

32 Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. J Clin Invest. 2007;117(3):539–548. doi:10.1172/JCI30542

33 Kim BK, Kim SU, Choi GH, et al. "Normal" liver stiffness values differ between men and women: a prospective study for healthy living liver and kidney donors in a native Korean population. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(4):781-788. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06962.x

34 Kim SU, Choi GH, Han WK, et al. What are 'true normal' liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. Liver Int. 2010;30(2):268-274. doi:10.1111/j.1478-3231.2009.02172.x

35 Krupski G et al.: Die transjuguläre Leberbiopsie: Trucut- oder Aspirationsbiopsie mit modifizierter Ross-Nadel? Fortschr Röntgenstr 2003; 175(2): 258-261. doi:10.1055/s-2003-37241

36 Lohse AW.: Rolls Royce for everybody? Diagnosing liver disease by mini-laparoscopy. J Hepatol 2011; 54: 584–5. 3. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.033

37 Lorenzen J et al.: Elastographie: Quantitative Bildgebung der elastischen Gewebeeigenschaften. Fortschr R9ntgenstr 2003; 175: 623–630

38 Lutz H: Ultraschallfibel Innere Medizin. 3. Auflage. Springer-Verlag, 2007. ISBN: 978-3540293200

39 Mayet WJ. Lebererkrankungen im Alter. Aktuelle Ernährungsmed 2012; 37: 232-234. Doi: 10.1055/s-0032-1305147

40 Menghini G: One-second biopsy of the liver – problems of its clinical application. N Engl J Med. 1970; 283(11): 582-5

41 Merle U et al.: Hämochromatose und Morbus Wilson. Der Gastroenterologe, Springer Medizin Verlag, Ausgabe 01/2010. doi: 10.1007/s11377-009-0343-x

42 Messmann: Klinische Gastroenterologie. Thieme 2011, ISBN 978-3-131-47251-9

43 Niederau C.: Epidemiolgie der Leberzirrhose. Hepatitis&more, 01/2011.

44 Nightingale K.: Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a Review. Curr Med Imaging Rev. 2011;7(4):328–339. doi:10.2174/157340511798038657

45 Ozturk et al.: Principles of Ultrasound Elastography. Abdom Radiol (NY) . 2018 April ; 43(4): 773–785. doi:10.1007/s00261-018-1475-6.

46 Piscaglia F, Donati G, Serra C et al.: Value of splanchnic Doppler ultrasound in the diagnosis of portal hypertension. Ultrasound Med Biol 2001; 27: 893–899

47 Piscaglia F et al. Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage. Ultraschall in Med 2016; 37: 1-5

48 Poethko-Müller et al.: Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). In: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. Band 56, Nummer 5-6, 2013, doi:10.1007/s00103-013-1673-x, S. 707-15

49 Potthof A, Rifai K. Update – nicht-invasive Fibrose-Bestimmung. Hepatitis&more, 01/2012.

50 Regev A, Berho M, Jeffers LJ et al.: Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2614-2618. doi: 10.1016/S0002-9270(02)04396-4

51 Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD: Liver biopsy. Hepatology 2009; 49: 1017–44.

52 Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. J Hepatol. 2008;48(4):606-613. doi: 10.1016/j.jhep.2007.11.020

53 Rousselet,M.C. et al.: Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. Hepatology 41, 2005, 257-264

54 Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM et al.: Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol 2003; 29: 1705–1713

55 Sarrazin C et al.: S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion. Z Gastroenterol 2018; 56: 756–838. doi: 10.1055/a-0599-132

56 Schmidt G, Görg C: Kursbuch Ultraschall: Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. Thieme, 2015. ISBN: 978-3131191069

57 Seeff LB, Everson GT, Morgan TR et al.: Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8: 877–883

58 Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al.: WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. Ultrasound in medicine & biology. 2015; 41: 1126-47.

59 Sigrist R et al.: Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. Theranostics. 2017; 7(5): 1303-1329. doi: 10.7150/thno.18650

60 Sirli R, Sporea I, Tudora A, Deleanu A, Popescu A. Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness?. J Gastrointestin Liver Dis. 2009;18(1):57-60.

61 Sonoyama T, Nurayama N, Inoue N: Development of shear wave measurement with a reliability indicator. Medix 2015; 63: 40-44

62 Sporea I, Bota S, Gradinaur-Tascau O et al.: Comparative study between two point Shear Wave Elastographic techniques: Acustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography and ElastPQ. Med Ultrason 2014; 16: 309-314

63 Statistisches Bundesamt: Todesursachen in Deutschland 2017. https://www.destatis.de.

64 Strassburg CP et al.: S2k-Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. Z Gastroenterol 2017; 55: 1135-1226. doi: 10.1055/s-0043-120199

65 Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ et al.: Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5: 1214–20

66 Tannapfel A, Dienes HP, Lohse AW: The indications for liver biopsy. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(27–28): 477–83. doi: 10.3238/arztebl.2012.0477

67 Webster et al.: Hepatitis C. In: Lancet. Band 9973, Nummer 385, 2015. doi:10.1016/S0140-6736(14)62401-6

68 Wiegand J, Berg T: The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis—part 1 of a series on liver cirrhosis. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(6): 85–91. doi:10.3238/arztebl.2013.0085

69 Wong GL. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). Gastroenterol Rep (Oxf). 2013;1(1):19–26. doi:10.1093/gastro/got007

70 Yada N, Kudo M: Non-invasive Diagnosis of Liver Clinical Condition by Real-time Tissure Elastography and Shear Wave Measurement: Get More Accessible by One Probe. Medix 2015; 63: 13-17

71 Yada N, Sakurai T, Minami T, et al. A Newly Developed Shear Wave Elastography Modality: With a Unique Reliability Index. Oncology. 2015;89 Suppl 2:53-59. doi:10.1159/000440632

72 Yasuda M, Shimizu I, Shiba M, Ito S. Suppressive effects of estradiol on dimethyl-nitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats. Hepatology 1999; 29: 719-727

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Generierung der Scherwelle Technologie (hitachi-medical-systems.de)

Abb. 2: Berechnung des Elastizitätsmoduls

Abb. 3: Lagerung des Patienten und Schallkopfposition

Abb. 4: Übersicht über die Parameter des SWM Technologie (hitachi-medical-systems.de)

Abb. 5: Ablehnungsbedingungen für Vs Technologie (hitachi-medical-systems.de)

Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der durchschnittlichen Lebersteifigkeit im Normwertkollektiv

Abb. 7: Verteilung der Lebersteifigkeit in Geschlechtergruppen

Abb. 8: Korrelation der Lebersteifigkeit zum Alter der Probanden

Abb. 9: Verteilung der Lebersteifigkeit in den Altersgruppen

Abb. 10: Korrelation von Lebersteifigkeit und BMI

Abb. 11: Verteilung der Lebersteifigkeit in den BMI-Gruppen

Abb. 12: Differenz der Lebersteifigkeit (in kPa) bei definiertem Zeitabstand zwischen den Untersuchungen

Abb. 13: Differenz der Lebersteifigkeit (in kPa) bei Untersuchung durch zwei Untersucher

Abb. 14: Darstellung der nicht-normalverteilten Werte des Variationskoeffizienten mittels Q-Q-Diagramm

Abb. 15: Häufigkeit der erreichten VsN > 60% bei insgesamt 20 Einzelmessungen

Abb. 16: Korrelation der VsN-Werte mit dem Variationskoeffizienten der Lebersteifigkeit

Abb. 17: Korrelation der VsN-Werte (%) zum Lebensalter

Abb. 18: Korrelation der VsN-Werte (%) zum BMI

Abb. 19: Korrelation der VsN-Werte (%) zum Haut-Leberkapsel-Abstand

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Patientencharakteristika im Normwertkollektiv
Tab. 2: Normwerte für die Lebersteifigkeit in einem Kollektiv gesunder Probanden
Tab. 3: Normwerte für die Lebersteifigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht
Tab. 4: Nachweis eines signifikanten Geschlechtsunterschieds der Lebersteifigkeit mittels t-Test
Tab. 5: Korrelationsanalyse von Lebersteifigkeit und Probandenalter nach Pearson
Tab. 6: Normwerte für die Lebersteifigkeit in den einzelnen Altersgruppen
Tab. 7: Levene-Test zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen der Lebersteifigkeit zwischen den Altersgruppen
Tab. 8: Einfaktorielle ANOVA zum Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen
Tab. 9: Scheffé-Prozedur zum Test auf signifikante Unterschiede zwischen den 6 #Altersgruppen
Tab. 10: Bonferroni-Test zum Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen
Tab. 11: Test der Zwischensubjekteffekte zwischen den einzelnen Altersgruppen
Tab. 12: Korrelationsanalyse von Lebersteifigkeit und BMI nach Pearson
Tab. 13: Normwerte für die Lebersteifigkeit in den einzelnen BMI-Gruppen
Tab. 14: Patientencharakteristika im Kollektiv zur Untersuchung der Intraobserver-Variabilität
Tab. 15: Auswertung der Intraobserver-Variabilität mittels ICC
Tab. 16: Differenz der Lebersteifigkeit bei Messungen in definierten Zeitabständen
Tab. 17: Patientencharakteristika im Kollektiv zur Untersuchung der Interobserver-Variabilität
Tab. 18: Durchschnittliche Lebersteifigkeit bei Messungen durch zwei Untersucher
Tab. 19: Auswertung der Interobserver-Variabilität mittels ICC
Tab. 20: Differenz der Lebersteifigkeit (in kPa) bei Messungen durch zwei Untersucher
Tab. 21: Testung auf Normalverteilung des Variationskoeffizienten mit negativem Resultat
Tab. 22: Variationskoeffizient der Lebersteifigkeit bei 20 Einzelmessungen
Tab. 23: Abhängigkeit des Variationskoeffizienten vom Geschlecht
Tab. 24: Mann-Withney-U-Test zur Überprüfung signifikanter Unterschiede der Variabilität zwischen den Geschlechtern
Tab. 25: Abhängigkeit des Variationskoeffizienten vom Alter
Tab. 26: Rangverteilung in den Altersgruppen
Tab. 27 Kruskal-Wallis-Test zur Überprüfung signifikanter Unterschiede der Variabilität zwischen den Altersgruppen

Tab. 28: post hoc-Test zur Überprüfung signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen
Tab. 29: Korrelationsanalyse von Alter und Variationskoeffizient nach Pearson
Tab. 30: Abhängigkeit des Variationskoeffizienten vom BMI
Tab. 31: Rangverteilung der BMI-Gruppen
Tab. 32: Kruskal-Wallis-Test zur Überprüfung signifikanter Unterschiede der Variabilität zwischen den BMI-Gruppen
Tab. 33: post hoc-Test zur Überprüfung signifikanter Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen
Tab. 34: Korrelationsanalyse von BMI und Variationskoeffizient nach Pearson
Tab. 35: Abhängigkeit des Variationskoeffizienten vom Haut-Leberkapsel-Abstand
Tab.36: Korrelationsanalyse von VsN und Variationskoeffizient nach Pearson
Tab.37: Korrelationsanalyse von VsN und Alter nach Pearson
Tab. 38: Korrelationsanalyse von VsN und BMI nach Pearson
Tab.39: Korrelationsanalyse von VsN und Haut-Leberkapsel-Abstand nach Pearson

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung meiner Promotionsarbeit unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Peter Schiedermaier, für die Betreuung dieser Arbeit und den stets hilfreichen wissenschaftlichen und persönlichen Diskurs. Danke außerdem für die Ermutigung und die geschaffene Möglichkeit, das Thema im Rahmen wissenschaftlicher Veranstaltungen zu präsentieren.

Ebenso danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Frank Lammert, der die Promotionsarbeit als Zweitkorrektor begleitete. Ich bedanke mich für die damit verbundene mühevolle Arbeit des Korrekturlesens, wichtige wissenschaftliche Impulse sowie die stets freundliche Unterstützung.

Auch danke ich Frau Anja Pless und Frau Gabriele Kutscher für die organisatorische Unterstützung sowie Frau Gabriele Schiedermaier für die technische Einführung.

Für die Beratung bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Herrn Jakob Schöpe.

Darüber hinaus gilt mein herzlicher Dank allen Probandinnen und Probanden, ohne deren freiwillige Mitwirkung diese Arbeit niemals möglich gewesen wäre.

Meinen Eltern, Thomas und Andrea Kiefer, möchte ich von Herzen für die immerwährende liebevolle und vielseitige Unterstützung während des Verfassens dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums danken. Meinem Ehemann, Marcel Kiefer, danke ich von ganzem Herzen für seine uneingeschränkte Unterstützung, seine Liebe und Motivation.

10. Lebenslauf

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