

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
des Universitätsklinikums Halle/Saale
(Direktor: Prof. Dr. med. Rolf Peter Spielmann)

**Lebergewebecharakterisierung mittels
Acoustic Radiation Force Impulse-Elastographie und Zone Speed Index
im Kindes- und Jugendalter**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin – Luther – Universität – Halle/Wittenberg

von Martin Rönsch
geboren am 09.03.1989 in Halle/Saale

Gutachter:

Prof. Dr. med. Rolf Peter Spielmann
PD Dr. med. Roland Haase
Prof. Dr. med. Hans- Joachim Mentzel (Friedrich Schiller Universität Jena)

12.07.2016

08.06.2017

Meinen Schwestern Maria und Luise

Referat

Zielsetzung:

Ziel dieser prospektiven Arbeit war es, die Anwendbarkeit der Acoustic Radiation Force Impulse- und des Zone Speed Index an Kindern und Jugendlichen zu vergleichen, Einflussgrößen auf beide Messverfahren zu bestimmen sowie Empfehlungen für einen standardisierten Untersuchungszugang zu entwickeln.

Methoden:

Es wurden 109 lebergesunde Kinder und 39 Kinder mit Leberpathologien untersucht. Die Quantifizierung der Leberfestigkeit erfolgte mittels ARFI (Siemens Acuson S2000) und ZSI (Zonare Z.One ultra) an drei Messorten (mittlere Axillarlinie, Medioclavicularlinie, linker Leberlappen) sowohl in Längs- als auch in Querrichtung unter standardisierten Bedingungen. Es wurden BMI, Alter, Geschlecht und portalvenöse Flussgeschwindigkeit als mögliche Einflussfaktoren bestimmt.

Ergebnisse:

Messungen in der Axillarlinie in interkostaler Orientierung zeigten für beide Verfahren die geringste Wertevariabilität für lebergesunde Probanden (Mittelwert ARFI=1,21 m/s, SD 0,15 m/s; Mittelwert ZSI 30 m/s; SD 20,9 m/s). Der BMI hat einen relevanten Einfluss auf ZSI-Messungen. ARFI-Messungen in der Axillarlinie werden durch keinen der untersuchten Faktoren beeinflusst. Kinder mit einer Mukoviszidose und anderen fibrosierenden Lebererkrankungen wiesen erhöhte ARFI-Werte auf. Eine Steatose war mit verringerten ZSI-Messwerten assoziiert, bei nicht signifikant veränderten ARFI-Messungen. Insgesamt bestand nur eine schwache Korrelation zwischen ARFI- und ZSI-Messwerten (Spearman-Rho = 0,247, p=0,004).

Schlussfolgerungen:

ARFI und ZSI sind zwei unterschiedliche Quantifizierungsverfahren, welche zur Lebergewebecharakterisierung unterschiedlich geeignet sind. ZSI scheint Vorteile in der Quantifizierung des Leberfettgehaltes zu haben. Als hinderlich erwies sich die geringe Messwertskalierung des ZSI-Verfahrens, hier sind Anpassungen des Messalgorithmuses notwendig, um Veränderungen besser abbilden zu können.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Ultraschallbasierte Lebergewebsquantifizierung	1
1.2. Acoustic Radiation Force Impuls Imaging.....	5
1.2.1. Physikalische Grundlagen	5
1.2.2. Technische Umsetzung	7
1.2.3. Klinische Anwendung.....	8
1.3. Gewebequantifizierung mittels Schallgeschwindigkeit.....	10
2. Zielstellung der Studie	13
3. Material und Methoden	14
3.1. Patientenkollektiv	14
3.2. Verwendete Geräte.....	15
3.3. Messmethodik.....	15
3.3.1. ARFI-Messungen	16
3.3.2. Messung des portalvenösen Flusses.....	17
3.3.3. ZSI-Messungen.....	18
3.4. Statistische Auswertung.....	19
4. Ergebnisse	20
4.1. Demographie des Patientenkollektives.....	20
4.2. Acoustic Radiation Force Impuls Quantification	22
4.2.1. ARFI bei Lebergesunden	23
4.2.2. ARFI bei Probanden mit Leberpathologie	26
4.3. Zone Speed Index.....	28
4.3.1. ZSI bei Lebergesunden.....	30
4.3.2. ZSI bei Probanden mit Leberpathologien	32
4.4. Zusammenhang zwischen ARFI und ZSI	34
5. Diskussion.....	36
5.1. Studiendesign und Probandenrekrutierung	36
5.2. Ermittelte ARFI-Werte bei lebergesunden Probanden.....	39
5.3. Ermittelte ZSI-Werte bei lebergesunden Probanden	40
5.4. Einfluss demographischer Faktoren und der portalvenösen Flussgeschwindigkeit auf ARFI-Messungen lebergesunder Probanden	41
5.5. Einfluss demographischer Faktoren und der portalvenösen Flussgeschwindigkeit auf ZSI-Messungen lebergesunder Probanden.....	43
5.6. ARFI bei nichtlebergesunden Probanden	43

5.7. ZSI bei nicht lebergesunden Probanden.....	45
5.8. Vergleichbarkeit ARFI und ZSI	46
6. Zusammenfassung und Ausblick	48
7. Literaturverzeichnis.....	50
8. Thesen	63

Abkürzungsverzeichnis

ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
AXL	Axillarlinie
BMI	Body Mass Index
c	Schallgeschwindigkeit
CI	Konfidenzintervall
DSP	Digital Signal Processors
LL	Linker Leberlappen
MCL	Medioclavicularlinie
n	Anzahl
NAFLD	non alcoholic fatty liver disease
P25	25% Perzentile
P75	75% Perzentile
ROI	Region of Interest
ROE	Region of Excitation
sag	sagittal
SD	Standardabweichung
SF	Standardfehler
tra	transversal
ZSI	Zone Speed Index

1. Einleitung

Seit den ersten Versuchen durch Karl Theodor Dussik, Ultraschall diagnostisch in der Medizin zu nutzen, hat sich die Ultraschalltechnik vor allem in den letzten 30 Jahren rasant weiter entwickelt (Dussik et al., 1947). Die Sonographie ist heute ein aussagekräftiges, breit verfügbares Verfahren, das sich vor allem in der Weichteildiagnostik als primäres Untersuchungsverfahren etabliert hat (Reiser et al., 2011). Auch aufgrund bisher nicht nachgewiesener, dauerhaft schädigender Effekte im diagnostischen Intensitätsbereich auf den menschlichen Körper ist es das Standardverfahren der Schnittbilddiagnostik im Kindesalter.

Über Jahrzehnte stellten Palpation und Biopsie die einzigen Möglichkeiten dar, die Gewebefestigkeit zu bestimmen. Die Biopsie ist bis heute der Goldstandard in der Diagnostik der Leberfibrose und -zirrhose. Allerdings existieren verschiedene Limitationen, wie Einschränkungen der Beurteilbarkeit bei zu kleinem Probenzylinder, oder das generelle Risiko schwer wiegender Komplikationen durch eine Leberbiopsie .

In den letzten 25 Jahren kam es zur Entwicklung verschiedener, meist ultraschallbasierter Verfahren, die eine Bestimmung der Gewebefestigkeit z.B. des Lebergewebes noninvasiv ermöglichen (Boozari et al., 2010; Gebel, 2007; Nightingale et al., 2000; Sandrin et al., 2003). Vor allem im Kindesalter bieten sich diese Verfahren aufgrund von Noninvasivität und Schmerzfreiheit an.

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, inwiefern Ergebnisse der Gewebeelastizitätsbestimmung in der Leber mittels Acoustic Radiation Force Imaging (ARFI) mit Messwerten des Zonare Speed Index (ZSI) bei Kindern vergleichbar sind.

1.1. Ultraschallbasierte Lebergewebsquantifizierung

Die Leber ist eines der wichtigsten Organe des menschlichen Körpers. Sie spielt eine zentrale Rolle in der Synthese und Metabolisierung von Proteinen und Kohlenhydraten, im Lipidstoffwechsel, sowie in der Weiterverarbeitung der Nährstoffe, welche über das portalvenöse System aufgenommen werden. Eine weitere wichtige Funktion ist die Metabolisierung körperfremder und körpereigener Substanzen, welche den Körper potenziell schädigen können (Aumüller et al., 2007).

Sind diese Funktionen gestört, können Lebergewebsveränderungen bis hin zur Leberzirrhose auftreten. Im Kindesalter ist die Mukoviszidose eine der häufigsten

Ursachen für eine Leberfibrose, neben selteneren Ursachen wie beispielsweise Galakosämie, Alpha-1-Antitrypsinmangel oder Morbus Wilson.

In Folge der Veränderungen des Leberparenchyms kann es zu einer Verhärtung oder Abnahme der Festigkeit des Lebergewebes kommen. Über viele Jahre waren diese Veränderungen nur durch die oberflächliche Palpation im Rahmen der Untersuchung oder unter Zuhilfenahme invasiverer Methoden wie beispielsweise einer Biopsie oder der intraoperativen Palpation feststellbar.

Die Umsetzung des "Gefühls" der Palpation in einen Zahlenwert gestaltet sich schwierig. Etwa seit den 1980er Jahren wurden verschiedene Verfahren entwickelt, die ultraschallbasiert oder MRT-basiert die Gewebefestigkeit bestimmen oder zumindest abschätzen können (Bamber und Hill, 1981; Bamber et al., 1981; Cespedes et al., 1993; Dickinson und Hill, 1982; Fowlkes et al., 1995; Greenleaf et al., 2003; Lerner et al., 1990; Lin et al., 1987; Muthupillai und Ehman, 1996; Muthupillai et al., 1995; Nightingale et al., 2002c; Ophir et al., 1991; Ophir et al., 2000; Sarvazyan, 1998; Sarvazyan, 1991; Sarvazyan et al., 1998; Wilson und Robinson, 1982; Yamakoshi et al., 1990). Physikalisch betrachtet kommt es bei der gewöhnlichen Palpation sowohl zu longitudinaler als auch zu Scherdehnung des untersuchten Gewebes (Benson J, 2012). Demzufolge nutzt die Mehrzahl der elastographischen Verfahren die physikalischen Größen Scher- und Elastizitätsmodul zur Abschätzung der Festigkeit, da diese am ehesten das Ergebnis der Palpation widerspiegeln (Greenleaf et al., 2003).

Von den elastographischen Verfahren sind Methoden abzugrenzen, bei denen die im Gewebe vorliegende Schallgeschwindigkeit zur Charakterisierung der Gewebefestigkeit genutzt wird (Boozari et al., 2010; Gebel, 2007).

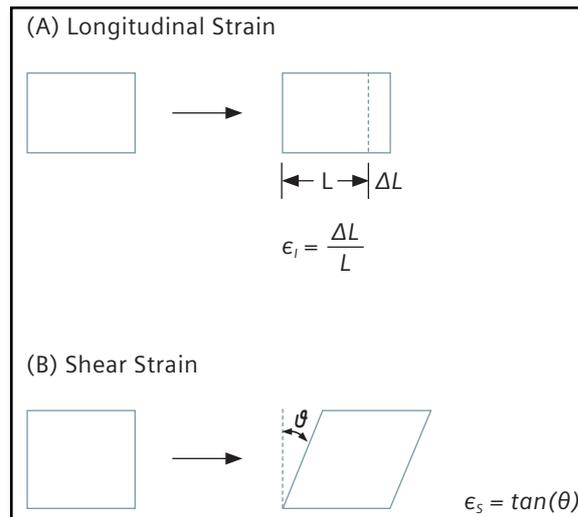


Abbildung 1: Modellhafte Darstellung der Longitudinal- (longitudinal strain) und Scherdehnung (shear strain) (Benson J, 2012)

Der Begriff "Elastographie" beschreibt rein deskriptiv die Gesamtheit aller Methoden der Elastizitätsbildgebung. Einige Verfahren stellen die Gewebefestigkeit rein qualitativ dar, andere bestimmen quantitativ physikalische Größen, z.B. der Elastizitätsmodul (Greenleaf et al., 2003).

Alle Elastographieverfahren regen das zu untersuchende Gewebe an und bestimmen die Reaktion des Gewebes auf diese Anregung. Zur Registrierung der Gewebesanregung werden gegenwärtig magnetresonanztomographische, akustische, sowie sonographische Verfahren genutzt (Greenleaf et al., 2003). Bei der Gewebeanregung kann prinzipiell zwischen statischen und dynamischen Verfahren unterschieden werden.

Statische Verfahren führen durch statische Kompression von außen zur Gewebeanregung. Durch Nutzung von Ultraschall kann eindimensional, mit Hilfe der MRT dreidimensional die Gewebereaktion bestimmt werden. Die Ergebnisse werden mit Hilfe einer "Bildkarte" dargestellt. Statische Verfahren haben gegenüber dynamischen Verfahren den Vorteil, die genauere Gewebeanregung zu ermöglichen. Ein Vorteil ist die im Vergleich deutlich höhere Eindringtiefe (Greenleaf et al., 2003). Nachteile sind die Annahme der Region of Interest als homogen mit folgenden Messungengenauigkeiten an Grenzflächen, sowie die Anfälligkeit für körpereigene Bewegungen wie beispielsweise die Herzpulsation. Statische Verfahren finden klinische Anwendung z.B. in der Mamma-Diagnostik (Greenleaf et al., 2003).

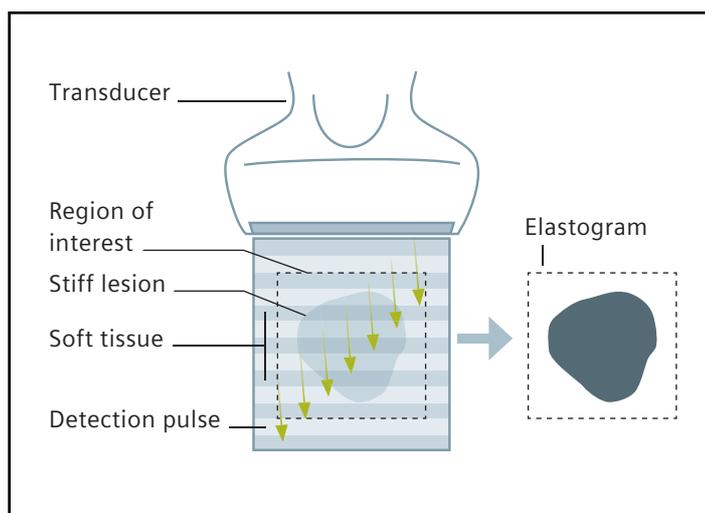


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer statischen Elastographie. Durch leichte manuelle Kompression kann die Reaktion des Gewebes bestimmt werden (Benson J, 2012).

Dynamische Verfahren nutzen extern oder intern erzeugte Vibrationen zur Anregung des Gewebes. Externe dynamische Verfahren erregen z.B. durch Anlegen einer vibrierenden Platte auf die Haut niedrigfrequente Wellen, die sich im Gewebe ausbreiten. Dabei kommt es zu Interaktionen und zur Entstehung von Scherwellen, die sich transversal im Gewebe ausbreiten. Dabei reagiert "weiches" Gewebe anders als "steiferes" Gewebe (Greenleaf et al., 2003). Eine genaue Beschreibung der physikalischen Grundlagen ist unter 1.2.1 zu finden.

Werden die Scherwellen mittels Doppler-Ultraschall registriert, wird diese Methode als Sonoelastographie oder „Transiente Elastographie“ bezeichnet. Alternativ können auch phasen-sensitive MRT-Sequenzen genutzt werden (Greenleaf et al., 2003).

Die transiente Sonoelastographie mittels Fibroscan® ist das heute am weitesten verbreitete dieser Verfahren. Fibroscan hat zwei wesentlich Bestandteile: einen Kolben zur Erzeugung der Vibrationen und mechanischen Wellen, sowie einen Schallkopf, welcher Ultraschallbilder generiert und die Scherwellen registriert. Es werden mehrfache Messungen durchgeführt. Die Messung kann bis zu einer Tiefe von ca. 65mm erfolgen. Das Ergebnis wird in Kilopascal angegeben (Sandrin et al., 2003; Verveer und de Knecht, 2006). Für die Leber sind Mittelwerte lebergesunder Probanden von ca. 5,5kPa publiziert worden (de Ledinghen und Vergniol, 2008).

Fibroscan hat v.a. im Bereich der Leberelastographie derzeit ein weites Anwendungsspektrum. Es konnte gezeigt werden, dass Fibroscan gut geeignet ist,

Steigerungen der Lebergewebfestigkeit zu detektieren, eine Leberzirrhose frühzeitig zu diagnostizieren und Aussagen über mögliche Komplikationen, wie portalen Hypertonus, treffen zu können. Dabei kommt es zu einer deutlichen Erhöhung der Fibroscan-Werte (de Ledingham und Vergniol, 2008; Ganne-Carrie et al., 2006). Auch bei Patienten mit Mukoviszidose im Kindesalter scheint Fibroscan geeignet zu sein, eine Leberfibrose zu detektieren (de Ledingham et al., 2007; Witters et al., 2009).

Fibroscan hat aktuell mehrere Limitationen: Messungen sind bei adipösen Patienten, Patienten mit Aszites sowie bei anatomisch schmalen Interkostalräumen nur eingeschränkt möglich. Weiterhin ergeben sich Probleme in der Evaluierung mikronodulärer Fibrosen (Ganne-Carrie et al., 2006; Verveer und de Knecht, 2006). Außerdem ist ein separates Gerät erforderlich, um die Vibrationen zu erzeugen.

Interne dynamische Verfahren nutzen entweder körpereigene Bewegungen (z.B. durch das Herz), oder führen im Untersuchungsgebiet zu einer geringen Verformung des Gewebes. Von diesen Verfahren ist das "Acoustic Radiation Force Impuls Imaging" (ARFI-Imaging) das am weitesten verbreitete Verfahren. Die physikalisch-technischen Grundlagen sollen im Folgenden beschrieben werden.

1.2. Acoustic Radiation Force Impuls Imaging

1.2.1. Physikalische Grundlagen

Die Nutzung von Schallstrahlung zur Bestimmung von Gewebeeigenschaften wurde erstmals von Sugimoto sowie Dymling Anfang der 1990er Jahre beschrieben (Dymling et al., 1991; Sugimoto et al., 1990).

Bei der Ausbreitung von gerichteten Schallwellen in streuendem Gewebe kommt es zu verschiedenen Gewebeinteraktionen. Dabei wird bei Absorption oder Reflektion der Schallwelle der Energieimpuls von der Schallwelle an das Gewebe weitergegeben. Es kommt zur Kraftwirkung in Richtung der ursprünglichen Wellenausbreitung. Dieses Phänomen wird im englischen Sprachraum als "Acoustic Radiation Force" bezeichnet. Unter Annahme einer zweidimensionalen Wellenausbreitung kann die an einem definierten Ort wirkende Strahlungskraft folgendermaßen beschrieben werden:

$$F = \frac{W(\text{absorbiert})}{c} = \frac{2\alpha I}{c}$$

Dabei ist F die in Schallausbreitung wirkende Strahlungskraft, $W_{(\text{absorbiert})}$ die im Medium an einem definierten Ort verrichtete Arbeit, c die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Welle, α der Absorptionskoeffizient des Mediums und I die mittlere Bestrahlungsstärke an einem definiertem Ort. Die Strahlungskraft wird bei einem fokussierten Schallstrahl in der Fokalregion des Schallstrahls appliziert (Nightingale et al., 2002a; Nightingale et al., 2002c). Die Anregung des Gewebes kann dabei entweder dauerhaft, wellenförmig oder impulsartig erfolgen (Nightingale, 2011).

"Acoustic Radiation Force Impuls Imaging" (ARFI) nutzt die Strahlungskraft, um durch Anregung des Gewebes Aussagen über die mechanischen Eigenschaften des Gewebes treffen zu können. Die Anregung erfolgt impulsartig bei einer Impulsdauer von weniger als einer Millisekunde (Nightingale, 2011; Nightingale et al., 2002c).

Das Volumen des Gewebes, das dabei angeregt werden kann und die räumliche Verteilung der Schallkraft sind vor allem von zwei Größen abhängig: der Blendengröße des Schallkopfes sowie der Abschwächung im Gewebe. Dabei führen hohe Wellenfrequenzen sowie eine hohe Dämpfung im Gewebe zu einer gleichmäßigen Verteilung der wirkenden Kräfte und einem oberflächlichen großflächigem Anregungsgebiet. Niedrige Schallfrequenzen und eine geringe Abschwächung im Gewebe führen zur Anregung tiefer gelegener, kleinerer Volumina. Die angeregte Region wird als "Region of Excitation" (ROE) bezeichnet (Nightingale, 2011).

Nach der Anregung des Gewebes kommt es zuerst zur Reaktion des im ROE gelegenen Gewebes: das Gewebe dehnt sich aus und kehrt nach Erreichen eines Ausdehnungsmaximums wieder in seinen Ursprungszustand zurück. Dabei verhält sich das Ausmaß der Gewebeausdehnung in der ROE umgekehrt proportional zum Elastizitätsmodul (Nightingale et al., 2002a; Palmeri et al., 2005b). In Folge von Anregung und Gewebeausdehnung entstehen Scherkräfte, die zur Entwicklung von Scherwellen führen. Diese Scherwellen breiten sich in transversaler Richtung, also senkrecht zur eingestrahltten Schallquelle aus. Der Zusammenhang zwischen Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen, Gewebedichte und Elastizitätsmodul lässt sich wie folgt beschreiben:

$$c = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}}$$

Dabei ist c die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen in transversaler Richtung, μ der Elastizitätsmodul des Gewebes und ρ die Dichte des Gewebes (Nightingale, 2011; Palmeri et al., 2005b). Typischerweise steigt die Ausbreitungsgeschwindigkeit

der Scherwellen mit zunehmender Festigkeit des Gewebes (Siemens Medical Solutions USA, 2011).

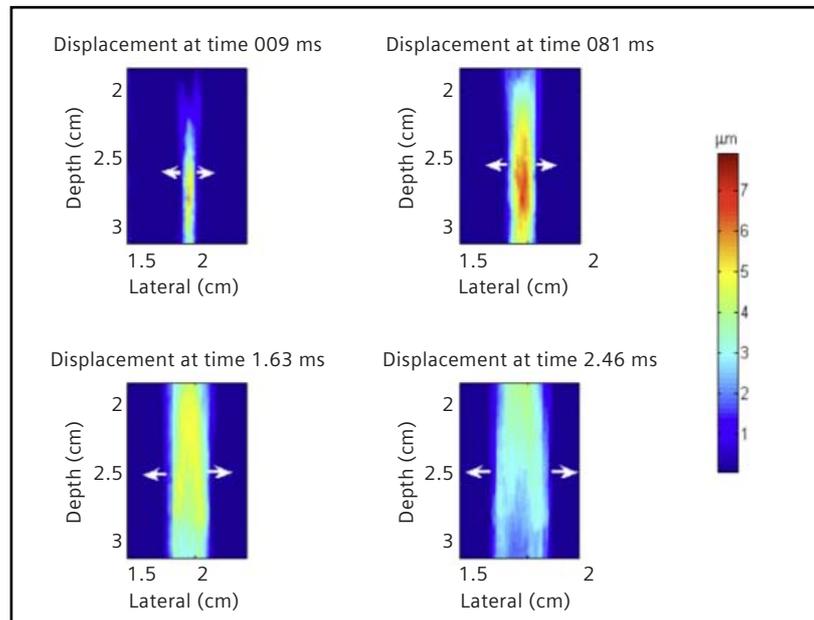


Abbildung 3: Ausbreitungsspektren der Gewebeausdehnung während einer typischen ARFI-Sequenz.(Benson J, 2012)

1.2.2. Technische Umsetzung

Eine typische ARFI-Schallstrahlsequenz besteht aus zwei Anteilen: einem fokussierten „Pushing-Beam“ der das zu betrachtende Gewebe anregt, sowie einem „Tracking-Beam“, der die Ausdehnung des Gewebes in der Transversalebene bestimmt. Der Tracking-Beam ist ein herkömmlicher Schallstrahl, wie er auch für die Erzeugung von B-Bildern genutzt wird. Der Pushing-Beam hat eine etwas höhere Intensität als der Tracking-Beam. Zusätzlich werden vor der Anregung weitere Tracking-Beams ausgesendet, um durch Erstellung eines B-Bildes physiologische Gewebewebungen, wie beispielsweise durch den Herzschlag, feststellen zu können (Nightingale, 2011; Siemens Medical Solutions USA, 2011).

Um die durch die Schallstrahlenkraft induzierten Scherkräfte bzw. Scherwellengeschwindigkeiten quantifizieren zu können, wird die Gewebewebung außerhalb der ROE gemessen. Anfangs erfolgte die Bestimmung der Messwerte unter Zuhilfenahme der Helmholtz-Gleichung, allerdings wurde dieser Ansatz aufgrund von durch die Anregung induziertem Bildflimmern verworfen. Heutige ARFI-Systeme

nutzen die sogenannte "Time-of-Flight" Methode, bei der die räumliche und zeitliche Ausbreitung der Scherwellen im Gewebe bestimmt wird (Nightingale, 2011; Palmeri et al., 2008).

Die gewonnenen Informationen können genutzt werden, um in einzelnen Bildregionen die Festigkeit des Gewebes zu bestimmen (ARFI-Quantification) oder ganze "Bildkarten" mit Informationen über die Festigkeitsverteilung des Gewebes zu erhalten (ARFI-Imaging) (Nightingale, 2011; Nightingale et al., 2002a; Nightingale et al., 2003; Nightingale et al., 2002b; Nightingale et al., 2006; Nightingale et al., 2002c; Nightingale et al., 2000; Nightingale et al., 2001; Palmeri et al., 2005a; Palmeri et al., 2008).

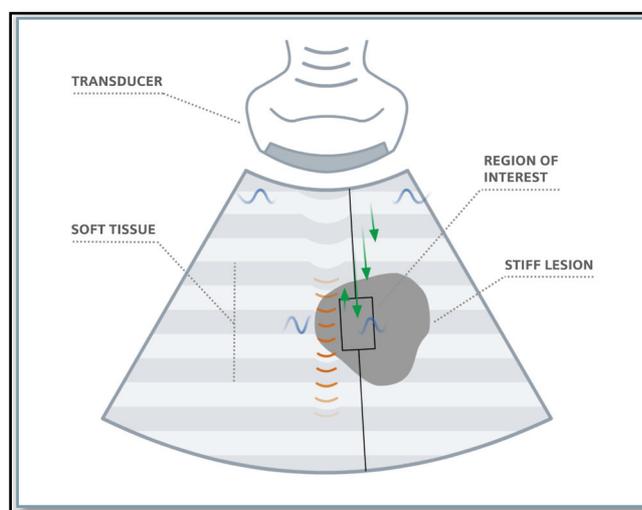


Abbildung 4: Schematische Darstellung der ARFI-Messung: Anregungsimpulse (orange) erzeugen Scherwellen (blau). Deren Ausbreitung im Gewebe wird mit Tracking-Beams (grüne Pfeile) in der ROI (schwarzer Kasten) registriert. (Benson J, 2012)

1.2.3. Klinische Anwendung

Die klinischen Anwendungen von ARFI-Imaging werden derzeit breit untersucht, dabei sind u.a. die Mamma, Leber, Schilddrüse, Plazenta, Prostata und Lymphknoten als Anwendungsgebiete beschrieben (Marginean et al., 2010; Sugitani et al., 2013). Jedes Organ ist hierbei durch unterschiedliche Steifigkeitswerte charakterisiert (Goertz et al., 2011).

Die ersten Anwendungen ergaben sich im Bereich der Mamma-Sonographie. Mit Hilfe des ARFI-Imaging bzw. ARFI-Quantification als zusätzliche Untersuchungsmethode

scheint es möglich zu sein, benigne von malignen Läsionen zu differenzieren (Meng et al., 2011; Tozaki et al., 2011; Tozaki et al., 2012; Weismann et al., 2011).

In der Diagnostik des Prostatakarzinoms werden die Elastographie und das ARFI-Imaging zur Zeit kontrovers diskutiert. Einige Autoren sehen die Elastographie als ergänzende Methode, andere Autoren sehen keinen Vorteil darin, die Elastographie in die Standarddiagnostik zu integrieren (Aigner et al., 2010; Pallwein et al., 2008; Taverna et al., 2013; Zhai et al., 2010).

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der ARFI-Elastographie ergibt sich in der Diagnostik von Nierenparenchymveränderungen bei vesikoureteralen Reflux im Kindesalter (Goya et al., 2015).

In der Leberbildgebung hat sich das ARFI-Imaging bzw. die ARFI-Quantifikation als zusätzliches Diagnostikum in der Diagnostik der Leberfibrose und –Zirrhose etabliert (Bota et al., 2011; Bota et al., 2013b; Eiler et al., 2012; Fierbinteanu-Braticevici et al., 2009; Frulio und Trillaud, 2013; Righi et al., 2012; Sporea et al., 2012; Sporea et al., 2011; Takahashi et al., 2010; Yoneda et al., 2010). Dabei zeigten sich stadienabhängig teils deutlich erhöhte ARFI-Werte (Bota et al., 2013b; Frulio und Trillaud, 2013; Goertz et al., 2010; Takahashi et al., 2010). Die ARFI-Elastographie besitzt im Vergleich zum klassischen B-Bild möglicherweise eine höhere Sensitivität in der Erkennung fibrotischer und zirrhotischer Leberveränderungen (Kim et al., 2010). Auch in der Diagnostik fokaler Leberläsionen scheint ARFI diagnostisch relevante Zusatzinformationen liefern zu können (Zhang et al., 2013).

ARFI-Mittelwerte erwachsener Probanden ohne bekannte Leberpathologie liegen je nach Studie zwischen 0,99m/s und 1,195m/s (Horster et al., 2010; Kim et al., 2010; Kuroda et al., 2010; Madhok et al., 2013; Popescu et al., 2011; Raghuwanshi et al., 2013; Righi et al., 2012; Son et al., 2012). Im Kindesalter bewegen sich die publizierten ARFI-Mittelwerte zwischen 1,11m/s und 1,21m/s (Fontanilla et al., 2013; Hanquinet et al., 2013a; Lee et al., 2013; Weinitschke, 2015).

1.3. Gewebequantifizierung mittels Schallgeschwindigkeit

Die Schallgeschwindigkeiten menschlichen Weichteilgewebes unterscheiden sich meist nur gering voneinander. Die publizierten Schallgeschwindigkeiten liegen etwa zwischen 1560m/s und 1570m/s, lediglich Fett ist durch eine deutlich niedrigere Schallgeschwindigkeit charakterisiert (siehe Tabelle 1) (St. Delorme und Debus, 2005).

Tabelle 1: Mittlere Schallgeschwindigkeiten verschiedener Medien und Gewebe (St. Delorme und Debus, 2005; Wikipedia.org, 2014).

Medium/Gewebe	c in m/s	Gewebe	c in m/s
Luft	343	Leber	1570
Wasser	1496	Niere	1560
Muskel	1568	Milz	1565
Fett	1476	Knochen (Kompakta)	3360

Die ersten Versuche, die Schallgeschwindigkeit zur Gewebecharakterisierung zu nutzen reichen bis in die 1950er Jahre zurück. So publizierte Fuchs 1953 eine mittlere, in vitro bestimmte Schallgeschwindigkeit von 1569,5m/s für menschliches Lebergewebe (Frucht, 1953).

V.a. in den 1980er Jahren beschäftigten sich mehrere Arbeitsgruppen intensiv mit der Bestimmung der mittleren Schallgeschwindigkeit verschiedener Gewebe, auch unter Berücksichtigung von pathologischen Veränderungen. Dabei konzentrierten sich viele Studien auf die Leber bzw. mit Lebererkrankungen einhergehende Pathologien (Bamber und Hill, 1981; Bamber et al., 1981; Chen et al., 1987; Kuo et al., 1990; Lin et al., 1987; Sehgal et al., 1986; Sehgal und Greenleaf, 1986). Die Schallgeschwindigkeit wurde anfangs lediglich in vitro, meist unter Bestimmung der Schallwellenlaufzeiten bestimmt. Für die Leber existieren publizierte mittlere Schallgeschwindigkeiten von 1561m/s - 1577m/s bei Probertemperaturen zwischen 279K und 310K (Bamber und Hill, 1981; Cloostermans et al., 1986; Lin et al., 1987). Es konnte gezeigt werden, dass die Schallgeschwindigkeit bei Patienten mit einer Steatosis hepatis niedriger ist als bei gesunden Probanden (Lin et al., 1987).

In Folge wurden Verfahren entwickelt, um die Schallgeschwindigkeit nicht nur in vitro, sondern auch in vivo bestimmen zu können. Robinson et al. beschrieben ein Verfahren, dass die beim Compound-Verfahren gewonnen Bildinformationen nutzt, um

die Schallgeschwindigkeit in vivo zu bestimmen (Chen et al., 1987; Robinson et al., 1982). Chen et al. bestimmten hierfür eine mittlere Schallgeschwindigkeit von 1576,6 m/s bei Probanden ohne bekannte Leberpathologien (Chen et al., 1987). In den folgenden Untersuchungen zeigten sich auch hier deutlich niedrigere Schallgeschwindigkeiten bei Leberverfettung. Bei Leberzirrhose wurden in Abhängigkeit des Verfettungsgrades sowohl erhöhte als auch verringerte Schallgeschwindigkeiten beschrieben (Chen et al., 1987; Lin et al., 1987).

Von den oben beschriebenen direkten Messverfahren ist der sogenannte Zone Speed Index (ZSI) abzugrenzen, der die während der Bilderzeugung genutzten Rohdaten nutzt, um die Schallgeschwindigkeit abzuschätzen. Die technischen Grundlagen hierfür sollen im Folgenden beschrieben werden.

In den heute gängigen Ultraschallgeräten erfolgt die Bilderzeugung einzeln für jede Bildzeile. Dabei wird mittels Beamforming in jeder einzelnen Zeile durch die sendenden Piezokristalle ein gerichteter Ultraschallimpuls erzeugt, welcher im Gewebe reflektiert und in Folge in den benachbarten Piezokristallen registriert wird. Das Signal wird registriert und weiterverarbeitet. Die Rohdaten werden sofort nach der Weitergabe an die Bildverarbeitungseinheit verworfen. In der Zeit zwischen Signalausendung und Empfang kann kein weiteres Signal erzeugt werden, die Bilderzeugung ist von der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwellen und der eingestellten Bildtiefe abhängig (Gebel, 2007; Motosugi et al., 2011). Bei der Bildberechnung wird der menschliche Körper als homogen mit einer mittleren Schallgeschwindigkeit von 1540m/s angesehen (Gebel, 2007; Napolitano et al., 2006).

Die „Zone Sonography“ unterscheidet sich in der Bilderzeugung und der Datenverarbeitung grundlegend von der heute meist gängigen Methodik. Durch den Schallkopf werden großflächige Ultraschallimpulse ausgesendet. Auf die Verwendung eines physischen Beamformers wird verzichtet. Die in den Piezo-Kristallen empfangenen Rohdaten werden in einem sogenannten "Channel Domain Memory" nach Laufzeit getrennt gespeichert, dabei sind alle Kanäle in der Lage ein Signal zu empfangen (Gebel, 2007).

Die im „Channel Domain memory“ abgelegten Rohdaten werden durch sogenannte "Digital Signal Processors" aufgegriffen und softwarebasiert mit Hilfe eines Beamforming-Algorithmus verarbeitet. In der Folge werden die gewonnen Daten zur Bilderstellung weiterverarbeitet (Napolitano et al., 2006).

Die im „Channel Domain memory“ gespeicherten Rohdaten können weiterhin für die Verbesserung der seitlichen Fokussierung genutzt werden. Dafür wird die Fokusqualität durch „Probieren“ bestimmt: Der Algorithmus erstellt unter Verwendung mehrerer Schallgeschwindigkeiten als Berechnungsgrundlage Bilder und analysiert die laterale Ortsauflösung der Bildpunkte. Die Stelle mit der höchsten seitlichen Fokusqualität wird zur Auswahl der für die Bilderstellung optimalen Schallgeschwindigkeit genutzt. Dabei unterscheiden sich die einzelnen eingesetzten Geschwindigkeiten jeweils um 10 m/s (Napolitano et al., 2006). Die Abweichung dieser Schallgeschwindigkeit von einer Schallgeschwindigkeit 1540 m/s wird als sogenannter ZSI-Wert in [m/s] auf den Ultraschallbildern ausgegeben. Ein ZSI-Wert von 20 m/s entspricht also einer Schallgeschwindigkeit von 1560 m/s.

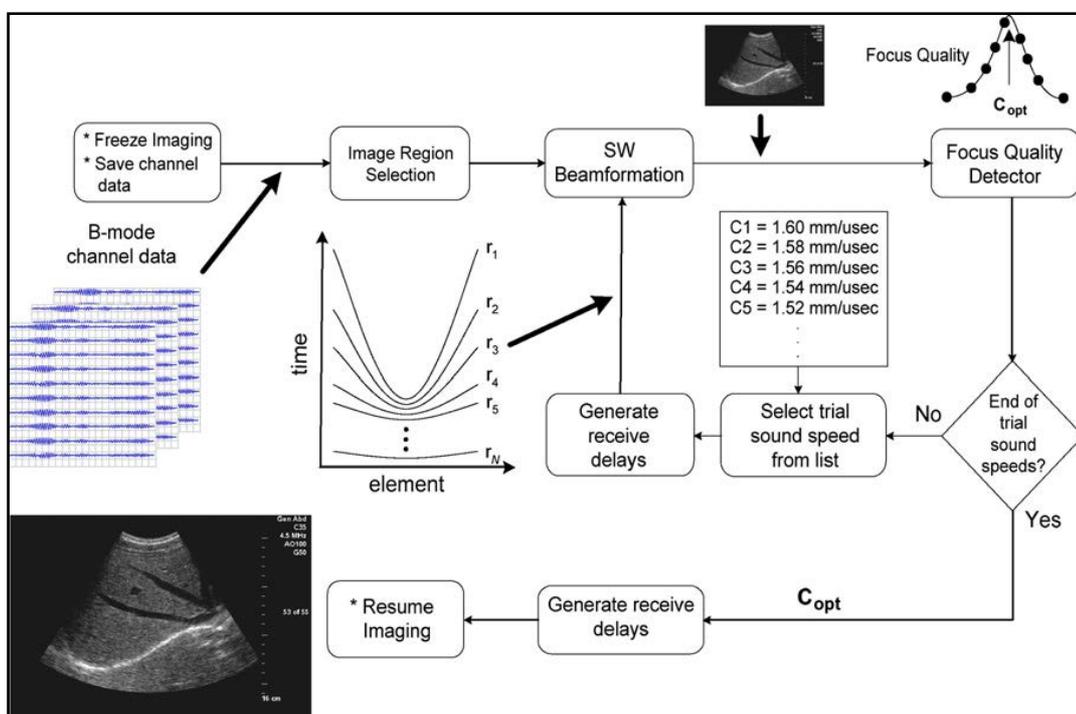


Abbildung 5: Flussdiagramm des Zone-Sonography-Algorithmus.(Napolitano et al., 2006)

Bisher wurden nur wenige Studien bezüglich der klinischen Anwendung von ZSI in der Leberbildgebung publiziert. Boozari et. al. bestimmten einen Mittelwert von 1559 m/s für erwachsene lebergesunde Probanden. Es wurden ZSI-Erhöhungen bei Probanden mit Leberfibrose und -zirrhose festgestellt (Boozari et al., 2010).

Für Probanden im Kindesalter veröffentlichten Born et al. einen Mittelwert von 1564m/s für normalgewichtige gesunde Kinder (Born und Franke, 2011).

2. Zielstellung der Studie

Die Leberbiopsie ist nach wie vor der Goldstandard in der Diagnostik von Leberpathologien. Wie in den vorherigen Kapiteln gezeigt, existieren eine Vielzahl an Verfahren, die Elastizität und Festigkeit von Gewebe ultraschallbasiert zu bestimmen. Diese bieten sich v.a. im Kindesalter aufgrund Ihrer Noninvasivität an, mögliche Lebergewebsveränderungen zu detektieren und im zeitlichen Verlauf zu verfolgen. Wie vorangehend dargestellt, sind Acoustic Radiation Force Impulse Quantification und der Zone Speed Index zwei Verfahren, die dies ermöglichen sollen.

Die vorliegende Studie sollte explorativ bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren die Vergleichbarkeit von Acoustic Radiation Force Impulse Quantification und des Zone Speed Index unter verschiedenen Gesichtspunkten bestimmen:

1. Sind ARFI und ZSI in den Ergebnissen bei Lebergesunden vergleichbar?
2. Sind ARFI und ZSI in den Ergebnissen bei Probanden mit Leberpathologien vergleichbar?
3. Haben das Alter, Geschlecht und der BMI Einfluss auf die ARFI- und ZSI-Messungen?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen ARFI- und ZSI-Messwerten und der portalvenösen Flussgeschwindigkeit?
5. Sind für ARFI- und ZSI-Messungen die gleichen Messpunkte empfehlenswert?
6. Wie fallen ARFI- und ZSI-Messungen bei nicht lebergesunden Probanden aus?

Das Forschungsvorhaben wurde durch die Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg genehmigt.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Die obere Altersgrenze für die vorliegende Studie betrug 18 Jahre. Es gab keine harte untere Altersgrenze, alle teilnehmenden Probanden mussten in der Lage sein, die Atmung für eine kurze Zeit anzuhalten, was in der Regel ab einem Alter von zirka fünf Jahren zu erwarten ist. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte auf der allgemeinen Kinderstation und der kinderchirurgischen Station, sowie im Kinderultraschall des Universitätsklinikum Halle/Saale von Juni 2010 bis Januar 2014. Nach einer ausführlichen persönlichen Aufklärung der Probanden und deren Erziehungsberechtigten mit altersgerechten Informations- und Aufklärungsbögen über Zweck, Durchführung, freiwillige Studienteilnahme und Risikofreiheit der Untersuchung wurden die Messungen in der kinderradiologischen Abteilung durchgeführt. Das Einverständnis wurde auf dem Aufklärungsbogen dokumentiert. Die Informations- und Aufklärungsbögen wurden durch die Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg geprüft und akzeptiert.

Alle Kinder und Jugendliche ohne anamnestisch und/oder klinisch bekannte Lebererkrankung, stumpfes Bauchtrauma, Stoffwechselerkrankungen und systemische Entzündung wurden in die Gruppe der „Probanden ohne Leberpathologien“ eingeordnet.

Patienten mit anamnestisch und/oder klinisch bekannten Leberpathologien, systemischer Entzündung, Stoffwechselerkrankungen und stumpfem Bauchtrauma und/oder Medikamenteneinnahme mit überwiegender Lebermetabolisierung wurden in die Gruppe der „Nicht Lebergesunden“ eingeordnet. Gleiches gilt für Patienten mit während der Untersuchung auffälligem B-Bild-Befund.

Bei sonographischem Verdacht auf eine Steatosis hepatis bzw. bei bekannter Mukoviszidose wurden die Probanden in entsprechende Subgruppen (Steatosis hepatis, Mukoviszidose, Fibrose ohne bekannte Mukoviszidose, Sonstige Erkrankungen) unterteilt. Ausgeschlossen wurden alle Probanden, die nicht die Atmung gezielt für eine kurze Zeit anhalten konnten.

Es wurde einheitlich von allen Probanden das Alter, das Geschlecht, die Körpergröße und das Körpergewicht erhoben. Bei Patienten der Gruppe „Nicht Lebergesunde“ wurde zusätzlich die zugrunde liegende Erkrankung eruiert.

3.2. Verwendete Geräte

Die Bestimmung der ARFI-Werte erfolgte mit einem Sonographiegerät ACUSON S2000 des Herstellers Siemens Medical Solutions, welches Ende 2013 auf ein ACUSON S3000 aktualisiert wurde. Als Schallkopf wurde ein 4C1-Konvexschallkopf, ebenfalls Fabrikat Siemens Medical, verwendet.

Die Messung der ZSI-Werte erfolgte mit einem Z.One Ultra des Herstellers Zonare Medical Systems, das mit einem C9-3- und C4-1-Konvexschallkopf ausgestattet ist.

Die Bestimmung des portalvenösen Flusses erfolgte mit obigem Acuson S2000 bzw. S3000 und 4C1-Konvexschallkopf der Firma Siemens Medical Solutions.

3.3. Messmethodik

Die Messungen wurden von drei Untersuchern durchgeführt:

- Untersucher A: In der Sonographie langjährig erfahrener kinderradiologischer Oberarzt
- Untersucher B: Doktorand A nach entsprechender Schulung
- Untersucher C: Doktorand B nach entsprechender Schulung.

Die Probanden wurden bei beiden Verfahren in Rückenlage mit nach kranial gelagerten Armen untersucht. Während der Messung musste die Atmung in milder Inspirationslage kurz angehalten werden. Der Schallkopf wurde für beide Verfahren lediglich leicht aufgesetzt, um eine externe Kompression des Gewebes zu verringern. Zur Koppelung wurde herkömmliches Ultraschallgel genutzt.

Die Messung der ARFI- und ZSI-Werte erfolgte in der vorderen Axillarlinie im Lebersegment VI und VII, in der Medioclavicularlinie im Lebersegment IVa, IVb, V und VIII und subxiphoidal im Lebersegment II und III. Es wurden jeweils zwei Messungen je Messort in transversaler und sagittaler Schallkopforientierung durchgeführt und je Ort/Orientierung jeweils der Mittelwert gebildet. In der Axillarlinie erfolgten die Messungen über einen interkostalen und senkrecht dazu stehenden Zugang. Patienten worden nicht explizit nüchtern untersucht.

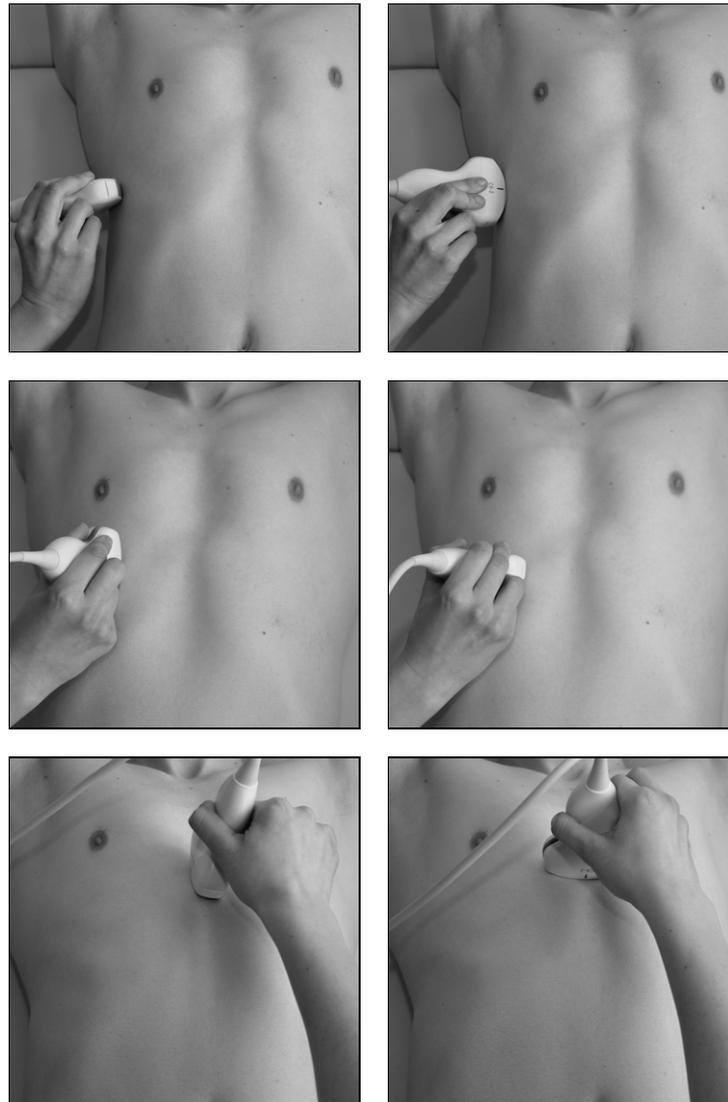


Abbildung 6: Standardisierte Messmethodik in vorderer Axillarlinie, Medioclavicularlinie und subxiphoidal im linken Leberlappen (von oben nach unten).

3.3.1. ARFI-Messungen

Allen ARFI-Messungen ging die Navigation und Bildeinstellung im B-Bild voran. Nach Optimierung des B-Bildes wurde der ARFI-Modus gestartet und die Mess-ROI ca. 2-3cm unterhalb der Leberkapsel im homogenen Leberparenchym platziert und die Messungen durchgeführt. Dabei wurde zusätzlich die Messtiefe erhoben. Bei Messungen, die durch Atembewegungen gestört wurden oder aus anderen Gründen nicht verwertbar waren, erfolgte eine erneute Messung. Im Anschluss an die Untersuchung erfolgte die Archivierung der Messwerte im digitalen Bildarchiv.

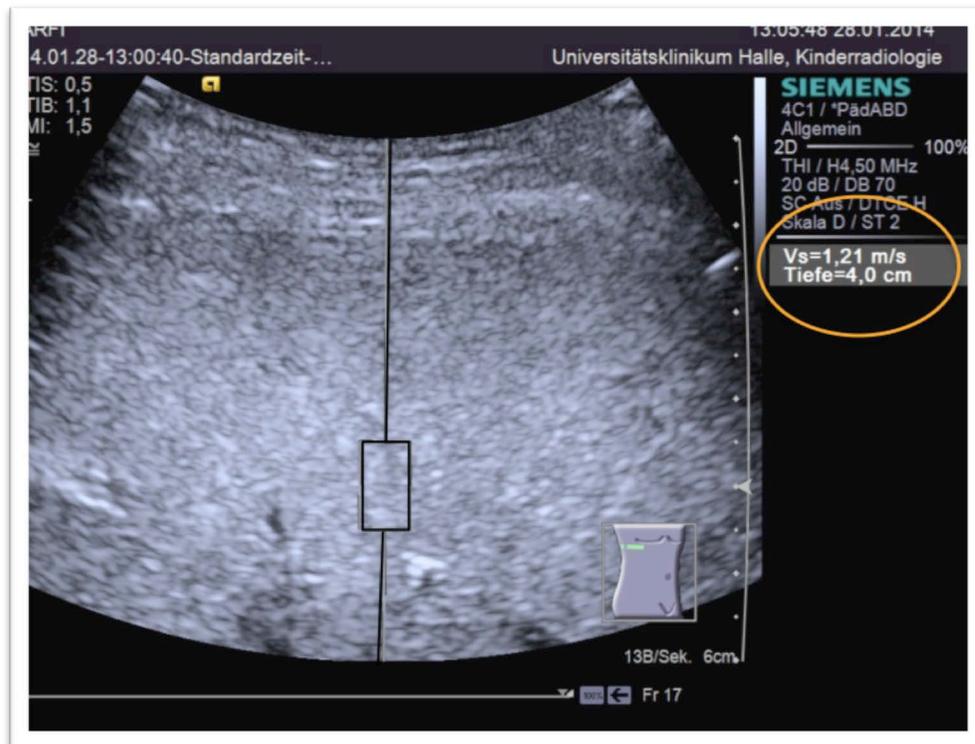


Abbildung 7: Beispielhafte ARFI-Messung. Platzierung der Mess-ROI (schwarzer Kasten) im homogenen Leberparenchym, dann Durchführung der Messung. Die gemessene ARFI-Geschwindigkeit und Messtiefe werden links angezeigt.

3.3.2. Messung des portalvenösen Flusses

Die Messung des portalvenösen Flusses erfolgte nach Navigation im B-Bild im Triplex-Mode in vorderer Axillarlinie. Das Flussignal wurde im Hauptstamm der Vena portae vor ihrer Aufteilung in die Leberäste unter Atemstillstand abgeleitet. Es wurde die maximale Flussgeschwindigkeit bestimmt und das entsprechende Triplex-Bild im PACS archiviert.

3.3.3. ZSI-Messungen

Bei allen ZSI-Messungen erfolgte zunächst die Navigation und Bildeinstellung im B-Bild unter Verwendung des C9-3-Konvexschallkopfes. Analog zum ARFI-Verfahren wurde die Mess-ROI mit einer Größe von 35 x 35 mm ca. 2-3 cm unterhalb der Leberkapsel im Leberparenchym platziert und die Messungen durchgeführt. Allerdings gibt es hierbei aufgrund des wesentlich größeren ZSI-Mess-ROIs Einschränkungen in der Durchführung, sodass der Abstand zur Leberkapsel nicht immer eingehalten werden kann und/oder auch kleinere Blutgefäße in der Messregion enthalten sind. Neben den ZSI-Werten wurde auch die Messtiefe, der verwendete Frequenz und der verwendete Schallkopf erhoben. Bei Messungenauigkeiten durch Atem-/Patientenbewegungen erfolgte eine erneute Messung. Nach Beendigung der Messungen wurden die Messwerte im PACS archiviert.



Abbildung 8: Beispielhafte ZSI-Messung in interkostaler Schallkopforientierung in der Axillarlinie. Platzierung der Mess-ROI (grüner Kasten) im Lebergewebe, danach erfolgt im vergrößerten Bildausschnitt die ZSI-Messung.

3.4. Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Statistics for MAC, Version 22, IBM. Die folgenden Werte sind, soweit nicht anders aufgeführt, als Mittelwert +/- Standardfehler angegeben. Von den jeweils zwei an einem Messort/ in einer Schallkopforientierung erhobenen Messwerten wurde für die weitere Auswertung jeweils der Mittelwert gebildet. Mögliche Unterschiede zwischen den Messorten und Schallkopforientierungen worden mit einem allgemeinem linearem Modell untersucht. Der Einfluss mehrerer möglicher Variablen auf die ARFI- und ZSI-Messungen wurde mittels multivariater linearer Regressionsanalysen überprüft. Auch der Einfluss des Vorliegens einer Steatose, Mukoviszidose und Fibrose ohne ursächliche Mukoviszidose wurde so bestimmt. Allen Signifikanzangaben liegt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zu Grunde.

Die Beziehung zwischen den ARFI- und ZSI-Messprinzipien wurde mithilfe von Korrelationskoeffizienten und univariaten Regressionsanalysen überprüft.

4. Ergebnisse

4.1. Demographie des Patientenkollektives

Wir untersuchten insgesamt 148 Kinder und Jugendliche, davon 79 männliche und 69 weibliche, mit einem mittleren Probandenalter von 10,5 Jahren (Spannweite: 3,6 – 18 Jahre). Das mittlere Probandengewicht betrug 40,4 kg (Spannweite: 4 – 98 kg), die mittlere Körpergröße 143,98cm (Spannweite: 58 – 188 cm).

109 Kinder und Jugendliche erfüllten die Kriterien der Gruppe der „Lebergesunden“, davon 63 Jungen und 46 Mädchen. Das mittlere Alter der Gesunden betrug 10,6 Jahre (Spannweite: 3,7 – 18,5 Jahre). Das mittlere Körpergewicht betrug 38,6kg (Spannweite: 15 – 98 kg), die mittlere Körpergröße rund 144cm (102 – 187 cm).

Die übrigen 39 Kinder und Jugendlichen erfüllten die Kriterien der Probanden mit Leberpathologien, davon waren 16 Probanden männlich und 23 Probanden weiblichen Geschlechts. Von den Studienteilnehmern mit Leberpathologien erfüllten 15 Probanden die sonographischen Kriterien der Steatose. 13 Patienten waren an einer Mukoviszidose erkrankt. 4 Kinder litten an einer histologisch gesicherten Leberfibrose ohne ursächliche Mukoviszidose. Die übrigen Kinder mit Leberpathologien zeigten eine andere Pathologie (Hepatomegalie, Diabetes mellitus, Hepatitis-C-Antigen positiv). Das mittlere Alter betrug in dieser Gruppe 11,336 Jahre (Spannweite: 3,6 – 17 Jahre). Die durchschnittliche Körpergröße betrug 145 cm (Spannweite 58 – 188 cm), das gemittelte Körpergewicht 44 kg (Spannweite: 4 – 90 kg).

Nachfolgende Tabelle zeigt die Charakteristik des Gesamtkollektives bezüglich Alter, Körpergröße, Gewicht und BMI aufgeschlüsselt nach Jungen und Mädchen. Die Demographie der „Lebergesunden“ und Probanden mit Leberpathologien findet sich im Anhang. Probanden mit sonographischem Verdacht auf eine Steatosis hepatis waren im Vergleich mit den übrigen „Nichtlebergesunden“ meist älter und durch einen höheren BMI charakterisiert (siehe Grafik 9 und 10)

Tabelle 2: Demographie des Gesamtkollektives

Gesamtkollektiv (n=148)		n	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	männlich	79	10,4	10,4	3,6	18,5
	weiblich	69	10,7	10,7	3,7	16,4
	gesamt	148	10,5	10,4	3,6	18,5
Körpergröße (cm)	männlich	79	144,7	142	106	188
	weiblich	69	143,9	148,5	102	178
	gesamt	148	144,3	145	102	188
Gewicht (kg)	männlich	79	40,1	36,7	16	90
	weiblich	69	42	38,5	15	98
	gesamt	148	41	37,9	15	98
BMI (kg/m ²)	männlich	79	18,6	17,6	12,9	30,6
	weiblich	69	18,6	17,4	12,8	31,6
	gesamt	148	18,6	17,4	12,8	31,6

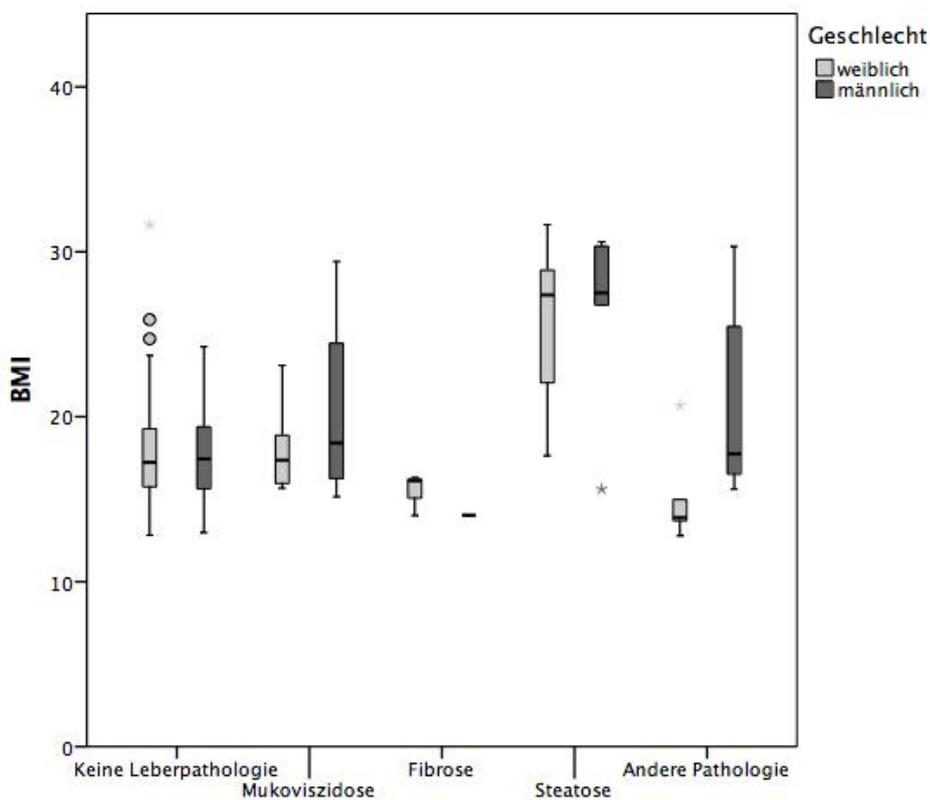


Abbildung 9: BMI der Probanden der Lebergesunden und der Gruppe der Probanden mit Leberpathologien

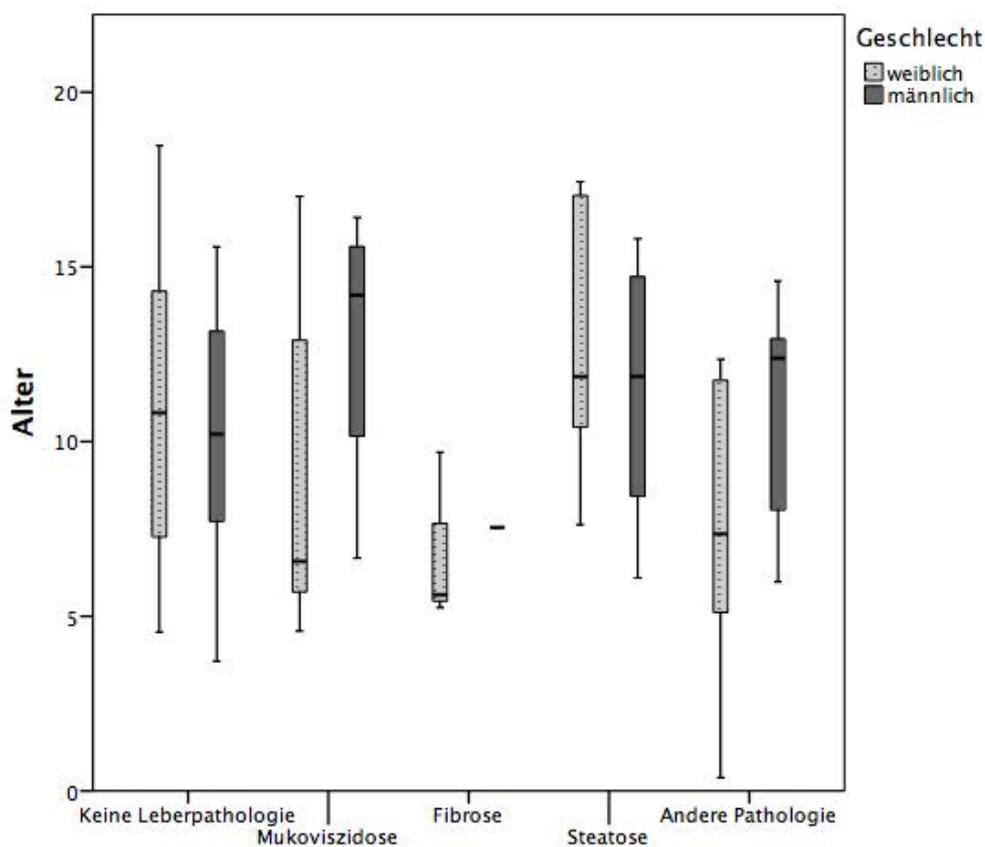


Abbildung 10: Boxplots der Altersverteilung in den einzelnen Probandengruppen, getrennt nach Mädchen und Jungen.

4.2. Acoustic Radiation Force Impuls Quantification

Insgesamt wurden 1788 ARFI-Messungen durchgeführt. Der ARFI-Mittelwert über alle Probanden und Messungen betrug $1,372 \pm 0,410$ m/s (Range: 0,75m/s – 4,12m/s) bei einem Median von 1,28m/s.

Für die weitere Auswertung wurde je Messort und Schallkopforientierung aus den beiden erhobenen Messwerten der Mittelwert gebildet.

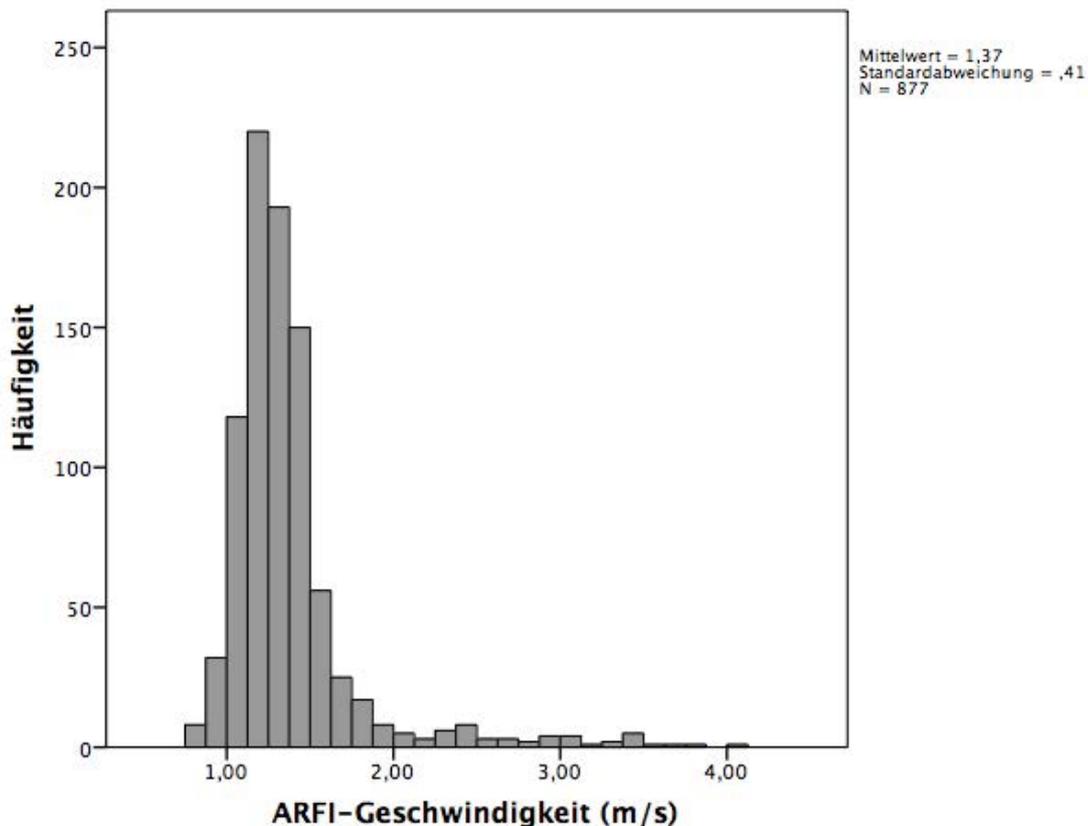


Abbildung 11: Histogramm aller gemittelten ARFI-Messwerte.

4.2.1. ARFI bei Lebergesunden

Gemittelt über alle Messpunkte ergab sich für die lebergesunden Probanden eine mittlere ARFI-Geschwindigkeit von $1,276 \pm 0,188$ m/s bei einem Median von 1,255m/s. Die Messwerte sind näherungsweise normalverteilt. Von allen Messorten und Schallkopforientierungen zeigte die Messung in der Axillarlinie in transversaler (=interkostaler) Orientierung die geringste Standardabweichung ($SD=0,148$ m/s), gefolgt von Messungen in transversaler Orientierung in der Medioclavicularlinie ($SD=0,159$ m/s). Die höchste Variabilität ergab sich bei Messungen in sagittaler Orientierung im linken Leberlappen ($SD=0,226$ m/s).

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der ARFI-Messungen bei Lebergesunden Kindern aufgeschlüsselt nach Messort und Schallkopforientierung, Werte in m/s

	AXL tra	AXL sag	MCL tra	MCL sag	LL tra	LL sag
Anzahl	107	107	107	107	107	107
Mean	1,213	1,312	1,224	1,261	1,328	1,314
SD	,148	,165	,16	,182	,204	,22
SF	,014	,0161	,0155	,017	,0197	,0213
Median	1,215	1,315	1,195	1,243	1,31	1,30
Minimum	,91	,93	,90	,83	,99	,93
Maximum	1,70	1,73	1,55	1,75	2,36	2,20
P25	1,115	1,188	1,11	1,1313	1,205	1,17
P75	1,29	1,423	1,32	1,4088	1,435	1,42

Bei der Analyse der ARFI-Geschwindigkeiten in einem gemischten linearen Modell abhängig von Messort und Schallkopforientierung zeigten sich sowohl signifikante Unterschiede zwischen Messungen in der Axillarlinie und im linkem Leberlappen (Mean [m/s]: 1,262 vs. 1,323; 95%-CI [m/s]: 0,027 – 0,096; $p=0,001$) als auch in der Medioclavicularlinie und im linkem Leberlappen (Mean [m/s]: 1,243 vs. 1,323; 95%-CI [m/s]: 0,045 – 0,111; $p<0,001$). Das Modell zeigte außerdem signifikante Unterschiede über alle Messungen zwischen transversaler und sagittaler Schallkopforientierung (Mean [m/s]: 1,255 vs. 1,297; 95%-CI [m/s]: 0,014 – 0,07; $p=0,004$).

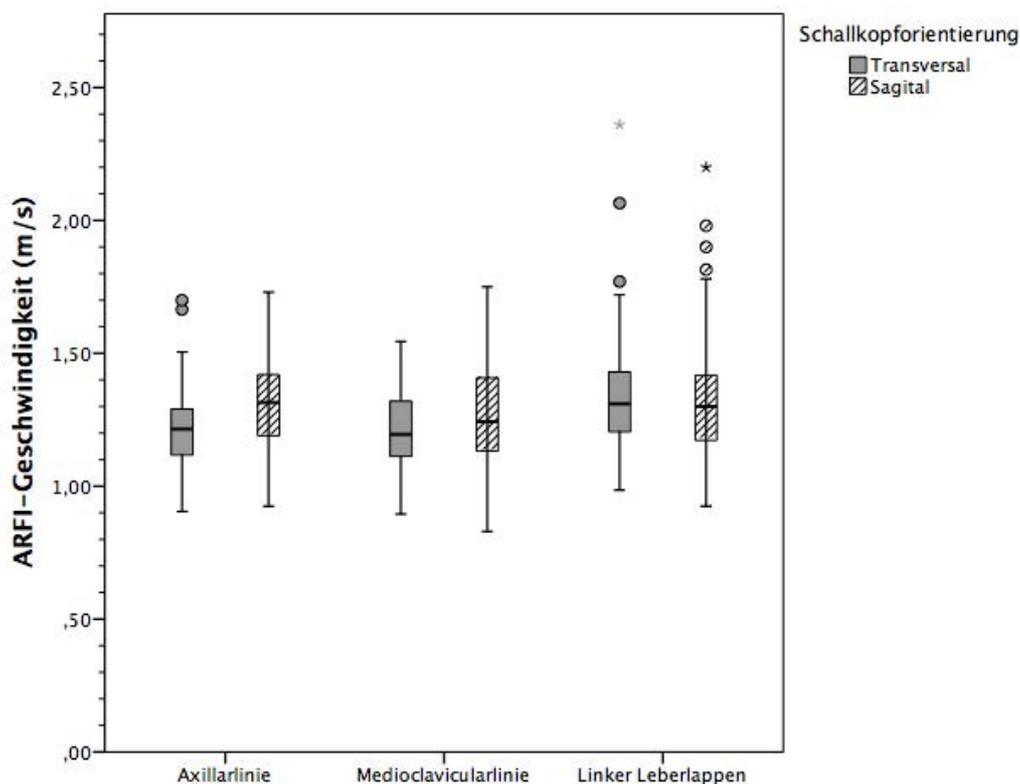


Abbildung 12: Boxplott der ARFI-Messwerte der drei Messorte und je zwei Schallkopforientierungen.

In einer multivariaten linearen Regressionsanalyse aller ARFI-Messwerte mit den möglichen Einflussfaktoren „Geschlecht“, „Alter“, „Body-Mass-Index (BMI)“ und „Portalvenöser Flussgeschwindigkeit“ mit schrittweisem Einschluss zeigte lediglich das Alter einen geringen Einfluss auf das Rechenmodell ($B=-0,008$, $p=0,012$). Bei Analyse der ARFI-Messwerte, welche in interkostaler Orientierung in der Axillarlinie erhoben wurden, zeigte keiner der oben genannten Einflussfaktoren einen Einfluss auf das Rechenmodell.

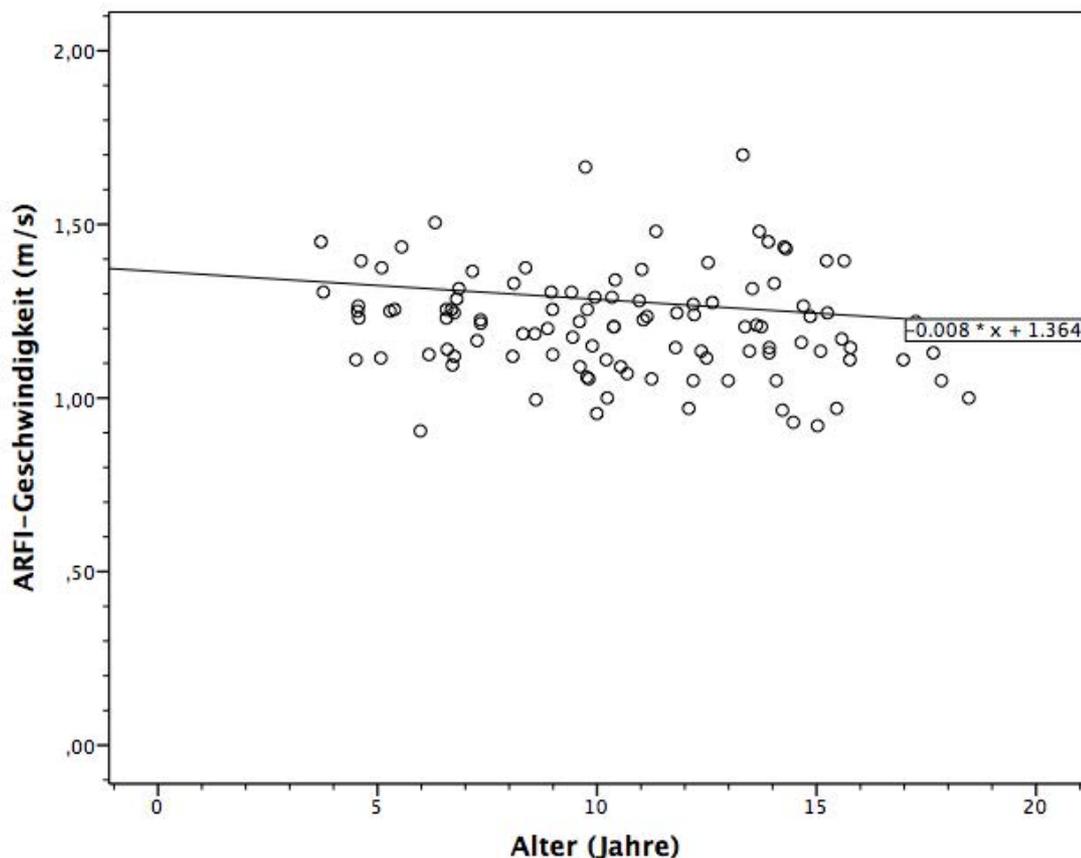


Abbildung 13: Abhängigkeit der ARFI-Geschwindigkeit vom Alter

4.2.2. ARFI bei Probanden mit Leberpathologie

Das Kollektiv der Kinder und Jugendlichen mit Leberpathologien zeigte eine mittlere ARFI-Geschwindigkeit von $1,629 \pm 0,576$ m/s (Range: 0,75 m/s – 4,12 m/s) bei einem Median von 1,40 m/s.

Wie unter 4.2.1 aufgeführt bestehen teils deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Messmethoden der ARFI-Werte. Deshalb wurde die weitere Analyse der ARFI-Messungen der Nichtlebergesunden anhand der Messmethode mit der niedrigsten Standardabweichung durchgeführt – der Messung in der Axillarlinie in interkostaler Schallkopforientierung. Probanden mit einer Mukoviszidose (Mean= $1,51 \pm 0,41$ m/s, Median=1,37 m/s) und Leberfibrose ohne bestehende Mukoviszidose (Mean= $2,86 \pm 1,01$ m/s, Median=1,885 m/s) zeigten teils deutlich erhöhte ARFI-Messwerte – bei allerdings nur geringen Fallzahlen im Vergleich zur Gruppe der Lebergesunden (N=10 bzw. N=4). Probanden mit einer Steatose waren im Mittel ebenfalls durch etwas höhere ARFI-Messwerte charakterisiert (Mean= $1,30 \pm 0,44$ m/s).

Nachfolgende Tabelle zeigt die deskriptive Statistik der ARFI-Messungen der Lebergesunden und der verschiedenen Subgruppen der Nichtlebergesunden.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der ARFI-Messungen in AXL in interkostaler Schallkopforientierung für Lebergesunde und nichtlebergesunde Probanden.

	Gesund	Mukoviszidose	Fibrose	Steatose	Andere
Anzahl	107	10	4	13	9
Mean	1,213	1,508	2,856	1,303	1,213
SD	0,149	0,408	1,009	0,443	0,139
SF	0,014	0,129	0,381	0,123	0,046
Median	1,215	1,37	1,885	1,295	1,20
Minimum	0,91	1,16	1,14	0,78	1,03
Maximum	1,70	2,49	3,38	2,35	1,44

Neben der unter 4.2.1 erläuterten Untersuchung der verschiedenen Messmethoden erfolgte die Analyse der möglichen Einflussfaktoren „Geschlecht“, „Alter“, „BMI“, „Vorliegen einer Mukoviszidose“ (ja/nein), „Vorliegen einer Leberfibrose ohne zugrundeliegende Mukoviszidose“ (ja/nein) und „Vorliegen einer Steatose“ (ja/nein) unter Berücksichtigung sowohl der Lebergesunden als auch der Probanden mit Leberpathologien in einem multivariaten linearen Regressionsmodell mit schrittweisem Einschluss. Hierbei trug für ARFI-Messungen in der Axillarlinie mit interkostaler Orientierung das Vorhandensein einer Fibrose mit dem Faktor 1,6 hochsignifikant zur Modellerklärung bei ($p < 0,001$). Das Vorliegen einer Mukoviszidose hatte ebenso einen signifikanten Einfluss ($B=0,216$, $p=0,002$). Das Rechenmodell ist signifikant ($p < 0,001$), die Varianz der ARFI-Messwerte konnte in diesem Rechenmodell zu 56,9% auf das Vorliegen beider Variablen zurückgeführt werden.

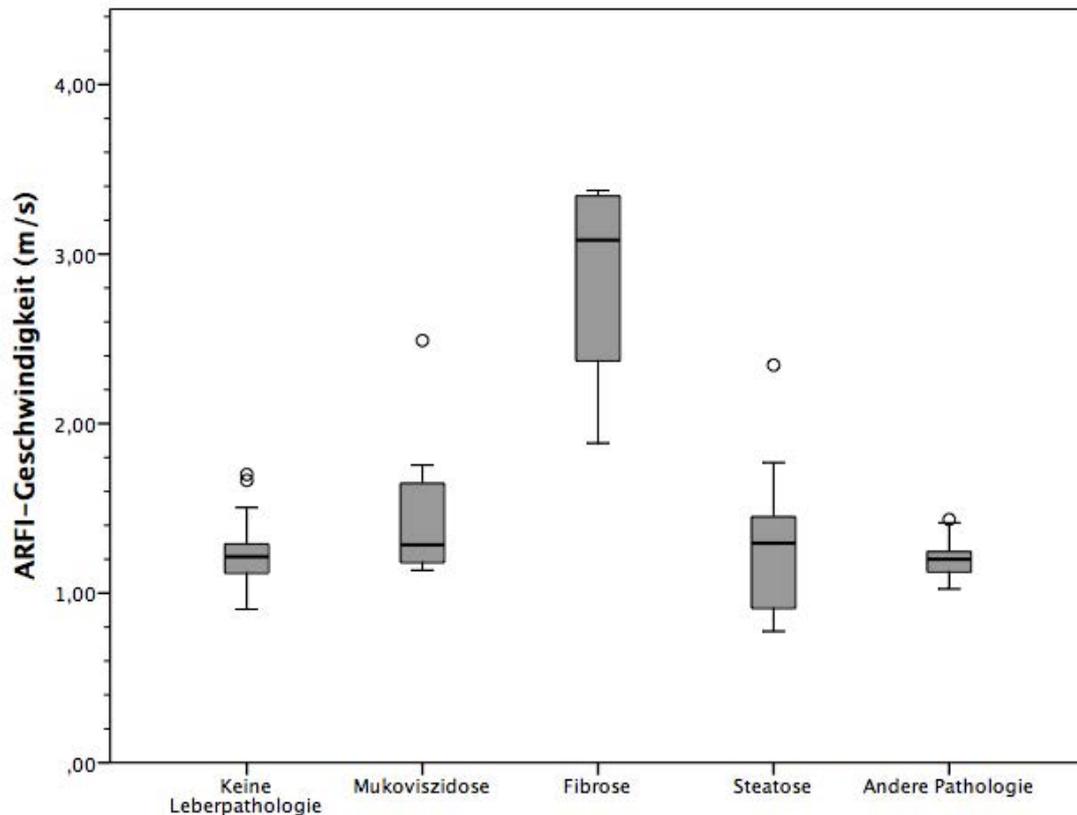


Abbildung 14: Boxplots der gemessenen ARFI-Geschwindigkeiten bei Messung in transversaler Orientierung in Axillarlinie für lebergesunde Kinder und Kinder/Jugendliche mit Leberpathologien.

4.3. Zone Speed Index

Es wurden insgesamt 1360 ZSI-Messungen durchgeführt. Die geringere Anzahl an ZSI-Messungen gegenüber den ARFI-Messungen entstand durch eine Anpassung des Messprotokolls nach den ersten 40 Probanden, danach wurden zusätzlich Messungen in sagittaler Schallkopforientierung durchgeführt. Der Mittelwert über alle Messungen betrug $23,23 \pm 31,98 \text{ m/s}$ (Range: $-135 - 105 \text{ m/s}$, Median: 30 m/s). Für die weitere Auswertung wurde analog zu ARFI je Messort und Schallkopforientierung aus den beiden erhobenen Messwerten der Mittelwert gebildet. Die gemittelten ZSI-Messwerte waren näherungsweise normalverteilt:

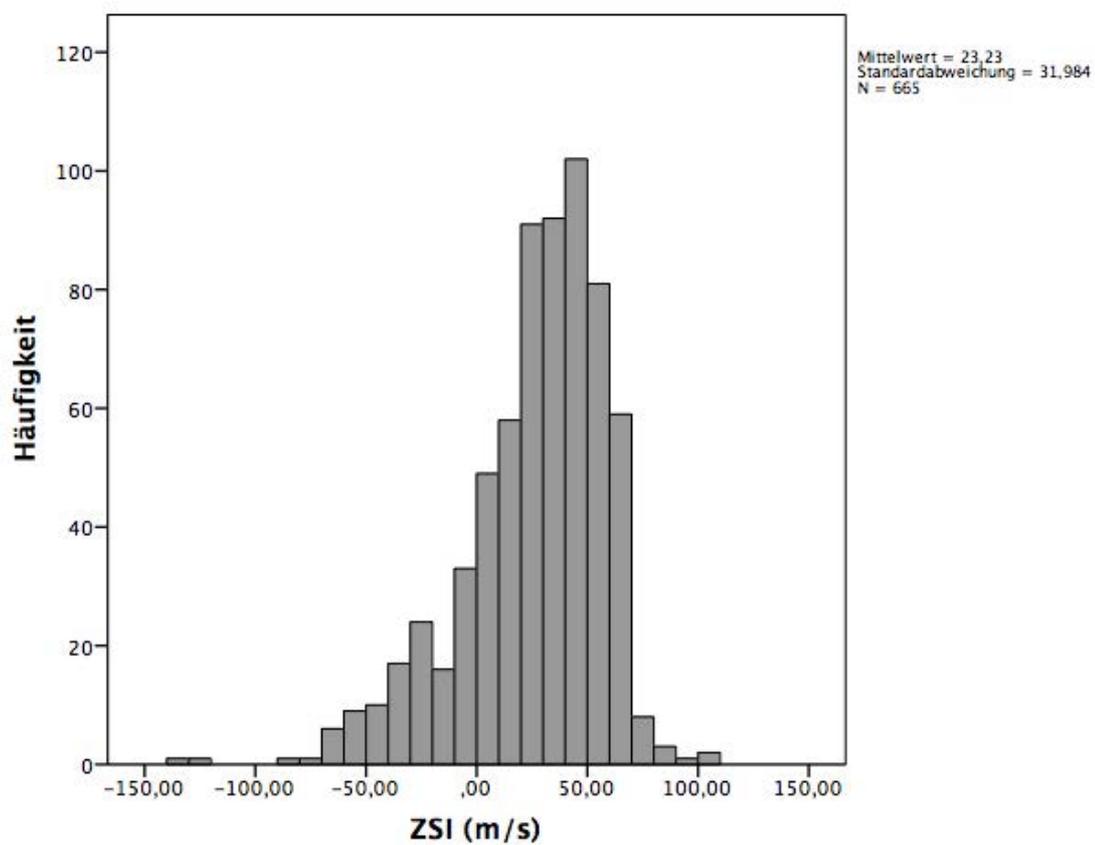


Abbildung 15: Histogramm aller gemittelten ZSI-Geschwindigkeiten.

Für die weitere Auswertung wurde ein extremer Ausreisser aus der Auswertung ausgeschlossen (gesunder Proband mit ZSI-Werten von (-140) – (-120)m/s).

4.3.1. ZSI bei Lebergesunden

Gemittelt über alle Messungen betrug die mittlere ZSI-Geschwindigkeit $27,68 \pm 24,80\text{m/s}$ bei einem Median von 30m/s (Range: $-75\text{m/s} - 85\text{m/s}$). Die Messwerte sind näherungsweise normalverteilt. Nachfolgende Tabelle zeigt die deskriptive Statistik der ZSI-Messungen, aufgeschlüsselt nach Messort und Schallkopforientierung.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der ZSI-Messungen der Lebergesunden. Werte in m/s

	AXL tra	AXL sag	MCL tra	MCL sag	LL tra	LL sag
Anzahl	97	57	97	59	97	59
Mean	30,0	31,23	26,58	32,17	24,58	22,67
SD	20,87	23,22	23,16	24,03	30,38	25,1
SF	2,11	3,08	2,34	3,10	3,1	3,29
Median	35	35	25	35	30	25
Minimum	-45	-40	-50	-60	-70	-35
Maximum	70	75	65	65	85	60
P25	20	10	15	20	5	5
P75	45	50	45	50	50	40

Analog zum ARFI-Verfahren erfolgte die Analyse der Messmethoden in einem gemischten linearem Modell mit den Einflussgrößen Schallkopforientierung und Messort. Hierbei zeigten sich weder zwischen den verschiedenen Messorten, noch den unterschiedlichen Schallkopforientierungen signifikante Unterschiede. Tendenziell niedrigere ZSI-Messwerte traten bei Messungen im linken Leberlappen auf. Die größte Standardabweichung der Messungen bestand bei Messung in transversaler Orientierung im linken Leberlappen ($SD=30,4\text{m/s}$). Messungen in transversaler Orientierung in der Axillarlinie und Medioclavicularlinie ergaben die geringste Standardabweichung ($SD=20,87\text{m/s}$ bzw. $23,16\text{m/s}$).

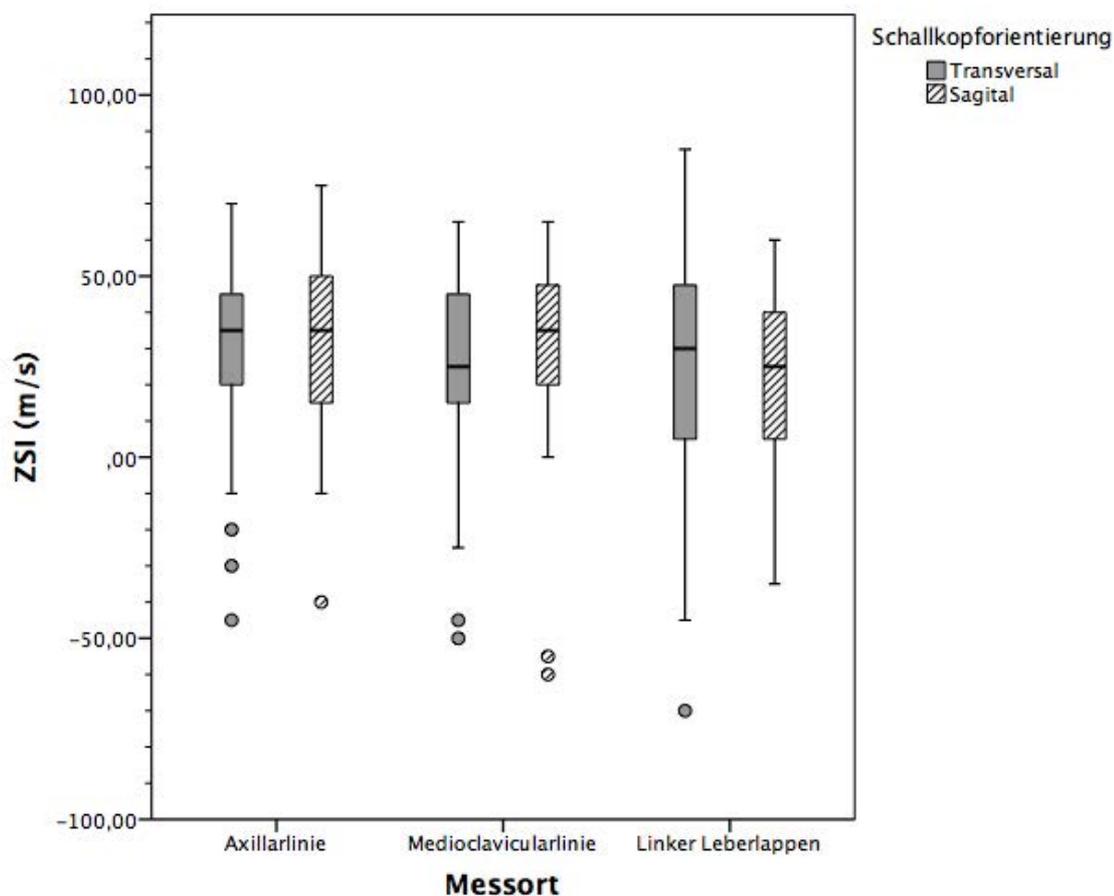


Abbildung 16: Boxplots der ZSI-Messwerte der Messorte und Schallkopforientierungen

In einer multivariaten linearen Regressionsanalyse aller ZSI-Messungen mit schrittweisem Einschluss und den Einflussgrößen „BMI“, „portalvenöse Flussgeschwindigkeit“, „Alter“ und „Geschlecht“ trug der BMI hochsignifikant ($p < 0,001$) mit dem Faktor $-4,133$ zur Modellerklärung bei. Für Messungen in interkostaler Orientierung in der Axillarlinie hatte ebenso lediglich der BMI mit dem Faktor $-3,077$ einen hochsignifikanten Einfluss ($p < 0,001$).

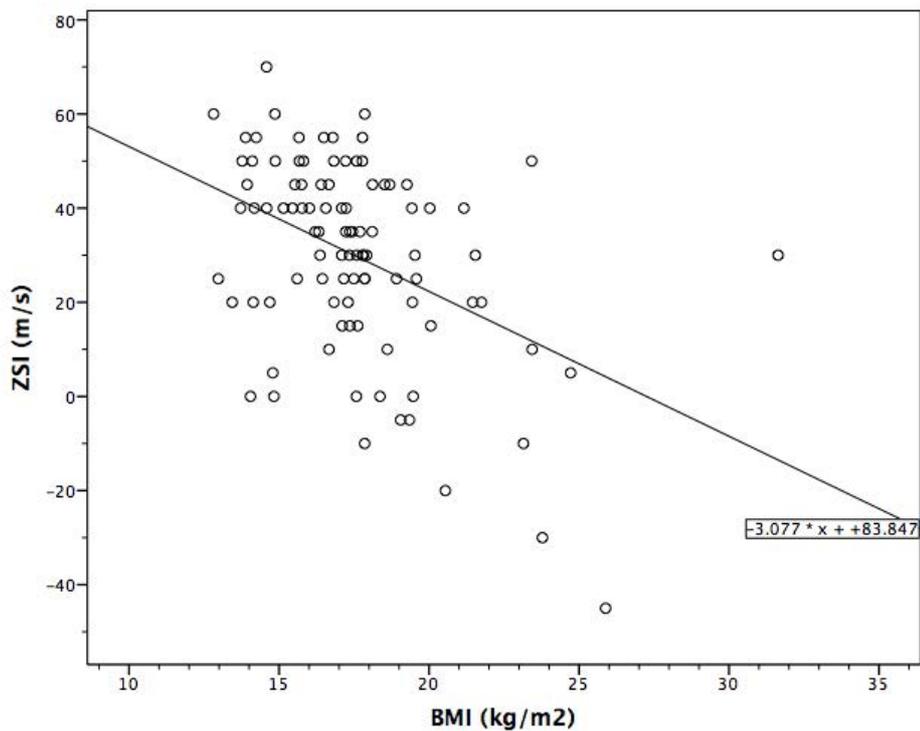


Abbildung 17: Abhängigkeit der ZSI-Geschwindigkeit vom BMI für Messungen in interkostaler Orientierung in der Axillarlinie

4.3.2. ZSI bei Probanden mit Leberpathologien

Das Kollektiv der Probanden mit Leberpathologien zeigte eine mittlere ZSI-Geschwindigkeit von $14,78 \pm 35,43 \text{ m/s}$ (Range: $-65 - 90 \text{ m/s}$, Median: 25 m/s).

Für die Auswertung der ZSI-Messwerte der Subgruppen der nichtlebergesunden Probanden wurden analog zu ARFI lediglich Werte verwendet, die in der Axillarlinie in interkostaler Schallkopforientierung erhoben worden – auch bei ZSI ist dies die Messmethode mit der kleinsten Standardabweichung. Weiterhin entstammen die Messwerte somit topographisch ähnlichen Leberarealen.

Es zeigten sich bei Kindern und Jugendlichen mit einer Mukoviszidose (Mean= $48,33 \pm 11,46 \text{ m/s}$) bzw. Leberfibrose ohne zugrundeliegende Mukoviszidose (Mean= $48,33 \pm 30,139 \text{ m/s}$) höhere ZSI-Messwerte im Vergleich zum gesunden Kollektiv (Mean= $30,78 \pm 19,50 \text{ m/s}$) – bei jedoch nur kleinen Fallzahlen in beiden Subgruppen (9 bzw. 3 Probanden). Kinder und Jugendliche die die sonographischen Kriterien der Steatose erfüllten, waren durch deutlich niedrigere ZSI-Messwerte (Mean= $-5,67 \pm 38,84 \text{ m/s}$) charakterisiert.

Nachfolgende Tabelle zeigt die deskriptive Statistik der ZSI-Messungen der Lebergesunden und der verschiedenen Subgruppen der Nichtlebergesunden.

Tabelle 6: ZSI-Geschwindigkeiten der Probandengruppen. c = ZSI-Mittelwert umgerechnet in zugehörige Schallgeschwindigkeit

	Gesund	Mukovis- zidose	Fibrose	Steatose	Andere
Anzahl	97	9	3	15	9
Mean [m/s]	30,0	44,50	48,33	-5,67	31,67
c [m/s]	1570,0	1584,5	1588,3	1534,4	1571,7
SD [m/s]	19,498	11,456	30,139	37,837	27,726
SF [m/s]	1,990	3,819	17,401	9,770	9,242
Median [m/s]	35	47,5	45	-15	30
Minimum [m/s]	-30	25	20	-65	-10
Maximum [m/s]	70	60	80	90	80

Eine multivariate lineare Regressionsanalyse mit schrittweisem Einschluss und den möglichen Einflusskriterien „Geschlecht“, „Alter“, „BMI“, „Vorliegen einer Mukoviszidose“ (ja/nein), „Vorliegen einer Leberfibrose ohne zugrundeliegende Mukoviszidose“ (ja/nein) und „Vorliegen einer Steatose“ (ja/nein) unter Berücksichtigung sowohl der Lebergesunden als auch der Probanden mit Leberpathologien hatte neben dem BMI ($B=-3,876$, $p<0,001$) und einer bestehenden Mukoviszidose ($B=17,77$, $p=0,01$) auch das Alter ($B=1,313$, $p=0,015$) einen signifikanten Einfluss. Durch den BMI, das Alter und das Vorliegen einer Mukoviszidose konnten 32,8% der Messwertvariabilität in diesem Regressionsmodell erklärt werden.

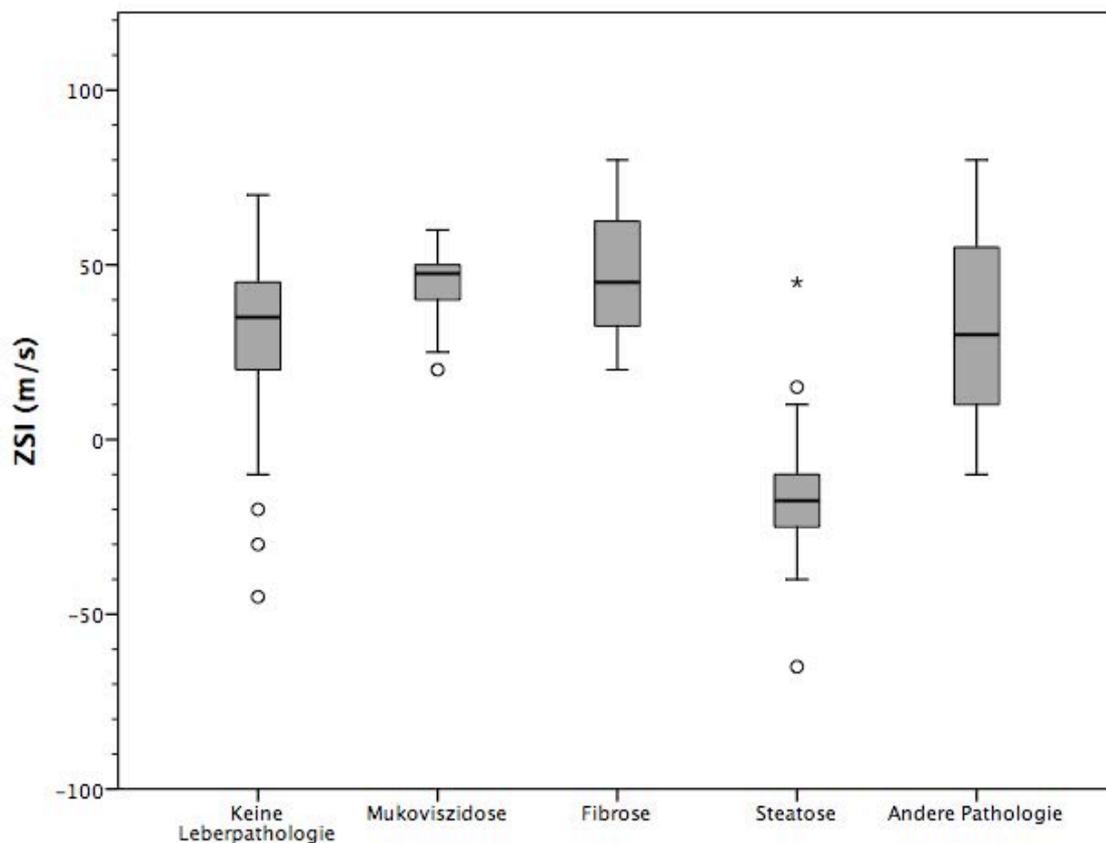


Abbildung 18: Box-Plotts der gemessenen ZSI-Geschwindigkeiten bei Messung in transversaler Orientierung in der Axillarlinie für Lebergesunde und Kinder/Jugendliche mit Leberpathologien.

4.4. Zusammenhang zwischen ARFI und ZSI

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen an gleichen Orten/Schallkopforientierungen erhobenen ARFI- und ZSI-Messwerten bei einem Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,049 ($p=0,207$). Auch bei der Analyse der ARFI- und ZSI-Messwerte in interkostaler Orientierung in AXL ergab sich nur ein schwacher Zusammenhang zwischen ARFI- und ZSI-Messwerten bei einem Spearman-Korrelationskoeffizienten von 0,247 ($p=0,004$).

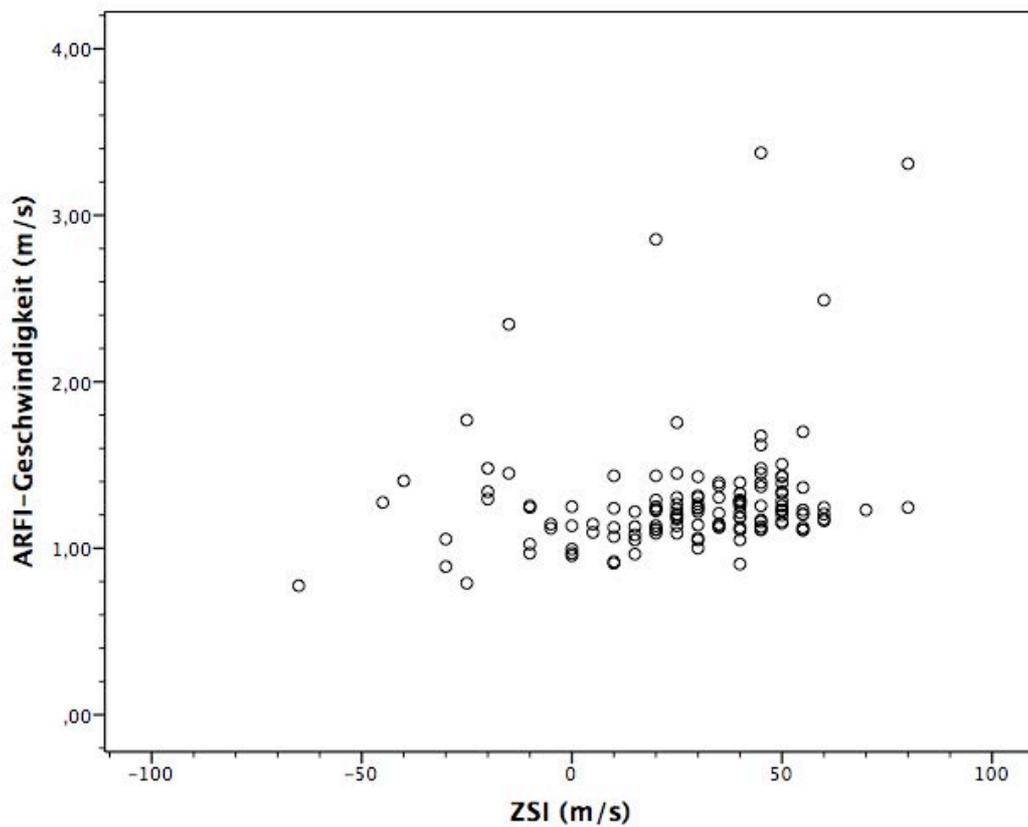


Abbildung 19: ARFI-Geschwindigkeit in Abhängigkeit von ZSI bei Messung in interkostaler Orientierung in der Axillarlinie.

5. Diskussion

5.1. Studiendesign und Probandenrekrutierung

In dieser Studie wurden prospektiv die Vergleichbarkeit des ARFI- und ZSI-Verfahrens sowohl bei Lebergesunden als auch bei Probanden mit Leberpathologien untersucht. Es wurden dazu Patienten auf den pädiatrischen und kinderchirurgischen Stationen des Universitätsklinikums Halle/Saale sowie im Untersuchungsalltag im Kinderultraschall rekrutiert.

Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt: bei unauffälliger Leberanamnese (keine Medikamenteneinnahme, kein stumpfes Bauchtrauma, keine systemische Erkrankung einschließlich akuter Infektionen, keine bekannte Erkrankung mit Leberbeteiligung, unauffällige B-Bildsonographie) in die Gruppe der Lebergesunden, ansonsten erfolgte die Zuordnung in die Gruppe der Probanden mit Leberpathologien. Leberspezifische Laborparameter wurden aufgrund des noninvasiven Ansatzes nicht erhoben.

Eine Vielzahl der ARFI-Studien im Kindesalter an lebergesunden Probanden nutzt eine unauffällige B-Bildsonographie des Oberbauchs zur Einteilung in diese Probandengruppe (Eiler et al., 2012; Hanquinet et al., 2013a; Lee et al., 2013; Marginean und Marginean, 2012). Eiler et al. sowie Matos et al. nutzten den BMI als zusätzliches Kriterium (Eiler et al., 2012; Matos et al., 2014). In einer rumänischen Studie mussten leberspezifische Laborparameter zusätzlich im Normbereich liegen (Marginean und Marginean, 2012).

Probanden mit klinisch bestätigter Mukoviszidose stammten größtenteils aus unserer Mukoviszidose-Ambulanz und wurden in die Subgruppe der an Mukoviszidose erkrankten Probanden eingeteilt. Für alle Patienten der Fibrose-Subgruppe (ohne bekannte Mukoviszidose) liegt eine histologische Sicherung vor. Einzelne Studien im Kindes- und nahezu alle Studien im Erwachsenenalter nutzen hierzu histologisch gesicherte Fibrorestadien (Boozari et al., 2010; Goertz et al., 2013; Hanquinet et al., 2013b; Pinto et al., 2013). Die Einteilung in Probanden der Subgruppe „Steatose“ erfolgte lediglich anhand sonomorphologischer B-Bildveränderungen, hier liegen keine histologischen Sicherungen vor. Eine rumänische Studie (Marginean und Marginean, 2012) nutzte zusätzlich den BMI nach Perzentilen - Definition der WHO sowie Laborparameter zur Zuordnung in eine vergleichbare Untersuchungsgruppe. Auf eine gezielte histologische Sicherung der einzelnen Krankheitsbilder im Rahmen der Studie wurde aufgrund der Invasivität und der möglichen Risiken verzichtet.

Bezüglich der Größe der Gruppe der Lebergesunden und der Nichtlebergesunden besteht ein nicht zu vernachlässigender Bias bezüglich der Gruppengröße, gleiches gilt noch deutlicher für die einzelnen Subgruppen der nicht Lebergesunden. Eine Vielzahl der bisher veröffentlichten ARFI-Studien im Kindesalter konzentriert sich entweder auf Lebergesunde (Eiler et al., 2012; Hanquinet et al., 2013a; Weinitschke, 2015), oder eine spezifische Lebererkrankung mit einer kleineren Kontrollgruppe (Behrens et al., 2013; Marginean und Marginean, 2012; Noruegas et al., 2012). So untersuchte eine portugiesische Studie mehr als 50 Kinder mit fibrotischen Lebergewebsveränderungen (Noruegas et al., 2012). Hier wären größere Subpopulationen sehr wünschenswert gewesen, jedoch ist das Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Halle diesbezüglich leider begrenzt.

Alle ARFI- und ZSI-Messungen wurden in geringer Inspiration unter Atemanhaltung erhoben, um Messartefakte durch die Atemanhaltung zu vermeiden. Goertz et al. konnten inzwischen zeigen, dass für ARFI-Messungen bei Erwachsenen keine spezifische Atemlage nötig ist. Hanquinet et al. kamen bei Kindern und Jugendlichen zu einer ähnlichen Schlussfolgerung, jedoch ohne den Einfluss der Atemlage exakt zu bestimmen (Hanquinet et al., 2013a). Retrospektiv betrachtet hätte eine Untersuchung in flacher Atmung unseren Untersuchungsablauf stark vereinfacht, da das Erreichen einer geringen Inspirationstiefe insbesondere bei jüngeren Kindern nur schwer möglich ist. Aus diesem Grund konnten auch nur Probanden bis zu einem minimalen Alter von 3,6 Jahren untersucht werden. Die Forschungsgruppe um Karlas et al. stellten einen möglichen Einfluss der Atemlage auf die ARFI-Messungen fest - hier fanden sich bei Erwachsenen erhöhte ARFI-Werte bei maximaler Inspirationstiefe (Karlas et al., 2011). Laut aktueller Studienlage ist der Einfluss der Atmung auf die ZSI-Messungen bisher nicht publiziert worden. Um ähnliche Untersuchungsbedingungen zu erreichen entschieden wir uns, auch die ZSI-Messungen in geringer Inspirationstiefe unter Atemanhaltung durchzuführen.

In unserem Untersuchungsprotokoll blieb der Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme bzw. die Nüchternheit der Probanden zum Untersuchungszeitpunkt ohne Beachtung. Jedoch konnten Goertz et al sowie Popescu et al. nachweisen, dass eine Nahrungsaufnahme zu einer relevanten Erhöhung der ARFI-Messwerte ca. 30min bis 60min postprandial führt (Goertz et al., 2012; Popescu et al., 2013). Ein möglicher Einfluss der Nahrungsaufnahme auf ZSI-Messungen wurde bisher nicht publiziert. Zukünftige Studien sollten deshalb bei nüchternen Patienten durchgeführt werden.

Als Stärke dieser Studie ist die Untersuchung der drei verschiedenen Untersuchungsgebiete mit jeweils zwei Schallkopforientierungen anzusehen, um einen möglichen Referenzmessort/ und -schallkopforientierung empfehlen zu können. Dies steht in großem Gegensatz zu vielen bisher publizierten ARFI- und ZSI-Studien, bei denen meist Messungen an wenigen Messorten, in der Vielzahl auch nur in einer Schallkopforientierung erfolgte.

Um die Untersuchungszeit für die Probanden in einem erträglichen Rahmen zu halten, entschieden wir uns, lediglich zwei Messungen je Messort/Schallkopforientierung durchzuführen und aus den jeweils erhobenen Messungen je Kombination den Mittelwert zu bilden. In Anbetracht der jetzt verfügbaren Studienlage für das ARFI-Verfahren ist dies als kritisch zu betrachten, mehrere Autoren empfehlen inzwischen die Erhebung von fünf Messungen je Messort im Kindesalter (Fontanilla et al., 2014; Hanquinet et al., 2013a), im Erwachsenenalter sogar von zehn Messungen (Jaffer et al., 2012; Karlas et al., 2011). Letztlich hätte eine Adaptierung dieser Empfehlungen auf unser Studiendesign die Anzahl der durchzuführenden Messwiederholungen von 24 auf 60 bis 120 Messungen erhöht, was in Anbetracht pädiatrischer Patienten sehr schwierig erscheint. Bozari et al. erhoben in ihrer ZSI-Studie bei Erwachsenen fünf Messwiederholungen je Patient, hierbei wurde jedoch lediglich der rechte Leberlappen in interkostaler Orientierung untersucht (Boozari et al., 2010).

Die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Probanden für das ARFI- und ZSI-Verfahren differieren um zehn. Einerseits wurde das ZSI-Protokoll nach den ersten acht Patienten angepasst. Andererseits gab es eine geringe Anzahl an Probanden, bei denen ein Verfahren aus unterschiedlichen Gründen nicht evaluiert werden konnten (Abbruch durch den Probanden, logistische Gründe, Geräteausfall, etc.). Die Probanden wurden meist zuerst mit dem ARFI-Verfahren, danach mit dem ZSI-Verfahren untersucht, was dabei dann maßgeblich zur größeren Gruppenstärke des ARFI-Kollektivs führte. Dieses Problem ließe sich durch eine alternierende Reihenfolge der beiden Untersuchungsverfahren verringern.

Eine Evaluierung der Intra- und Interobserver-Reliabilität des ZSI- und ARFI-Verfahrens erfolgte in dieser Studie nicht, alle Probanden wurden von nur einem Untersucher untersucht. Die Reproduzierbarkeit des ARFI-Verfahrens wurde bereits mehrfach überprüft und wird allgemein als gut betrachtet (Guzman-Aroca et al., 2011). Jaffer et al. konnten für das ARFI-Verfahren in ihrer Studie eine gute Intra- und Interobserverreliabilität bei Messungen im rechten Leberlappen zeigen, bei deutlich

schlechterer Reproduzierbarkeit im linken Leberlappen (Jaffer et al., 2012). Eiler et al. fanden mit dem ARFI-Verfahren an einem pädiatrischen Kollektiv eine gute Inter-Observerreliabilität bei schlechterer Intra-Observerreliabilität (Eiler et al., 2012). Boozari et al. stellten bei ZSI-Messungen an einem Erwachsenen-Kollektiv eine gute Intra- und Interobserver-Reliabilität fest, doch erfolgten hier nur Messungen im Lebersegment VI/VII (Boozari et al., 2010). Eine Überprüfung der Reliabilität insbesondere der ZSI-Messungen an unserem pädiatrischen Kollektiv hätte diese Studie sicherlich bereichert, hier muss leider auf zukünftige Studien verwiesen werden.

5.2. Ermittelte ARFI-Werte bei lebergesunden Probanden

Gemittelt über alle ARFI-Messungen bei lebergesunden Probanden bestimmten wir eine ARFI-Geschwindigkeit von $1,276 \pm 0,188$ m/s bei einem Median von 1,255m/s. Bei genauerer Betrachtung der Messorte zeigten sich im rechten Leberlappen mit mittleren ARFI-Geschwindigkeiten von 1,262 m/s in AXL und 1,243 m/s in MCL signifikant niedrigere Messwerte als im linken Leberlappen bei hier gemittelten 1,323 m/s. Diese Unterschiede sind bereits aus diversen Studien im Erwachsenen- und Kindesalter bekannt (Eiler et al., 2012; Fontanilla et al., 2014; Gallotti et al., 2010). Jaffer et al stellten fest, dass die Bewegungen der Leber durch Herzschläge insbesondere im linken Leberlappen die ARFI-Messwerte verfälschen, teils sogar unmöglich machen (Jaffer et al., 2012). Eine weitere mögliche Erklärung ist die, wenn auch geringe, Kompression des Lebergewebes durch das Aufsetzen des Schallkopfes, welche bei Messung in Axillarlinie durch die Rippen vermindert wird (D'Onofrio et al., 2010). Mit Hinblick auf die in dieser Studie ermittelten Standardabweichungen und Mittelwerte je Messort lassen sich diese Theorien untermauern – die Streuung der Messwerte ist im linken Leberlappen am höchsten und bei Messung im Lebersegment VI/VII am niedrigsten (0,14 m/s vs. 0,2 m/s für transversale Messungen).

Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Messungen in transversaler und longitudinaler Schallkopforientierung mit Mittelwerten von 1,255 m/s respektive 1,297 m/s. Unsere Messungen in transversaler/interkostaler Schallkopforientierung machen eine niedrigere Standardabweichung als Messungen in longitudinaler Orientierung sichtbar. Dieser Effekt ist bisher noch nicht näher untersucht wurden. Möglicherweise spielt auch hier die anatomische Nähe von Herz, Zwerchfell und Leber und die Weiterleitung der Herzbewegung auf die Leber eine Rolle. Die physiologisch erhöhte Beweglichkeit der Leber in Körperlängsachse im Vergleich zur Transversalebene könnte diesen Effekt noch weiter verstärken – zumal Bewegungsartefakte generell

gering erhöhte ARFI-Werte zur Folge haben (Giannantonio et al., 2011; Hsu et al., 2009). Auch ist es denkbar, dass das durch die Rippen bedingte kleine Schallfenster bei Messung in der Axillarlinie in Längsorientierung und die hierdurch teils hervorgerufene Angulierung der Mess-ROI die Genauigkeit der ARFI-Messungen beeinflusst. Karlas et al. konnten in einer Studie zeigen, dass der ROI-Winkel einen geringen, aber signifikanten Einfluss auf ARFI-Messwerte hat (Karlas et al., 2011).

Bei Betrachtung aller Messorte und Schallkopforientierungen zeigten Messungen in interkostaler Orientierung in der Axillarlinie die geringste Streuung ($SD = 0,14$ m/s) und wurden deshalb auch in der weiteren Auswertung als Referenzpunkt für die Gruppe der nichtlebergesunden Probanden verwendet. Die gemittelte ARFI-Geschwindigkeit an diesem Messpunkt in interkostaler Orientierung betrug $1,21$ m/s bei einem Median von ebenfalls $1,21$ m/s. Vergleichbare Studien im Kindesalter bestimmten im Mittel etwas geringere ARFI-Geschwindigkeiten: Hanquinet et al. publizierten mit $1,11$ m/s ($SD 0,12$ m/s) die niedrigste ARFI-Geschwindigkeit, Eiler et al. mit $1,16$ m/s ($SD 0,14$ m/s) den höchsten Wert (Eiler et al., 2012; Hanquinet et al., 2013a; Lee et al., 2013; Noruegas et al., 2012). Eine mögliche Erklärung könnten auch die unterschiedlichen Studiendesigns liefern: Während beispielsweise Hanquinet et al. fünf Messwiederholungen je Messort erhoben und sechs Stunden Nüchternheit voraussetzten, wurden in dieser Studie lediglich 2 Messwiederholungen durchgeführt, Nüchternheit nicht vorausgesetzt bzw. der Zeitpunkt der vorhergehenden Nahrungsaufnahme gar nicht erfasst. Beide Faktoren sind inzwischen bekannte Störgrößen der ARFI-Messungen, wie bereits unter 5.1 diskutiert und müssen in zukünftigen Studiendesigns berücksichtigt werden.

5.3. Ermittelte ZSI-Werte bei lebergesunden Probanden

Gemittelt über alle ZSI-Messungen ergab sich ein ZSI-Wert von $27,68$ m/s $\pm 24,80$ m/s bei einem Median von 30 m/s. Eine Analyse der Messorte und Schallkopforientierungen ergab keine signifikanten Unterschiede, Messungen in transversaler Orientierung weisen jedoch eine tendenziell niedrigere Streuung als Messungen in longitudinaler Schallkopfausrichtung auf. Auch sind die ZSI-Messungen im linken Leberlappen durch die höchsten Standardabweichungen charakterisiert. Wie auch beim ARFI-Verfahren stellte sich die Messung in der Axillarlinie in interkostaler Schallkopforientierung als der Messort mit der geringsten Streuung heraus mit einem Mittelwert von $30,0$ m/s ($SD = 20,87$ m/s) sowie einem Median von 35 m/s. Umgerechnet auf die Ausbreitungsschallgeschwindigkeit im Gewebe bedeutet dies einen mittleren Wert von

1570 m/s. Born et al. veröffentlichten zwei ZSI-Studien mit mittleren geschätzten Schallgeschwindigkeiten von 1565 m/s und 1564 m/s für Kinder mit normalem Körpergewicht (Born et al., 2015; Born und Franke, 2011). Boozari et al. ermittelten an einem Erwachsenenkollektiv eine Schallgeschwindigkeit von 1559 m/s bei Lebergesunden (Boozari et al., 2010). Chen et al. bestimmten 1987 durch in vivo-Messung eine mittlere Schallgeschwindigkeit von ca. 1578 m/s (Chen et al., 1987), Lin et al. 1986 ex vivo eine mittlere Schallgeschwindigkeit von ca. 1574 m/s (Lin et al., 1987).

Obwohl das ZSI-Verfahren technisch und physikalisch betrachtet einen gänzlich anderen Parameter als das ARFI-Verfahren bestimmt (Schätzwert der Abweichung der Schallgeschwindigkeit im Gewebe vs. Ausbreitungsgeschwindigkeit der Gewebeverformung), erscheint es doch naheliegend, dass auch hier die anatomische Nähe von Herz, Zwerchfell und linkem Leberlappen und die dadurch entstehenden physiologischen Bewegungen mögliche Störgrößen darstellen können. Auch erwies sich in der Praxis die Platzierung der im Vergleich zum ARFI-Verfahren zehnmal größeren Mess-ROIs im linken Leberlappen insbesondere bei kleineren Kindern bisweilen als sehr schwierig. Messungenauigkeiten durch partielle Erfassung der Leberkapsel und/oder des umgebenden Lebergewebes waren teils nur mit großem Aufwand zu vermeiden. Der ZSI-Wert wird durch das Gerät lediglich in Schritten von 10 m/s ausgegeben, auch hierdurch entstehen Messungenauigkeiten. Anpassungen des Gerätealgorithmus mit der Ausgabe höher aufgelöster ZSI-Werte könnten dieses Problem beheben.

5.4. Einfluss demographischer Faktoren und der portalvenösen Flussgeschwindigkeit auf ARFI-Messungen lebergesunder Probanden

Bei Betrachtung des Einflusses von Geschlecht, Alter, BMI und portalvenöser Flussgeschwindigkeit auf alle Messwerte fand sich lediglich ein sehr kleiner, jedoch signifikanter negativer Zusammenhang zwischen Alter und ARFI-Geschwindigkeit. Bei Messungen in interkostaler Schallkopforientierung in der Axillarlinie konnte kein signifikanter Einfluss der oben genannten Faktoren nachgewiesen werden.

Die Datenlage bezüglich des Einflusses des Alters auf ARFI-Messungen ist derzeit sehr heterogen. Eiler et al. sowie Hanquinet et al. konnten keinen signifikanten Einfluss des Alters feststellen (Eiler et al., 2012; Hanquinet et al., 2013a). Matos et al. und Lee et al. fanden bei Probanden mit einem Alter von weniger als sechs

beziehungsweise fünf Jahren signifikant erhöhte ARFI-Messwerte, wobei die Arbeitsgruppe um Matos dies auf die geringere Compliancefähigkeit kleinerer Kinder zurückführte (Lee et al., 2013; Matos et al., 2014). Bei genauerer Betrachtung scheint diese Begründung plausibel, ARFI-Messungen bei Kindern bis zu einem Alter von sechs Jahren sind in dieser Studie im Vergleich zu älteren Teilnehmern gering erhöht, es findet sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen (Differenz für interkostale Messung in Axillarlinie ca. 0,05 m/s, 95%-CI -0,03 – 0,13 m/s).

Der BMI hatte in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf die ARFI-Messungen. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Marginean et al, die ebenfalls keinen relevanten Einfluss des BMI auf ARFI-Messungen bei lebergesunden Kindern und Jugendlichen feststellten (Marginean und Marginean, 2012). Studien an Erwachsenenkollektiven zeigten, dass ein BMI größer 25 kg/m^2 die Reproduzierbarkeit der ARFI-Messungen verschlechtert, sowie ein BMI von mehr als 28 kg/m^2 mit ungültigen ARFI-Messungen assoziiert ist (Bota et al., 2012; Bota et al., 2013a).

In dieser Datenerhebung bestehen keine signifikanten Unterschiede für ARFI-Messungen bei Jungen und Mädchen. Ob geschlechterspezifische Unterschiede für ARFI-Messungen existieren ist umstritten. Hanquinett et al. fanden keine Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern (Hanquinet et al., 2013a). Weinitschke et al. sowie Eilers et al. ermittelten etwas niedrigere ARFI-Werte bei Mädchen als bei Jungen (Eiler et al., 2012; Weinitschke, 2015). Die Ergebnisse dieser Studie können diese Feststellung nicht bestätigen. Auch im Erwachsenenalter konnten bisher keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei ARFI-Messungen gesichert werden (Madhok et al., 2013; Son et al., 2012).

Ein Einfluss der portalvenösen Flussgeschwindigkeit auf ARFI-Messungen konnte mit dieser Studie bei lebergesunden Probanden nicht festgestellt werden. Eine nähere Erörterung der Zusammenhänge zwischen ARFI und portalvenöser Flussgeschwindigkeit findet sich unter Gliederungspunkt 5.6.

5.5. Einfluss demographischer Faktoren und der portalvenösen Flussgeschwindigkeit auf ZSI-Messungen lebergesunder Probanden.

In dieser Studie konnte ein hochsignifikanter Einfluss des BMI auf die ZSI-Messungen gezeigt werden: Je höher der BMI, desto niedriger der ZSI-Messwert. Dies stimmt mit Beobachtungen von Born et al. überein, die ebenfalls einen stark negativen Zusammenhang zwischen BMI und ZSI-Messungen an einem pädiatrischen Patientenkollektiv fanden (Born et al., 2015; Born und Franke, 2011). Die weitere Diskussion des Einflusses des BMI und des möglichen Einflusses einer Steatose findet sich unter Gliederungspunkt 5.7.

Es bestand keine Abhängigkeit des ZSI-Verfahrens bei Lebergesunden von den Parametern Geschlecht, Alter und portalvenöse Flussgeschwindigkeit. Born et al. fanden ebenfalls keine Abhängigkeit des ZSI-Verfahrens vom Alter, alle anderen Parameter wurden laut derzeitiger Studienlage nicht näher untersucht (Boozari et al., 2010; Born et al., 2015; Born und Franke, 2011).

5.6. ARFI bei nichtlebergesunden Probanden

Gemittelt über alle nicht lebergesunden Probanden ergab sich ein mittlerer ARFI-Messwert von 1,629 m/s für Messungen über einen interkostalen Zugang in der Axillarlinie.

Probanden der Steatosegruppe wiesen im Vergleich mit Lebergesunden gering erhöhte ARFI-Werte auf, ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mittelwertdifferenz 0,088 m/s, 95%-CI -0,181 – 0,357 m/s). Marginean et al. bestimmten an einem pädiatrischen Patientenkollektiv erhöhte ARFI-Werte von im Mittel 1,56 m/s bei Patienten mit einer NAFLD (Marginean und Marginean, 2012). Guzman-Aroca et al. ermittelten bei Erwachsenen mit Adipositas per magna und histologisch gesicherter „reiner“ Steatose bei NAFLD einen Mittelwert von ca. 1,34 m/s (Guzman-Aroca et al., 2012). Lupsor et al. sowie Nishikawa et al. konnten jedoch an einem adultem Patientenkollektiv keinen signifikanten Zusammenhang zwischen histologisch gesicherter Steatose und ARFI-Messwerten feststellen (Lupsor et al., 2009; Nishikawa et al., 2014). Schaut man sich das Patientenkollektiv der Steatose-Gruppe dieser Studie an, ist auffällig, dass diese Patienten auch durch einen deutlich höheren BMI charakterisiert sind. Laut Bota et al. sowie Palmerie et al. ist ein stark erhöhter BMI mit Messungenauigkeiten assoziiert (Bota et al., 2013a; Palmeri et al., 2011). Es ist denkbar, dass die gering erhöhten ARFI-Werte dieser Gruppe auch

lediglich durch Messungenauigkeiten durch das vermehrte subkutane Fettgewebe bei erhöhtem BMI bedingt sind.

Patienten mit einer Mukoviszidose zeigten deutlich erhöhte Messwerte von im Mittel 1,508 m/s (SD 0,408 m/s), Patienten der Fibrosegruppe von 2,856 m/s (SD 1,009 m/s). Das Vorliegen beider Erkrankungen hat einen signifikanten bis hochsignifikanten Einfluss auf ARFI-Messungen. Diese Ergebnisse stimmen mit diversen Publikationen zu ARFI-Messungen bei fibrosierenden Lebererkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter überein (Behrens et al., 2013; Friedrich-Rust et al., 2013; Hanquinet et al., 2013b; Marginean und Marginean, 2012; Noruegas et al., 2012). Steigende ARFI-Werte korrelieren laut aktueller Studienlage mit einem zunehmenden Fibrosierungsgrad der Leber und sind dabei gut zur noninvasiven Verlaufskontrolle geeignet (Hanquinet et al., 2013b; Noruegas et al., 2012).

In dieser Studie hatte die maximale portalvenöse Flussgeschwindigkeit keinen relevanten Einfluss auf die ARFI-Messwerte sowohl bei lebergesunden als auch bei nichtlebergesunden Probanden. Es ist bekannt, dass höhere Stadien der Leberfibrose häufig mit einer deutlich verringerten maximalen portalvenösen Flussgeschwindigkeit einher gehen (Mittal et al., 2011). Interessanterweise fand der mögliche Zusammenhang zwischen ARFI-Geschwindigkeit und portalvenösen Flussveränderungen in einer Vielzahl von ARFI-Studien an Kindern und Jugendlichen mit fibrosierenden Lebererkrankungen keine Berücksichtigung (Behrens et al., 2013; Hanquinet et al., 2013b; Marginean und Marginean, 2012; Noruegas et al., 2012). Han et al. fanden an erwachsenen Patienten mit Leberfibrosen ohne Umgehungskreisläufe einen Zusammenhang zwischen Doppler-Parametern wie der maximalen portalvenösen Flussgeschwindigkeit und ARFI-Messwerten (Han et al., 2012). Bei genauerer Betrachtung des Patientenkollektives unserer Studie ist auffällig, dass sich die mittleren maximalen Flussgeschwindigkeiten zwischen Lebergesunden und Patienten mit einer Mukoviszidose nicht relevant unterscheiden (jeweils $v=22$ cm/s), bei deutlich niedrigeren Werten bei Patienten der Fibrosegruppe ($v=13$ cm/s). Die Fibrosegruppe weist lediglich vier Probanden auf, gegenüber mehr als 100 lebergesunden Studienteilnehmern. Es ist deshalb gut vorstellbar, dass die von Han et al. propagierten Veränderungen in dieser Studie durch die sehr kleine Gruppe der Patienten mit einer Leberfibrose kaschiert werden.

5.7. ZSI bei nicht lebergesunden Probanden

Gemittelt über alle nichtlebergesunden Probanden ergab sich für Messungen in interkostaler Orientierung in der Axillarlinie ein mittlerer ZSI-Wert von 14,8 m/s, entsprechend einer Schallausbreitungsgeschwindigkeit von 1554 m/s.

Für Patienten mit einer Mukoviszidose und Leberfibrose ohne zugrunde liegende Mukoviszidose ergaben sich erhöhte ZSI-Messwerte mit entsprechenden Schallgeschwindigkeiten von 1585 m/s (SD 11 m/s) respektive 1588 m/s (SD 30 m/s) gegenüber einer mittleren Geschwindigkeit von 1570 m/s im Normalkollektiv. Das Vorliegen einer Mukoviszidose hatte einen relevanten Einfluss auf die ZSI-Messungen ($p=0,01$). In dieser Studie konnte kein signifikanter Einfluss der Fibrose-Gruppe auf den ZSI-Messwert in einer multivariaten Regressionsanalyse festgestellt werden. Allerdings fällt bei Betrachtung der Probandenzahlen in den Gruppen ein ausgeprägtes Ungleichgewicht zugunsten der Lebergesunden in dieser Studie auf: 97 Probanden wurden als Lebergesund klassifiziert, an einer Mukoviszidose erkrankt waren neun Probanden, der Fibrose-Gruppe wurden lediglich drei Probanden zugewiesen. Auffällig ist auch die deutlich höhere Standardabweichung in dieser Gruppe verglichen mit an einer Mukoviszidose erkrankten Probanden. Boozari et al. fanden bei Erwachsenen signifikant erhöhte Schallgeschwindigkeiten bei Patienten mit einer Leberzirrhose mit Mittelwerten von 1594 m/s (SD 18 m/s). Dabei wurde ein Schwellenwert von 1589 m/s für die Diagnose einer Leberzirrhose publiziert (Boozari et al., 2010). Für Kinder existieren bisher keine veröffentlichten Daten.

Kinder und Jugendliche der Steatose-Gruppe waren durch deutlich höhere BMI-Werte und niedrigere ZSI-Werte mit einer entsprechenden Schallgeschwindigkeit von 1534 m/s (SD 37 m/s) gegenüber dem Normalkollektiv charakterisiert. Bei Betrachtung möglicher Einflussfaktoren zeigte jedoch lediglich der BMI einen starken negativen Einfluss auf die ZSI-Messwerte, eine B-Bild-morphologisch bestehende Steatose trug nicht zur Modellerklärung bei – bei erneut nur geringen Fallzahlen in der Steatosegruppe ($n=15$). Born et al. fanden ebenfalls einen starken negativen Zusammenhang zwischen BMI und intrahepatischer Schallgeschwindigkeit (Born et al., 2015; Born und Franke, 2011). Es ist einerseits bekannt, dass ein direkter Zusammenhang zwischen BMI und Fettgehalt der Leber besteht und das adipöse Kinder und Jugendliche ein vielfach erhöhtes Risiko haben, an einer Non-alcoholic-fatty-liver-disease (NAFLD) zu erkranken (Schwimmer et al., 2006; Wiegand et al., 2010). Dennoch erkranken selbst extrem übergewichtige Patienten ($BMI > 99,5$).

Perzentile) nur in 1/6 der Fälle an einer NAFLD (Wiegand et al., 2010). Aus Biopsiestudien an Ratten- und Menschenlebern ist bekannt, dass vermehrte Fetteinlagerungen in der Leber zu niedrigeren Schallgeschwindigkeiten führen (Chen et al., 1987; Ghoshal et al., 2012). Boozari et al. fanden einen negativen, jedoch nicht signifikanten Zusammenhang zwischen histologisch gesicherter Steatose und ZSI-Geschwindigkeit an einem Erwachsenenkollektiv (Boozari et al., 2010).

Eine denkbare Erklärung für unsere Beobachtung ist, dass bereits frühzeitig vermehrte Fetteinlagerungen in die Hepatozyten erfolgen, bei aber noch unauffälligem B-Bild-Befund. Andererseits ist es auch denkbar, dass die Berechnung des ZSI-Wertes in der Mess-ROI durch vermehrtes subkutanen Fett beeinflusst wird.

Letztendlich lassen sich beide Hypothesen nur durch weitere Studien, wenn möglich mit histologischer Sicherung, überprüfen.

5.8. Vergleichbarkeit ARFI und ZSI

Nach derzeitiger Datenlage ist dies die erste Studie, die die Vergleichbarkeit des ARFI- und ZSI-Verfahrens untersucht. Für beide Untersuchungsverfahren erwies sich die Messung in interkostaler Orientierung in der Axillarlinie als jene mit der geringsten Streuung und kann deshalb als Referenzmessung empfohlen werden.

Bei Betrachtung aller Messungen besteht kein relevanter Zusammenhang zwischen ARFI- und ZSI-Werten ($r=0,049$, $p=0,207$). Analysiert man nur Messungen, welche am Referenzpunkt erhoben wurden, so existiert eine schwache positive Korrelation zwischen ARFI- und ZSI-Messwerten ($r=0,247$, $p=0,004$). In Hinblick auf die physikalischen Beziehungen zwischen ARFI und ZSI erscheint dies durchaus logisch, denn der Elastizitätsmodul verhält sich proportional zum Quadrat der Schallgeschwindigkeit. Erhöhte ARFI- und ZSI-Werte bei Lebererkrankungen, die mit einer erhöhten Steifigkeit des Lebergewebes einhergehen, spiegeln diesen Zusammenhang wider. Möglicherweise ist dieser Zusammenhang sogar wesentlich stärker, als durch den Spearman-Korrelationskoeffizient erkennbar: Bei ARFI werden die ermittelten Geschwindigkeiten in Schritten von 0,01m/s ausgegeben. Demgegenüber wird beim ZSI-Verfahren die ermittelte Abweichung der Schallgeschwindigkeit in Schritten von 10 m/s ausgelesen. Betrachtet man für beide Verfahren außerdem die Mittelwertunterschiede zwischen den einzelnen Probandengruppen (z.B. ARFI: 1,21 m/s für Lebergesunde vs. 1,51 m/s für Mukoviszidosepatienten, ZSI: 1570 m/s für Lebergesunde vs. 1585 m/s für

Mukoviszidosepatienten), ist es mit dem ZSI-Verfahren skalenbedingt sehr schwierig, die ermittelten Differenzen in der Realität abzubilden. Eine Verkleinerung der ausgegebenen Messskala des ZSI-Verfahrens könnte dieses Problem beheben. Boozari et al. stellten bei Verwendung eines Schwellenwertes von 1589 m/s zur Diagnose einer Leberzirrhose eine signifikant schlechtere Sensitivität und Spezifität des ZSI-Verfahrens im Vergleich mit FibroScan fest. Diese Autorengruppe kam dabei ebenfalls zu der Schlussfolgerung, dass die geringe Skalenauflösung des ZSI-Verfahrens ein Hindernis darstellt, um Gewebeveränderungen zu erfassen (Boozari et al., 2010).

In Hinblick auf die Größe des Mess-ROIs beider Verfahren ist auffällig, dass die Messregion des ZSI-Verfahrens mit 35 x 35 mm deutlich größer ist als beim ARFI-Verfahren (ca. 10 x 6 mm). Hierdurch ergaben sich in der Praxis teils Schwierigkeiten, die Messregion bei ZSI-Messungen im linken Leberlappen und auch in sagittaler Orientierung in Axillarlinie zu positionieren. Beide Verfahren bieten im Gegensatz zum FibroScan die Möglichkeit, die Messregion frei wählen zu können und sind im „normalen“ Ultraschallgerät integriert.

6. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit sollte die Vergleichbarkeit des ARFI- und ZSI-Verfahren zur Charakterisierung der Lebersteifigkeit an einem pädiatrischen Patientenkollektiv geprüft werden. Dazu wurden insgesamt 148 Probanden im Alter von 3,6 bis 18 Jahren untersucht. 109 Kinder und Jugendliche wurden in die Gruppe der lebergesunden Probanden eingeteilt, die übrigen Studienteilnehmer in die Gruppe der nichtlebergesunden Probanden. Nichtlebergesunde wurden weiter nach Erkrankungen in die Subgruppen „Steatose“, „Mukoviszidose“, „Leberfibrose ohne zugrundeliegende Mukoviszidose“ sowie in „Sonstige Pathologien“ unterteilt. ARFI- und ZSI-Messungen wurden jeweils in der Axillarlinie, Medioclavicularlinie und im linken Leberlappen sowohl in interkostaler/transversaler, als auch in sagittaler Schallkopforientierung mit jeweils zwei Messwiederholungen durchgeführt. Die ZSI-Messungen erfolgten mit einem Zonare Z.One Ultra-System und einem C9-3 – sowie einem C4-1 – Konvexschallkopf, die ARFI-Messwerte mit einem S2000 /S3000 des Herstellers Siemens mit einem 4C1-Konvexschallkopf bestimmt.

In der Gruppe der Lebergesunden zeigte die Messung in interkostaler Orientierung in der Axillarlinie bei beiden Verfahren die geringste Streuung und wird deshalb als Referenzmessung vorgeschlagen. Die hier bestimmte mittlere ARFI-Geschwindigkeit beträgt 1,21 m/s (SD: 0,149 m/s), die mittlere ZSI-Geschwindigkeit 30 m/s entsprechend einer mittleren Schallausbreitungsgeschwindigkeit von 1570 m/s (SD: 20,87 m/s). ARFI-Geschwindigkeiten waren signifikant erhöht in sagittaler Schallkopforientierung sowie bei Messung im linken Leberlappen. Für das ZSI-Verfahren ergab sich kein relevanter Unterschied zwischen Messungen im rechten und linken Leberlappen und in Abhängigkeit von der Schallkopforientierung.

Es konnte kein signifikanter Einfluss des Geschlechts, Alters, BMI und der portalvenösen Flussgeschwindigkeit auf ARFI-Messungen in der Axillarlinie in interkostaler Schallkopforientierung festgestellt werden. Auch ZSI-Messungen sind unabhängig von Alter, Geschlecht sowie portalvenöser Flussgeschwindigkeit, jedoch ergab sich ein stark negativer Zusammenhang zwischen BMI und Schallgeschwindigkeit. Probanden mit Mukoviszidose oder anderen fibrosierenden Lebererkrankungen zeigten im Mittel erhöhte ARFI- und ZSI-Werte. Das Vorliegen einer Steatose hatte keinen signifikanten Einfluss auf ARFI-Messungen, jedoch waren Steatose-Patienten durch deutlich niedrigere Schallausbreitungsgeschwindigkeiten charakterisiert. Letztlich fand sich nur ein schwacher Zusammenhang zwischen ARFI- und ZSI-Messungen, wobei hier sicherlich auch die unterschiedliche Genauigkeit der

ausgegebenen Messverfahren eine Rolle spielt – ARFI-Messungen erfolgen in Schritten von 0,01 m/s, ZSI-Messungen in 10 m/s. Zu diskutieren ist auch, ob der ZSI-Algorithmus tatsächlich lediglich die Schallgeschwindigkeit in der Mess-ROI berechnet, oder ob subkutanes Fettgewebe einen relevanten Einfluss auf die geschätzte Schallgeschwindigkeit besitzt.

7. Literaturverzeichnis

- Aigner F, Pallwein L, Junker D, Schafer G, Mikuz G, Pedross F, Mitterberger MJ, Jaschke W, Halpern EJ, Frauscher F. Value of real-time elastography targeted biopsy for prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 1.25 ng/ml or greater and 4.00 ng/ml or less. *J Urol.* 2010; 184: 913-917.
- Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Wurzinger LJ, Zilch H-G. *Anatomie.* 1.Aufl.: Georg Thieme Verlag KG, 2007, S. 725.
- Bamber JC, Hill CR. Acoustic properties of normal and cancerous human liver-I. Dependence on pathological condition. *Ultrasound Med Biol.* 1981; 7: 121-133.
- Bamber JC, Hill CR, King JA. Acoustic properties of normal and cancerous human liver-II. Dependence of tissue structure. *Ultrasound Med Biol.* 1981; 7: 135-144.
- Behrens CB, Langholz JH, Eiler J, Jenewein R, Naehrlich L, Fuchs K, Harth S, Krombach GA, Alzen GF. A pilot study of the characterization of hepatic tissue strain in children with cystic-fibrosis-associated liver disease (CFLD) by acoustic radiation force impulse imaging. *Pediatr Radiol.* 2013; 43: 552-557.
- Benson J LF. *Tissue Strain Analytics - A complete Ultrasound Solution for Elastography.* Siemens Medical Solutions USA Inc., 2012.
- Boozari B, Potthoff A, Mederacke I, Hahn A, Reising A, Rifai K, Wedemeyer H, Bahr M, Kubicka S, Manns M, Gebel M. Evaluation of sound speed for detection of liver fibrosis: prospective comparison with transient dynamic elastography and histology. *J Ultrasound Med.* 2010; 29: 1581-1588.
- Born M, Chakupurakal R, Hamm M, Woelfle JF. [Is the Intrahepatic Sound Speed an Indicator of the Fat Content of the Liver in Children?]. *Klin Padiatr.* 2015; 227: 274-277.
- Born M, Franke I. Is the propagation speed of ultrasound in human organs a diagnostic parameter for tissue characterization: Evaluation using the liver parenchyma in children and adolescents as an example. *Röfo.* 2011; 183: 812-817.
- Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M, Costachescu D. Intra- and interoperator reproducibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography--preliminary results. *Ultrasound Med Biol.* 2012; 38: 1103-1108.
- Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M, Jurchis A, Gradinaru-Tascau O. Factors associated with the impossibility to obtain reliable liver stiffness measurements by means of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography-Analysis of a cohort of 1031 subjects. *Eur J Radiol.* 2013a.
- Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M, Sendroiu M. Value of acoustic radiation force impulse elastography for the assessment of ascites syndrome. *World J Radiol.* 2011; 3: 205-209.
- Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Jurchis A. Factors which influence the accuracy of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the diagnosis of liver

- fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Ultrasound Med Biol.* 2013b; 39: 407-412.
- Cespedes I, Ophir J, Ponnekanti H, Maklad N. Elastography: elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast in vivo. *Ultrason Imaging.* 1993; 15: 73-88.
- Chen CF, Robinson DE, Wilson LS, Griffiths KA, Manoharan A, Doust BD. Clinical sound speed measurement in liver and spleen in vivo. *Ultrason Imaging.* 1987; 9: 221-235.
- Cloostermans MJ, Mol H, Verhoef WA, Thijssen JM, Kubat K. In vitro estimation of acoustic parameters of the liver and correlations with histology. *Ultrasound Med Biol.* 1986; 12: 39-51.
- D'Onofrio M, Gallotti A, Mucelli RP. Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: Measurement repeatability and normal values in the healthy liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195: 132-136.
- de Ledinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V, Castera L, Sandrin L, Merrouche W, Lavrand F, Lamireau T. Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 443-450.
- de Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol.* 2008; 32: 58-67.
- Delorme S, Debus J. *Duale Reihe - Sonographie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2005, S.17.
- Dickinson RJ, Hill CR. Measurement of soft tissue motion using correlation between A-scans. *Ultrasound Med Biol.* 1982; 8: 263-271.
- Dussik KT, Dussik F, Wyt L. [Auf dem Wege zur Hyperphonographie des Gehirnes.]. *Wien Med Wochenschr.* 1947; 97: 425-429.
- Dymling SO, Persson HW, Hertz TG, Lindstrom K. A new ultrasonic method for fluid property measurements. *Ultrasound Med Biol.* 1991; 17: 497-500.
- Eiler J, Kleinholdermann U, Albers D, Dahms J, Hermann F, Behrens C, Luedemann M, Klingmueller V, Alzen GF. Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. *Ultraschall Med.* 2012; 33: 474-479.
- Fierbinteanu-Braticевичi C, Andronescu D, Usvat R, Cretoiu D, Baicus C, Marinoschi G. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 5525-5532.
- Fontanilla T, Canas T, Macia A, Alfageme M, Gutierrez Junquera C, Malalana A, Luz Cilleruelo M, Roman E, Miralles M. Normal Values of Liver Shear Wave Velocity in Healthy Children Assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Imaging Using a Convex Probe and a Linear Probe. *Ultrasound Med Biol.* 2013.

- Fontanilla T, Canas T, Macia A, Alfageme M, Gutierrez Junquera C, Malalana A, Luz Cilleruelo M, Roman E, Miralles M. Normal values of liver shear wave velocity in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging using a convex probe and a linear probe. *Ultrasound Med Biol*. 2014; 40: 470-477.
- Fowlkes JB, Emelianov SY, Pipe JG, Skovoroda AR, Carson PL, Adler RS, Sarvazyan AP. Magnetic-resonance imaging techniques for detection of elasticity variation. *Med Phys*. 1995; 22: 1771-1778.
- Friedrich-Rust M, Schlueter N, Smaczny C, Eickmeier O, Rosewich M, Feifel K, Herrmann E, Poynard T, Gleiber W, Lais C, Zielen S, Wagner TO, Zeuzem S, Bojunga J. Non-invasive measurement of liver and pancreas fibrosis in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013; 12: 431-439.
- Frucht AH. Die Schallgeschwindigkeit in menschlichen und tierischen Geweben. *Z Gesamte Exp Med*. 1953; 120: 526-557.
- Frullo N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94: 515-534.
- Gallotti A, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) technique in ultrasound with Virtual Touch tissue quantification of the upper abdomen. *Radiol Med*. 2010; 115: 889-897.
- Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2006; 44: 1511-1517.
- Gebel M. New Ultrasound Technique: Zone Sonography. In: Internal Medicine Center HMS, Hrsg. *Gastroudate*. Gastroudate: Gastroudate, 2007, 3.
- Ghoshal G, Lavarello RJ, Kemmerer JP, Miller RJ, Oelze ML. Ex vivo study of quantitative ultrasound parameters in fatty rabbit livers. *Ultrasound Med Biol*. 2012; 38: 2238-2248.
- Giannantonio DM, Dumont DM, Trahey GE, Byram BC. Comparison of physiological motion filters for in vivo cardiac ARFI. *Ultrason Imaging*. 2011; 33: 89-108.
- Goertz RS, Amann K, Heide R, Bernatik T, Neurath MF, Strobel D. An abdominal and thyroid status with Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry--a feasibility study: Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry of human organs. *Eur J Radiol*. 2011; 80: e226-230.
- Goertz RS, Egger C, Neurath MF, Strobel D. Impact of food intake, ultrasound transducer, breathing maneuvers and body position on acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry of the liver. *Ultraschall Med*. 2012; 33: 380-385.
- Goertz RS, Sturm J, Zopf S, Wildner D, Neurath MF, Strobel D. Outcome analysis of liver stiffness by ARFI (acoustic radiation force impulse) elastometry in patients with chronic viral hepatitis B and C. *Clin Radiol*. 2013.
- Goertz RS, Zopf Y, Jugl V, Heide R, Janson C, Strobel D, Bernatik T, Haendl T. Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI)

- technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall Med.* 2010; 31: 151-155.
- Goya C, Hamidi C, Ece A, Okur MH, Tasdemir B, Cetincakmak MG, Hattapoglu S, Teke M, Sahin C. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for detection of renal damage in children. *Pediatr Radiol.* 2015; 45: 55-61.
- Greenleaf JF, Fatemi M, Insana M. Selected methods for imaging elastic properties of biological tissues. *Annu Rev Biomed Eng.* 2003; 5: 57-78.
- Guzman-Aroca F, Frutos-Bernal MD, Bas A, Lujan-Mompean JA, Reus M, Berna-Serna Jde D, Parrilla P. Detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with morbid obesity before bariatric surgery: preliminary evaluation with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur Radiol.* 2012; 22: 2525-2532.
- Guzman-Aroca F, Reus M, Berna-Serna JD, Serrano L, Serrano C, Gilabert A, Cepero A. Reproducibility of shear wave velocity measurements by acoustic radiation force impulse imaging of the liver: a study in healthy volunteers. *J Ultrasound Med.* 2011; 30: 975-979.
- Han JY, Cho JH, Kwon HJ, Nam KJ. Predicting portal hypertension as assessed by acoustic radiation force impulse: correlations with the Doppler ultrasound. *Br J Radiol.* 2012; 85: e404-409.
- Hanquinet S, Courvoisier D, Kanavaki A, Dhouib A, Anooshiravani M. Acoustic radiation force impulse imaging-normal values of liver stiffness in healthy children. *Pediatr Radiol.* 2013a; 43: 539-544.
- Hanquinet S, Rougemont AL, Courvoisier D, Rubbia-Brandt L, McLin V, Tempia M, Anooshiravani M. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the noninvasive diagnosis of liver fibrosis in children. *Pediatr Radiol.* 2013b; 43: 545-551.
- Horster S, Mandel P, Zchoval R, Clevert DA. Comparing acoustic radiation force impulse imaging to transient elastography to assess liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010; 46: 159-168.
- Hsu SJ, Bouchard RR, Dumont DM, Ong CW, Wolf PD, Trahey GE. Novel acoustic radiation force impulse imaging methods for visualization of rapidly moving tissue. *Ultrason Imaging.* 2009; 31: 183-200.
- Jaffer OS, Lung PF, Bosanac D, Patel VM, Ryan SM, Heneghan MA, Quaglia A, Sidhu PS. Acoustic radiation force impulse quantification: repeatability of measurements in selected liver segments and influence of age, body mass index and liver capsule-to-box distance. *Br J Radiol.* 2012; 85: e858-863.
- Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, Wittekind C, Neuschulz M, Mossner J, Berg T, Troltsch M, Keim V. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46: 1458-1467.
- Kim JE, Lee JY, Kim YJ, Yoon JH, Kim SH, Lee JM, Han JK, Choi BI. Acoustic radiation force impulse elastography for chronic liver disease: comparison with

- ultrasound-based scores of experienced radiologists, Child-Pugh scores and liver function tests. *Ultrasound Med Biol.* 2010; 36: 1637-1643.
- Kuo IY, Hete B, Shung KK. A novel method for the measurement of acoustic speed. *J Acoust Soc Am.* 1990; 88: 1679-1682.
- Kuroda H, Kakisaka K, Tatemichi Y, Sawara K, Miyamoto Y, Oikawa K, Miyasaka A, Takikawa Y, Masuda T, Suzuki K. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using acoustic radiation force impulse imaging in chronic hepatitis patients with hepatitis C virus infection. *Hepatogastroenterology.* 2010; 57: 1203-1207.
- Lee MJ, Kim MJ, Han KH, Yoon CS. Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur J Radiol.* 2013; 82: e290-294.
- Lerner RM, Huang SR, Parker KJ. "Sonoelasticity" images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated tissues. *Ultrasound Med Biol.* 1990; 16: 231-239.
- Lin T, Ophir J, Potter G. Correlations of sound speed with tissue constituents in normal and diffuse liver disease. *Ultrason Imaging.* 1987; 9: 29-40.
- Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, Maniu A. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2009; 18: 303-310.
- Madhok R, Tapasvi C, Prasad U, Gupta AK, Aggarwal A. Acoustic radiation force impulse imaging of the liver: measurement of the normal mean values of the shearing wave velocity in a healthy liver. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7: 39-42.
- Marginean CO, Branzaniuc K, Marginean C, Azamfirei L, Pitea AM. Elastography, progression factor in liver ultrasound. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2010; 114: 764-770.
- Marginean CO, Marginean C. Elastographic assessment of liver fibrosis in children: A prospective single center experience. *Eur J Radiol.* 2012; 81: e870-874.
- Matos H, Trindade A, Noruegas MJ. Acoustic radiation force impulse imaging in paediatric patients: normal liver values. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59: 684-688.
- Meng W, Zhang G, Wu C, Wu G, Song Y, Lu Z. Preliminary results of acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of breast lesions. *Ultrasound Med Biol.* 2011; 37: 1436-1443.
- Mittal P, Gupta R, Mittal G, Kalia V. Association between portal vein color Doppler findings and the severity of disease in cirrhotic patients with portal hypertension. *Iran J Radiol.* 2011; 8: 211-217.
- Motosugi U, Ichikawa T, Niitsuma Y, Araki T. Acoustic radiation force impulse elastography of the liver: can fat deposition in the liver affect the measurement of liver stiffness? *Jpn J Radiol.* 2011; 29: 639-643.

- Muthupillai R, Ehman RL. Magnetic resonance elastography. *Nat Med*. 1996; 2: 601-603.
- Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*. 1995; 269: 1854-1857.
- Napolitano D, Chou CH, McLaughlin G, Ji TL, Mo L, DeBusschere D, Steins R. Sound speed correction in ultrasound imaging. *Ultrasonics*. 2006; 44 Suppl 1: e43-46.
- Nightingale K. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a Review. *Curr Med Imaging Rev*. 2011; 7: 328-339.
- Nightingale K, Bentley R, Trahey G. Observations of tissue response to acoustic radiation force: opportunities for imaging. *Ultrason Imaging*. 2002a; 24: 129-138.
- Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Biol*. 2003; 29: 1715-1723.
- Nightingale K, Nightingale R, Stutz D, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging of in vivo vastus medialis muscle under varying isometric load. *Ultrason Imaging*. 2002b; 24: 100-108.
- Nightingale K, Palmeri M, Trahey G. Analysis of contrast in images generated with transient acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol*. 2006; 32: 61-72.
- Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol*. 2002c; 28: 227-235.
- Nightingale K, Nightingale RW, Palmeri ML, Trahey GE. A finite element model of remote palpation of breast lesions using radiation force: factors affecting tissue displacement. *Ultrason Imaging*. 2000; 22: 35-54.
- Nightingale K, Palmeri ML, Nightingale RW, Trahey GE. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *J Acoust Soc Am*. 2001; 110: 625-634.
- Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Mizuno Y, Shimazaki H, Kan T, Nakaoka K, Takagawa Y, Ohki M, Ichino N, Osakabe K, Yoshioka K. Factors correlating with acoustic radiation force impulse elastography in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 1289-1297.
- Noruegas MJ, Matos H, Goncalves I, Cipriano MA, Sanches C. Acoustic radiation force impulse-imaging in the assessment of liver fibrosis in children. *Pediatr Radiol*. 2012; 42: 201-204.
- Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 1991; 13: 111-134.
- Ophir J, Garra B, Kallel F, Konofagou E, Krouskop T, Righetti R, Varghese T. Elastographic imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2000; 26 Suppl 1: S23-29.

- Pallwein L, Mitterberger M, Pinggera G, Aigner F, Pedross F, Gradl J, Pelzer A, Bartsch G, Frauscher F. Sonoelastography of the prostate: comparison with systematic biopsy findings in 492 patients. *Eur J Radiol.* 2008; 65: 304-310.
- Palmeri ML, Frinkley KD, Zhai L, Gottfried M, Bentley RC, Ludwig K, Nightingale KR. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging of the gastrointestinal tract. *Ultrason Imaging.* 2005a; 27: 75-88.
- Palmeri ML, Sharma AC, Bouchard RR, Nightingale RW, Nightingale KR. A finite-element method model of soft tissue response to impulsive acoustic radiation force. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2005b; 52: 1699-1712.
- Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol.* 2008; 34: 546-558.
- Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B, Diehl AM, Nightingale K. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2011; 55: 666-672.
- Pinto J, Matos H, Nobre S, Cipriano MA, Marques M, Pereira JM, Goncalves I, Noruegas MJ. Prospective Comparison of ARFI, APRI and AST/ALT index For Fibrosis Assessment In A Liver Transplant Pediatric Population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013.
- Popescu A, Bota S, Sporea I, Sirli R, Danila M, Racean S, Suseanu D, Gradinaru O, Ivascu Siegfried C. The influence of food intake on liver stiffness values assessed by acoustic radiation force impulse elastography-preliminary results. *Ultrasound Med Biol.* 2013; 39: 579-584.
- Popescu A, Sporea I, Sirli R, Bota S, Focsa M, Danila M, Nicolita D, Martie A, Sendroiu M, Juchis A. The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects. *Med Ultrason.* 2011; 13: 33-37.
- Raghuwanshi B, Jain N, Jain M. Normal values in healthy liver in central India by acoustic radiation force impulse imaging. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7: 2498-2501.
- Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Radiologie.* 3. Aufl.: Georg Thieme Verlag KG, 2011, 89.
- Righi S, Fiorini E, De Molo C, Cipriano V, Cassani F, Muratori L, Lenzi M, Morselli Labate AM, Serra C. ARFI elastography in patients with chronic autoimmune liver diseases: A preliminary study. *J Ultrasound.* 2012; 15: 226-231.
- Robinson DE, Chen F, Wilson LS. Measurement of velocity of propagation from ultrasonic pulse-echo data. *Ultrasound Med Biol.* 1982; 8: 413-420.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003; 29: 1705-1713.

- Sarvazyan A. Mechanical imaging: a new technology for medical diagnostics. *Int J Med Inform.* 1998; 49: 195-216.
- Sarvazyan A. Ultrasonic velocimetry of biological compounds. *Annu Rev Biophys Biophys Chem.* 1991; 20: 321-342.
- Sarvazyan A, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol.* 1998; 24: 1419-1435.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006; 118: 1388-1393.
- Sehgal CM, Brown GM, Bahn RC, Greenleaf JF. Measurement and use of acoustic nonlinearity and sound speed to estimate composition of excised livers. *Ultrasound Med Biol.* 1986; 12: 865-874.
- Sehgal CM, Greenleaf JF. Correlative study of properties of water in biological systems using ultrasound and magnetic resonance. *Magn Reson Med.* 1986; 3: 976-985.
- Siemens Medical Solutions USA. Tissue Strain Analytics Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification. ACUSON S2000 Ultrasound System: (Siemens White Paper), 2011.
- Son CY, Kim SU, Han WK, Choi GH, Park H, Yang SC, Choi JS, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Chon CY, Han KH. Normal liver elasticity values using acoustic radiation force impulse imaging: a prospective study in healthy living liver and kidney donors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27: 130-136.
- Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, Badea R, Lupsor M, Fierbinteanu-Braticevici C, Petrisor A, Saito H, Ebinuma H, Friedrich-Rust M, Sarrazin C, Takahashi H, Ono N, Piscaglia F, Borghi A, D'Onofrio M, Gallotti A, Ferlitsch A, Popescu A, Danila M. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol.* 2012; 81: 4112-4118.
- Sporea I, Sirli R, Bota S, Fierbinteanu-Braticevici C, Petrisor A, Badea R, Lupsor M, Popescu A, Danila M. Is ARFI elastography reliable for predicting fibrosis severity in chronic HCV hepatitis? *World J Radiol.* 2011; 3: 188-193.
- Sugimoto T, Ueha S, Itoh K. Tissue hardness measurement using the radiation force of focused ultrasound. *Ultrasonics Symposium, 1990 Proceedings, IEEE 1990.* 1990, 1377-1380 vol.1373.
- Sugitani M, Fujita Y, Yumoto Y, Fukushima K, Takeuchi T, Shimokawa M, Kato K. A new method for measurement of placental elasticity: acoustic radiation force impulse imaging. *Placenta.* 2013; 34: 1009-1013.
- Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, Eguchi T, Kitajima Y, Kawaguchi Y, Nakashita S, Ozaki I, Mizuta T, Toda S, Kudo S, Miyoshi A, Miyazaki K, Fujimoto K. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver Int.* 2010; 30: 538-545.

- Taverna G, Magnoni P, Giusti G, Seveso M, Benetti A, Hurle R, Colombo P, Minuti F, Grizzi F, Graziotti P. Impact of Real-Time Elastography versus Systematic Prostate Biopsy Method on Cancer Detection Rate in Men with a Serum Prostate-Specific Antigen between 2.5 and 10 ng/mL. *ISRN Oncol.* 2013; 2013: 584672.
- Tozaki M, Isobe S, Fukuma E. Preliminary study of ultrasonographic tissue quantification of the breast using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology. *Eur J Radiol.* 2011; 80: 182-187.
- Tozaki M, Isobe S, Sakamoto M. Combination of elastography and tissue quantification using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology for differential diagnosis of breast masses. *Jpn J Radiol.* 2012; 30: 659-670.
- Verveer C, de Knecht RJ. Non-invasive measurement of liver fibrosis: application of the FibroScan in hepatology. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2006: 85-88.
- Weinitschke K. Vergleichswerterstellung für die Acoustic- Radiation- Force- Impulse- Elastographie der Leber im Kindes- und Jugendalter Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 2015
- Weismann C, Mayr C, Egger H, Auer A. Breast Sonography - 2D, 3D, 4D Ultrasound or Elastography? *Breast Care (Basel).* 2011; 6: 98-103.
- Wiegand S, Keller KM, Robl M, L'Allemand D, Reinehr T, Widhalm K, Holl RW, Group AP-S, the German Competence Network A. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2010; 34: 1468-1474.
- Wikipedia.org, 2014: Schallgeschwindigkeit.
<http://de.wikipedia.org/wiki/Schallgeschwindigkeit> (Zugriffsdatum: 26.04.2014)
- Wilson LS, Robinson DE. Ultrasonic measurement of small displacements and deformations of tissue. *Ultrason Imaging.* 1982; 4: 71-82.
- Witters P, De Boeck K, Dupont L, Proesmans M, Vermeulen F, Servaes R, Verslype C, Laleman W, Nevens F, Hoffman I, Cassiman D. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros.* 2009; 8: 392-399.
- Yamakoshi Y, Sato J, Sato T. Ultrasonic imaging of internal vibration of soft tissue under forced vibration. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 1990; 37: 45-53.
- Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, Saito S, Nakajima A. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology.* 2010; 256: 640-647.
- Zhai L, Madden J, Foo WC, Palmeri ML, Mouraviev V, Polascik TJ, Nightingale KR. Acoustic radiation force impulse imaging of human prostates ex vivo. *Ultrasound Med Biol.* 2010; 36: 576-588.
- Zhang P, Zhou P, Tian SM, Qian Y, Deng J, Zhang L. Application of acoustic radiation force impulse imaging for the evaluation of focal liver lesion elasticity. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013; 12: 165-170.

Tabellenanhang

Tabelle 7: Demographie der Lebergesunden Probanden

Lebergesunde (n=109)		n	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	männlich	63	10,1	10,2	3,7	15,6
	weiblich	46	11,1	10,8	4,1	18,4
	gesamt	109	10,6	10,4	3,7	18,4
Körpergröße (cm)	männlich	63	143,2	141,5	106	187
	weiblich	46	145,4	149,5	102	177
	gesamt	109	144,2	143,5	102	187
Gewicht (kg)	männlich	63	37,4	35	16	68
	weiblich	46	40,2	38	15	98
	gesamt	109	38,6	36,3	15	98
BMI (kg/m ²)	männlich	63	17,6	17,4	13	24,2
	weiblich	46	18,1	17,2	12,8	31,6
	gesamt	109	17,8	17,4	12,8	31,6

Tabelle 8: Demographie der nicht Lebergesunden Probanden

Nichtlebergesunde (n=39)		n	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	männlich	16	11,3	12,4	5,9	16,4
	weiblich	23	9,8	10,1	3,6	17,4
	gesamt	39	10,5	10,4	3,6	17,4
Körpergröße (cm)	männlich	16	152,1	154	118	188
	weiblich	23	139,9	145,5	103	178
	gesamt	39	145,1	151	103	188
Gewicht (kg)	männlich	16	51,9	52,8	23	90
	weiblich	23	38,8	45,5	15	86
	gesamt	39	44,0	48,3	15	90
BMI (kg/m ²)	männlich	16	22,5	22,5	14	30,6
	weiblich	23	19,8	17,4	12,8	31,6
	gesamt	39	20,9	17,7	12,8	31,6

Tabelle 9: ARFI-Messwerte der Lebergesunden, aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Messort. Werte in m/s

Lebergesunde		n	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
ARFI Gesamt	weiblich	46	1,272	,126	1,28	,99	1,59
	männlich	63	1,282	,118	1,27	1,11	1,70
	gesamt	109	1,278	,121	1,27	,99	1,70
Rechter Leberlappen Gesamt	weiblich	41	1,263	,138	1,24	,92	1,70
	männlich	60	1,251	,114	1,25	1,05	1,58
	gesamt	109	1,256	,124	1,25	,92	1,70
Linker Leberlappen Gesamt	weiblich	46	1,291	,174	1,29	1,03	1,73
	männlich	63	1,346	,193	1,30	1,07	2,17
	gesamt	109	1,322	,186	1,30	1,03	2,17
Transversal Gesamt	weiblich	46	1,239	,106	1,24	1,00	1,47
	männlich	63	1,266	,118	1,26	1,04	1,73
	gesamt	109	1,254	,113	1,25	1,00	1,73
Sagittal Gesamt	weiblich	46	1,306	,177	1,30	,99	1,96
	männlich	63	1,299	,135	1,29	1,07	1,72
	gesamt	109	1,302	,154	1,29	,99	1,96
Axillarinie interkostal	weiblich	46	1,210	,135	1,21	,93	1,51
	männlich	63	1,215	,160	1,22	,91	1,70
	gesamt	109	1,213	,149	1,22	,91	1,70
Axillarinie sagittal	weiblich	46	1,350	,177	1,34	,93	1,73
	männlich	63	1,284	,148	1,30	,93	1,56
	gesamt	109	1,312	,164	1,31	,93	1,73
Medioclavicular- linie transversal	weiblich	46	1,210	,142	1,20	,90	1,55
	männlich	63	1,235	,173	1,19	,97	2,10
	gesamt	109	1,224	,160	1,20	,90	2,10
Medioclavicular- linie sagittal	weiblich	46	1,241	,168	1,24	,90	1,64
	männlich	63	1,273	,192	1,23	,83	1,75
	gesamt	109	1,259	,182	1,24	,83	1,75
Linker Leberlappen transversal	weiblich	46	1,295	,169	1,29	1,02	1,72
	männlich	63	1,348	,226	1,32	,99	2,36
	gesamt	109	1,325	,204	1,31	,99	2,36
Linker Leberlappen	weiblich	46	1,287	,227	1,29	,93	1,90
	männlich	63	1,344	,226	1,31	1,05	2,20

sagittal	gesamt	109	1,319	,227	1,30	,93	2,20
----------	--------	-----	-------	------	------	-----	------

Tabelle 10: ZSI-Messwerte bei Lebergesunden aufgeschlüsselt nach Messort und Geschlecht, Werte in m/s

Lebergesunde		n	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
ZSI Gesamt	weiblich	46	24,4	21,8	27,50	-45,83	58,33
	männlich	63	29,3	19,3	31,67	-28,33	58,33
	gesamt	109	27,30	20,39	30,83	-45,83	58,33
Rechter Leberlappen Gesamt	weiblich	46	27,4	21,7	31,25	-48,75	55
	männlich	63	30,0	18,8	30,00	-22,50	57,50
	gesamt	109	28,97	19,98	30,00	-48,75	57,50
Linker Leberlappen Gesamt	weiblich	46	18,4	28,9	18,75	-50,00	75
	männlich	63	28,0	26,2	35,00	-40,00	70
	gesamt	109	24,00	27,63	30,00	-50,00	75
Transversal Gesamt	weiblich	46	23,9	22,6	25,00	-46,67	56,67
	männlich	63	29,5	19,6	33,33	-28,33	65
	gesamt	109	27,18	20,97	31,67	-46,67	65
Sagittal Gesamt	weiblich	46	23,0	24,4	23,33	-45	65
	männlich	63	33,5	14,5	38,33	-8,33	56,67
	gesamt	109	28,73	20,20	33,33	-45	65
Axillarinie interkostal	weiblich	46	27,5	21,8	30	-45	60
	männlich	63	31,8	20,2	35	-30	70
	gesamt	109	30,00	20,87	35,00	-45	70
Axillarinie sagittal	weiblich	46	28,5	31,3	25	-40	105
	männlich	63	34,5	19,1	40	-10	60
	gesamt	109	31,78	25,37	35,00	-40	105
Medioclavicular- linie transversal	weiblich	46	24,8	24,9	28	-50	65
	männlich	63	27,3	21,8	25	-45	65
	gesamt	109	26,24	23,03	25,00	-50	65
Medioclavicular- linie sagittal	weiblich	46	26,7	29,0	30	-60	60
	männlich	63	35,8	17,9	38	0	65
	gesamt	109	31,61	23,84	35,00	-60	65
Linker	weiblich	46	19,5	34,2	23	-70	85

Leberlappen transversal	männlich	63	29,6	28,7	35	-40	105
	gesamt	109	25,41	31,31	30,00	-70	105
Linker Leberlappen sagittal	weiblich	46	13,9	26,2	10	-35	60
	männlich	63	30,3	21,4	33	-20	60
	gesamt	109	22,80	24,90	25,00	-35	60

8. Thesen

1. ARFI- und ZSI-Messungen sind geeignet Lebergewebe hinsichtlich der Steifigkeit zu charakterisieren und Veränderungen im Verlauf zu überwachen.
2. Die ARFI-Elastographie ist abhängig von Messort und Schallkopforientierung.
3. ARFI-Messungen sollten in der Axillarlinie in interkostaler Orientierung erfolgen. Die hier bestimmte mittlere ARFI-Geschwindigkeit beträgt 1,21 m/s bei lebergesunden Kindern und Jugendlichen.
4. Das ZSI-Verfahren ist unabhängig von Messort und Schallkopforientierung.
5. ZSI-Messungen in interkostaler Schallkopforientierung in Axillarlinie weisen die geringste Streuung auf. Die hier bestimmte mittlere ZSI-Geschwindigkeit bei lebergesunden Kindern und Jugendlichen beträgt 30 m/s, entsprechend einer Schallausbreitungsgeschwindigkeit von 1570 m/s.
6. ZSI-Messungen werden maßgeblich durch den BMI beeinflusst.
7. Mukoviszidose und andere fibrosierende Lebererkrankungen führen zu steigenden ARFI- und ZSI-Geschwindigkeiten.
8. Kinder und Jugendliche mit einer Steatosis hepatis sind durch geringe Schallgeschwindigkeiten des Lebergewebes charakterisiert.
9. Die klinische Anwendbarkeit des ZSI-Verfahrens wird maßgeblich durch die Auflösung der Messwertskala bestimmt.
10. Es besteht ein schwacher Zusammenhang zwischen ARFI- und ZSI-Werten.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Martin Rönsch
Geburtsdatum: 09.03.1989
Geburtsort: Halle (Saale)
Email: martin.roensch@medizin.uni-halle.de

Medizinstudium

2007- 2013 Studium der Humanmedizin an der Martin- Luther- Universität Halle-
Wittenberg

2009 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: 1,5)

2012 - 2013 Praktisches Jahr

1. Abschnitt Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie sowie Klinik für Unfallchirurgie, Basedow-Klinikum Merseburg
2. Abschnitt Klinik für Diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum Halle
3. Abschnitt Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Halle

2013 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: 2, Gesamtnote 1,8)

Studentische Nebentätigkeiten

2009 Tätigkeit als studentische Lehrkraft im „Präparierkurs“ Anatomie

2010 Tätigkeit als studentische Lehrkraft im Kurs „Histologie“ und „Mikroskopische Anatomie“

2011 - 2013 Tätigkeit als studentische Lehrkraft im Skillslab

Beruflicher Werdegang

Seit 2014 Arzt in Weiterbildung Universitätsklinik und Poliklinik für Diagnostische
 und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)

Seit 2014 Ärztlicher Koordinator Dorothea Erleben Lernzentrum Halle

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Halle (Saale) im Juni 2016

Martin Rönsch

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Halle (Saale) im Juni 2016

Martin Rönsch

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle all jenen danken, die mich bei dieser Arbeit durch praktische Unterstützung, Ratschläge und Korrekturvorschläge angetrieben und motiviert haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei sowohl meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Rolf Peter Spielmann als auch meinem Betreuer Dr. med. Christian Kunze. Bei meiner Kollegin Dr. med. Kristin Weinitschke möchte ich mich für die praktische Unterstützung während der Probandenrekrutierung und –untersuchungen bedanken.

Danken möchte ich insbesondere auch den vielen Kindern und Jugendlichen, die an dieser Studie teilnahmen sowie dem Personal der Kinderstationen, die mir stets bei der Probandenrekrutierung halfen.

Frau Dr. Susanne Unverzagt bin ich für die kompetente Beratung zur statistischen Auswertung dieser Arbeit dankbar.

Ganz besonders herzlich bedanke ich mich bei meiner Familie, deren Unterstützung den Fortgang dieser Arbeit stets beflügelte.