

Aus der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie  
(Prof. Dr. med. V. Ellenrieder)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Vergleich der Lebersteifigkeit im rechten und  
linken Leberlappen, gemessen mittels 2D-  
Scherwellen-Elastographie  
(Gerät: LOGIQ E9, GE), bei Leber-gesunden  
Probanden sowie Patienten mit chronischer  
Lebererkrankung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Bastian Grieme**

aus

Hannover

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer/in Prof. Dr. Dr. med. A. Neeße

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med. T. Sprenger

### **Prüfungskommission**

Referent/in Prof. Dr. Dr. med. A. Neeße

Ko-Referent/in: PD Dr. med. T. Sprenger

Drittreferent/in: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 23.06.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "**Vergleich der Lebersteifigkeit im rechten und linken Leberlappen, gemessen mittels 2D-Schwellen-Elastographie (Gerät: LOGIQ E9, GE), bei Leber-gesunden Probanden sowie Patienten mit chronischer Lebererkrankung**" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Petzold G, **Grieme B**, Bremer SCB, Knoop RF, Goetze RG, Ellenrieder V, Kunsch S, Neesse A (2019): Prospective comparison of 2D-shearwave elastography in both liver lobes in healthy subjects and in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 54, 1138-1145

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Grundlagen chronischer Lebererkrankungen.....	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie .....	1
1.1.2 Problem der späten klinischen Manifestation .....	1
1.1.3 Diagnostik.....	2
1.2 Elastographie mittels <i>displacement</i> oder <i>strain imaging</i> .....	3
1.2.1 <i>Strain elastography</i> .....	3
1.2.2 <i>Strain rate imaging</i> .....	4
1.2.3 <i>Acoustic-radiation-force-impulse-imaging</i> .....	4
1.3 Scherwellen-Elastographie.....	5
1.3.1 Transiente Elastographie .....	6
1.3.2 Punkt-Scherwellen-Elastographie .....	7
1.3.3 2D-Scherwellen-Elastographie .....	7
1.4 2D-Scherwellen-Elastographie zur LSM.....	9
1.4.1 Leitlinienempfehlungen und Limitationen.....	9
1.4.2 2D-SWE im linken Leberlappen .....	10
1.4.3 2D-SWE in Inspiration .....	12
1.5 Fragestellung der Dissertation .....	13
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>14</b>
2.1 Studiendesign und Auswahl der Studienteilnehmer .....	14
2.1.1 Leber-gesunde Probanden (GP-Gruppe) .....	15
2.1.2 Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CLD-Gruppe) .....	16
2.2 Lebersteifigkeitsmessung.....	17
2.2.1 Physikalische Prinzipien der 2D-SWE mit dem Gerät LOGIQ E9 von GE .....	17
2.2.2 Durchführung der LSM.....	19
2.3 Statistische Auswertung.....	25
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
3.1 Charakteristika der Studiengruppe .....	28
3.2 Erfolgsrate der LSM.....	30
3.2.1 Einfluss von SCD, Aszites und BMI auf die Erfolgsrate der LSM in der Gesamtgruppe....	32
3.2.2 Einfluss von SCD, RCD und BMI auf die Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in der Gruppe Leber-gesunder Probanden.....	34
3.3 Einfluss von SCD, Aszites und BMI auf die Lebersteifigkeit in der Gesamtgruppe.....	38

3.3.1	Lebersteifigkeit im rechten Leberlappen (Gesamtgruppe).....	38
3.3.2	Lebersteifigkeit im linken Leberlappen in neutraler Atemlage (Gesamtgruppe).....	39
3.3.3	Lebersteifigkeit im linken Leberlappen in Inspiration (Gesamtgruppe).....	40
3.4	Einfluss von SCD, RCD und BMI auf die Lebersteifigkeit im linken Leberlappen in der Gruppe Leber-gesunder Probanden.....	41
3.4.1	Lebersteifigkeit im linken Leberlappen in neutraler Atemlage (GP-Gruppe).....	41
3.4.2	Lebersteifigkeit im linken Leberlappen in Inspiration (GP-Gruppe).....	42
3.5	Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen.....	43
3.6	Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen in neutraler Atemlage.....	46
3.7	Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen in Inspiration.....	48
3.8	Vergleich der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage und in Inspiration.....	50
3.9	Klassifikation des Fibrorestadiums anhand der LSM im rechten und linken Leberlappen.....	52
3.9.1	Zuordnung des Fibrorestadiums in der Gruppe der Leber-gesunden Probanden.....	52
3.9.2	Zuordnung des Fibrorestadiums in der Gruppe der Patienten mit chronischer Lebererkrankung.....	52
3.9.3	Vergleich des mittels 2D-SWE bestimmten Fibrosegrades im rechten und linken Leberlappen.....	52
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>54</b>
4.1	Erfolgsrate der LSM.....	55
4.2	Einfluss von SCD, Aszites, RCD und BMI auf die LSM.....	57
4.2.1	Einfluss der SCD.....	57
4.2.2	Einfluss von Aszites.....	58
4.2.3	Einfluss der RCD.....	59
4.2.4	Einfluss des BMI.....	60
4.3	Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen sowie Vergleich der LSM im linken Leberlappen in Abhängigkeit der Atemlage.....	62
4.3.1	Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen.....	62
4.3.2	Vergleich der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage und in Inspiration.....	64
4.4	Klassifikation des Fibrorestadiums anhand der LSM im rechten und linken Leberlappen.....	66
4.5	Limitationen der Studie.....	67
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>68</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>70</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell der Erzeugung von Scherwellen mittels von der Ultraschallsonde ausgesendeter akustischer Impulse.....	5
Abbildung 2: Ultraschallgerät LOGIQ E9 (General Electric).....	17
Abbildung 3: Vergleich von <i>single-push</i> - und <i>comb-push</i> -Technik.....	18
Abbildung 4: Repräsentative LSM mittels 2D-SWE mit dem Gerät LOGIQ E9 (GE) im rechten Leberlappen bei einem Patienten mit chronischer HCV-Infektion.....	19
Abbildung 5: Repräsentative LSM im rechten Leberlappen sowie zugehöriges Datenblatt bei einem Leber-gesunden Probanden.....	22
Abbildung 6: Repräsentative LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage sowie zugehöriges Datenblatt bei einem Leber-gesunden Probanden.....	23
Abbildung 7: Repräsentative LSM im linken Leberlappen in Inspiration sowie zugehöriges Datenblatt bei einem Leber-gesunden Probanden.....	24
Abbildung 8: Erfolgsrate der LSM in Abhängigkeit vom Messort in der Leber.....	31
Abbildung 9: Erfolgsrate der LSM in Abhängigkeit der ROI-Cor-Distanz in der Gruppe Leber-gesunder Probanden im linken Leberlappen in neutraler Atemlage.....	35
Abbildung 10: ROC-Kurve der RCD zur Diskriminierung zwischen erfolgreicher und nicht erfolgreicher LSM.....	36
Abbildung 11: Scatterplot der LSM links und LSM rechts (n = 90).....	43
Abbildung 12: Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen.....	45
Abbildung 13: Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen in neutraler Atemlage.....	47
Abbildung 14: Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen in Inspiration.....	49
Abbildung 15: Vergleich der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage und in Inspiration.....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Leber-gesunden Probanden.....	15
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten mit chronischer Lebererkrankung.....	16
Tabelle 3: Charakteristika der Studienteilnehmer.....	29
Tabelle 4: Binär logistische Regression für die Erfolgsrate der LSM im rechten Leberlappen .....	32
Tabelle 5: Binär logistische Regression für die Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage .....	33
Tabelle 6: Binär logistische Regression für die Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in Inspiration.....	34
Tabelle 7: Binär logistische Regression für die Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage in der Gruppe Leber-gesunder Probanden .....	34
Tabelle 8: Binär logistische Regression für die Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in Inspiration in der Gruppe Leber-gesunder Probanden.....	37
Tabelle 9: Multiple lineare Regression für die LSM im rechten Leberlappen .....	38
Tabelle 10: Multiple lineare Regression für die LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage .....	39
Tabelle 11: Multiple lineare Regression für die LSM im linken Leberlappen in Inspiration.....	40
Tabelle 12: Multiple lineare Regression für die LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage in der Gruppe der Leber-gesunden Probanden.....	41
Tabelle 13: Multiple lineare Regression für die LSM im linken Leberlappen in Inspiration in der Gruppe der Leber-gesunden Probanden .....	42
Tabelle 14: Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen.....	44
Tabelle 15: Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen in neutraler Atemlage .....	46
Tabelle 16: Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen in Inspiration .....	48
Tabelle 17: Vergleich der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage und in Inspiration ....	50



## Abkürzungsverzeichnis

ALD	Alkoholische Lebererkrankung ( <i>alcoholic liver disease</i> )
ALT	Alaninaminotransferase
ARFI (-Imaging)	<i>acoustic-radiation-force-impulse (-imaging)</i>
AUROC	<i>area under the receiver operating characteristics</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CLD	Patienten mit chronischer Lebererkrankung
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
GE	General Electric
GP	Leber-gesunde Probanden
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
IQR	Interquartilsabstand ( <i>interquartile range</i> )
LSM	Lebersteifigkeitsmessung
NAFLD	Nicht alkoholische Fettlebererkrankung ( <i>non-alcoholic fatty liver disease</i> )
NASH	Nicht alkoholische Steatohepatitis ( <i>non-alcoholic steatohepatitis</i> )
OR	Relative Chance ( <i>odds ratio</i> )
PBC	Primär biliäre Cholangitis
pSWE	Punkt-Scherwellen-Elastographie
RCD	ROI-Cor-Distanz
ROC	<i>receiver operating characteristics</i>
ROI	<i>region of interest</i>
SCD	Distanz von Körperoberfläche zur Leberkapsel ( <i>skin-liver capsule distance</i> )
SE	<i>strain elastography</i>
SRI	<i>strain rate imaging</i>
(2D)-SWE	(zweidimensionale) Scherwellen-Elastographie
TE	Transiente Elastographie
US	Ultraschall
WFUMB	World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology
95 %-CI	95 %-Konfidenzintervall

# 1 Einleitung

## 1.1 Grundlagen chronischer Lebererkrankungen

### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Chronische Lebererkrankungen stellen trotz großer Fortschritte in der Therapie ein weltweit relevantes Problem dar. Darüber hinaus geht eine chronische Lebererkrankung mit dem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms einher. In Europa sind jährlich 170.000 Todesfälle auf eine Leberzirrhose und 47.000 Todesfälle auf bösartige Lebertumoren zurückzuführen (Blachier et al. 2013). Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (engl.: *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD)) ist mit einer Inzidenz von 30 % die in den Industrienationen häufigste Lebererkrankung. Dabei gehen ca. 10 – 20 % der NAFLD in eine nicht alkoholische Steatohepatitis (engl.: *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH)) über und entwickeln sich in weniger als 5 % der Fälle in eine Leberzirrhose (Roeb et al. 2015). Als häufigste Ursachen der Leberzirrhose sind in westlichen Nationen viral bedingte Hepatitiden, meistens Hepatitis-C-Virus (HCV) und Hepatitis-B-Virus (HBV), Stoffwechselerkrankungen sowie ein langjähriger Alkoholabusus zu nennen (Scaglione et al. 2015). Die durch diese Erkrankungen verursachten intrahepatischen Umbauprozesse gehen mit einer Zunahme der extrazellulären Matrix, sezerniert durch Fibroblasten, einher und können sich über verschiedene Fibrosestadien schließlich in das finale irreversible Stadium der Leberzirrhose entwickeln. Die Zunahme des relativen Anteils extrazellulärer Matrix am Gesamtorganvolumen bedingt dabei eine Erhöhung der Steifigkeit des Organgewebes (Ferraioli et al. 2015). Histologisch lassen sich gemäß der METAVIR-Studie fünf Fibrosestadien (F0 = keine Fibrose, F1 = portale Faservermehrung ohne Septen im Sinne einer milden Fibrose, F2 = portale Faservermehrung mit vereinzelt Septen im Sinne einer mittelgradigen Fibrose, F3 = zahlreiche Septen ohne Zirrhose im Sinne einer schweren Fibrose, F4 = Zirrhose) unterscheiden (Bedossa und Poynard 1996).

### 1.1.2 Problem der späten klinischen Manifestation

Eine chronische Lebererkrankung mit parenchymatösen Umbauprozessen kann sich bis hin zum Stadium der Leberzirrhose für den betroffenen Patienten als völlig symptomlos darstellen. Scaglione et al. (2015) zeigten, dass sich in einer Gruppe von Leberzirrhose-Patienten

69 % dieser Personen keiner Lebererkrankung bewusst waren. Die relativ späte Erkennung einer relevanten Leberzellschädigung ist gerade deshalb von großer Bedeutung, da eine frühe Diagnose mit besseren Therapiemöglichkeiten und günstigerer Prognose einhergeht.

### **1.1.3 Diagnostik**

#### **1.1.3.1 Invasive Diagnoseverfahren**

Goldstandard für die Diagnostik der oben genannten Fibrosestadien ist nach wie vor die invasive, aber auch potentiell komplikationsträchtige, Leberbiopsie. Hierbei wird mittels sonographisch-gesteuerter Punktion eine Gewebeprobe aus dem Leberparenchym gewonnen und histopathologisch untersucht. Die histologischen Ergebnisse können dann neben der Bestimmung des Fibrosestadiums und der inflammatorischen Aktivität im Lebergewebe für ein individuelles therapeutisches Management und eine Abschätzung der Prognose des Krankheitsverlaufs genutzt werden (Rockey et al. 2009). Schmerzen sind bei diesem invasiven Eingriff mit 84 % als häufigste Komplikation zu nennen (Eisenberg et al. 2003), gefolgt von klinisch inapparenten Blutungen bei 18 – 20 % der Interventionen (Rockey et al. 2009). Transfusionsbedürftige Blutungen finden sich bei 0,4 % der Eingriffe, 0,05 % der Interventionen enden letal (Strobel et al. 2015). Es ist essentiell, dass die Patienten nach der Intervention über einen gewissen Zeitraum medizinisch überwacht werden, um insbesondere postinterventionelle Blutungen schnell erkennen und therapieren zu können. Das bei der Biopsie entnommene Gewebe repräsentiert dabei lediglich einen Anteil von ca. 1/50.000 des gesamten Organvolumens. Dies birgt die Gefahr, dass nicht repräsentative Befunde erhoben werden, die zu Fehldiagnosen führen können (Ratziu et al. 2005). In Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl Unterschiede im histologischen Grad der Fibrose bei Biopsien aus unterschiedlichen Leberlappen eines Patienten (Regev et al. 2002), als auch Differenzen im Fibrosegrad zwischen mehreren Proben aus nur einem Leberlappen zu finden sind (Maharaj et al. 1986). Die diagnostische Ungenauigkeit der Leberbiopsie, als auch die damit potentiell einhergehenden Komplikationen, führten dazu, dass nach alternativen Diagnoseverfahren gesucht wurde.

#### **1.1.3.2 Nicht invasive Diagnoseverfahren**

Die Palpation von Abdominalorganen stellt in der körperlichen Untersuchung einen wesentlichen Teil der Befunderhebung dar. Sie ist eine nicht invasive, nicht schmerzhaft, universell verfügbare Untersuchungsmethode, die jedoch oft durch die große Variabilität zwischen den jeweiligen Untersuchern zu keinen objektiv vergleichbaren Befunden führt. Schon vor der

Zeit von bildgebenden Untersuchungsmethoden fiel dabei auf, dass sich histologische Umbauprozesse des Leberparenchyms als eine Verhärtung des Organs im rechten Oberbauch palpieren ließen. Problematisch bleibt bis heute die Vergleichbarkeit der subjektiven und daher sehr variablen interindividuellen Befunde der Untersucher.

Die Entwicklung bildgebender Verfahren wie Ultraschall (US), Magnetresonanztomographie und Computertomographie erlaubt heute zwar detailliertere diagnostische Möglichkeiten, allerdings ist die klinisch relevante Differenzierung der einzelnen Fibrosestadien bisher nur sehr eingeschränkt möglich. Ein universell verfügbares und kostengünstiges Diagnoseverfahren stellt die B-Bild-Sonographie dar. Die für eine Leberzirrhose typischen sonographischen Zeichen, wie eine irreguläre Organoberfläche, eine Abrundung der Leberwinkel, eine Splenomegalie als Zeichen eines portalvenösen Druckanstiegs sowie Inhomogenitäten des Leberparenchyms führen zwar in 84 % der Untersuchungen zu der korrekten Diagnose einer Leberzirrhose, jedoch wird auch bei 17 % der Patienten fälschlicherweise eine Zirrhose mittels Ultraschall diagnostiziert, obwohl sich diese histopathologisch nicht bestätigen lässt (Pfeifer et al. 2014). In Kenntnis der guten Korrelation der Gewebesteifigkeitsänderung mit zunehmendem Fibrosegrad (Ferraioli et al. 2015) entwickelte sich mit der Elastographie ein neues diagnostisches Tool für die Beurteilung von Organsteifigkeiten.

Die Elastographie umfasst dabei verschiedene Methoden, die auf unterschiedlichen physikalischen Prinzipien beruhen. In den folgenden Kapiteln sollen die verschiedenen Verfahren erläutert und deren Unterschiede dargestellt werden.

## 1.2 Elastographie mittels *displacement* oder *strain imaging*

Unterschieden werden hierbei die quasi-statischen Methoden wie die *strain elastography* (SE) und *strain rate imaging* (SRI) von der dynamischen Methode *acoustic-radiation-force-impulse-imaging* (ARFI-Imaging).

### 1.2.1 *Strain elastography*

Bei der SE, auch Kompressionselastographie genannt, wird durch eine mechanische Krafteinwirkung die zeitabhängige Gewebedeformation gemessen. Der Untersucher übt hierbei entweder aktiv von außen mit dem Ultraschallkopf Druck auf das zu untersuchende Organ aus oder nutzt die passiv von innen durch physiologische Pulsationen des respirato-

rischen oder kardiovaskulären Systems, beziehungsweise durch muskuläre Kontraktionen erzeugten Kräfte aus, um das elastische Gewebe eines Organs zu komprimieren. Mittels Ultraschall wird ein Bild-zu-Bild-Vergleich des Gewebes vor der Kompression zu während der Kompression genutzt um eine relative Gewebedeformation ortsaufgelöst und farbkodiert visuell darzustellen. Diese qualitative Messung gibt dabei lediglich eine Information über die relative Gewebedeformation durch die Krafteinwirkung (Bamber et al. 2013; Franckenberg et al. 2016).

### 1.2.2 *Strain rate imaging*

Bei dieser ebenfalls quasi-statischen Methode funktioniert die Erzeugung der Verschiebekraft identisch zur SE. Zusätzlich kann aber durch Verwendung der in das Ultraschallgerät integrierten Doppler-Sonographie zwischen den unterschiedlichen bereits oben erwähnten Quellen der Kraftentwicklung unterschieden werden (Bamber et al. 2013; Franckenberg et al. 2016).

### 1.2.3 *Acoustic-radiation-force-impulse-imaging*

Mittels Ultraschall erzeugte axiale schnelle Impulse, sog. *pushing-beams* von einigen Mikrosekunden Länge, führen zu einer Gewebeverschiebung, die nach einer bestimmten Zeit mittels Radiofrequenz-Echo, dem sog. *tracking-beam* gemessen wird. Der *tracking-beam* funktioniert nach dem Doppler-Prinzip. Die aus den Ultraschallimpulsen resultierende Gewebeverschiebung ist dabei invers proportional zur Steifigkeit des Gewebes, sodass steiferes Gewebe eine kleinere Gewebeverschiebung zeigt. In einem kleinen Messareal werden dann die Steifigkeiten in verschiedenen Graustufe im B-Bild visuell dargestellt (Nightingale et al. 2002). Vorteil dieser zwar dynamischen, aber ebenfalls nur qualitativen Steifigkeitsmessung ist unter anderem, dass sie durch die Krafterzeugung mittels Ultraschallimpuls im Vergleich zu den quasi-statischen Methoden weniger untersucherabhängig ist, eine bessere Auflösung bietet und weniger von Artefakten betroffen ist. Diese Methode findet jedoch gemäß den aktuellen Leitlinien zur Beurteilung diffus ablaufender Leberprozesse keine Anwendung (Dietrich et al. 2017). In den letzten Jahren haben sich hierzu vielmehr die Verfahren der Scherwellen-Elastographie (SWE) etabliert, die im Folgenden vorgestellt werden.

### 1.3 Scherwellen-Elastographie

Die folgenden Elastographiemethoden unterscheiden sich von den bisher genannten darin, dass durch eine applizierte Kraft sog. Scherwellen im Gewebe erzeugt werden. Anhand der Geschwindigkeit, mit der diese Scherwellen durch das Gewebe laufen, kann eine Aussage über die Steifigkeit des Gewebes getroffen werden. Das Prinzip ist mit dem Modell eines Steins, der senkrecht in einen See fällt („*push-pulse*“) zu vergleichen. Trifft der Stein auf das Wasser („Gewebe“), breiten sich die hierdurch entstehenden Wellen („Scherwellen“) senkrecht zur Flugrichtung des Steins radiär im Wasser („Gewebe“) aus (Barr 2014). Die Geschwindigkeit der Scherwellen ist dabei direkt proportional zur Steifigkeit des Gewebes (Bamber et al. 2013).

Da die nicht invasive Beurteilung von Organen mittels Elastographie im klinischen Alltag eine zunehmend größere Relevanz erlangt, haben zwischenzeitlich alle größeren Hersteller moderner Ultraschallgeräte wie Siemens oder General Electric (GE) damit begonnen, die Elastographiefunktion in ihre Geräte zu integrieren. Die Scherwellen werden bei diesen neueren Geräten durch akustische Impulse der Ultraschallsonde erzeugt (vgl. Abbildung 1). Lediglich der 2003 entwickelte FibroScan nutzt noch eine mechanische Kraftquelle zur Scherwellenerzeugung. Da die Scherwellen im Vergleich zu Ultraschallwellen das Gewebe relativ langsam durchlaufen, kann die Geschwindigkeit der Scherwellen [m/s] mittels Ultraschall gemessen werden. Die Umwandlung der Geschwindigkeit [m/s] in das Elastizitätsmodul  $E$  [kPa] über den Young's Modulus erfolgt über folgende Formel:  $E = 3\rho c_s^2$ , wobei  $\rho$  mit  $1000 \text{ kg/m}^3$  die geschätzte Dichte des Lebergewebes und  $c_s$  die Geschwindigkeit der Scherwellen [m/s] darstellt (Sandrin et al. 2002; Shiina et al. 2015).

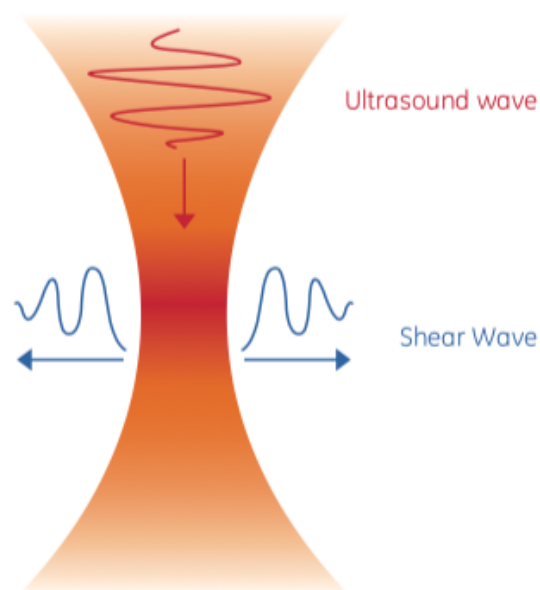


Abbildung 1: Modell der Erzeugung von Scherwellen mittels von der Ultraschallsonde ausgesendeter akustischer Impulse

Mittels des von der Ultraschallsonde ausgesendeten *push-pulses* (roter Pfeil) wird eine energetische Kraft in das Gewebe eingebracht. Am Ort der größten Kraftentwicklung entwickeln sich senkrecht zur Impulslaufrichtung ausbreitende Scherwellen (blaue Pfeile). Diese werden zur Gewebesteifigkeitsmessung genutzt.

Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von GE Healthcare.

Im Wesentlichen lassen sich die Transiente Elastographie (TE), die Punkt-Scherwellen-Elastographie (pSWE) und die zweidimensionale Scherwellen-Elastographie (2D-SWE) voneinander unterscheiden. Nachfolgend werden die verschiedenen Techniken der SWE vorgestellt.

### 1.3.1 Transiente Elastographie

Die Firma Echosens führte 2003 das Gerät FibroScan auf dem Markt ein. Der FibroScan nutzt die Technik der TE zur nicht invasiven Bestimmung des Fibrosegrades der Leber. Bei dieser Methode werden durch einen Kolben mechanische Impulse in Form von Vibrationen im niederfrequenten Bereich von 50 Hz in das zu untersuchende Gewebe appliziert. Diese Impulse führen zunächst zu einer Gewebeverschiebung und sich hierdurch ringförmig ausbreitenden Scherwellen, deren Geschwindigkeit in der *region of interest* (ROI) entlang der Längsachse des applizierten mechanischen Impulses gemessen werden kann. Das Prinzip der Messung nutzt die zeitabhängige Gewebeverschiebung durch den mechanischen Impuls mit zunehmender Eindringtiefe. Die daraus ermittelte Geschwindigkeit [m/s] der erzeugten Scherwellen kann über eine Umwandlung mithilfe des Young's Modulus ( $E = 3\rho c_s^2$ ) in die Einheit kPa umgewandelt werden. Dies ermöglicht es, eine quantitative Information über die Steifigkeit des Lebergewebes zu erhalten (Bamber et al. 2013). Es bleibt jedoch zu beachten, dass mithilfe aller Elastographieverfahren lediglich Steifigkeiten von Organen und keine Fibrose selbst gemessen werden kann. Die Steifigkeitswerte korrelieren jedoch in der Regel gut mit dem Fibrosestadium. Im Vergleich zur Leberbiopsie kann bei der Messung mittels TE ein Gewebezylinder von ca. 1x4 cm und damit ein hundertfach größerer Leberanteil beurteilt werden (Friedrich-Rust und Vermehren 2013). Mit aktuell über 2.000 Publikationen in der medizinischen Datenbank Pubmed ist die TE das bisher am besten untersuchte und in klinischen Studien am häufigsten verwendete Elastographieverfahren. Dennoch unterliegt die TE auch einigen Limitationen. Der FibroScan bietet zur Steifigkeitsmessung lediglich die Möglichkeit der Erzeugung eines mechanischen Impulses der ohne eine B-Bild-unterstützte visuelle Darstellung der anatomischen Verhältnisse weitestgehend „blind“ in das Lebergewebe abgegeben wird. International formulierte Anwendungsempfehlungen sowie definierte Qualitätskriterien für die TE (Dietrich et al. 2017) ermöglichen jedoch u. a. bei Messungen in stark vaskularisierten Organbereichen die Detektion invalider Messungen. Neben der fehlenden Möglichkeit einer B-Bild-Ultraschalluntersuchung ist eine Doppler-Sonographie mit dem FibroScan ebenfalls nicht möglich. Es lässt sich daher auch keine genauere Aussage über die anatomische Morphologie des gemessenen Leberbereichs treffen. Die Mes-

sung kann deshalb ausschließlich eine quantitative Information in Form eines Lebersteifigkeitsmesswerts ermitteln. Eine Lebersteifigkeitsmessung (LSM) bei perihepatischem Aszites ist nicht möglich (Bamber et al. 2013). Das Gerät ist in der Lage anhand von in dem Organparenchym gemessenen Steifigkeitswerten keine und eine moderate Fibrose (F0 und F1) von einer signifikanten Fibrose ( $\geq$  F2) und Zirrhose (F4) zu unterscheiden. Graduelle Differenzierungen zwischen den einzelnen Fibrosestadien sind nicht möglich (Dietrich et al. 2017).

### 1.3.2 Punkt-Scherwellen-Elastographie

Bei dieser dynamischen Methode werden die Scherwellen durch einen vom Ultraschallkopf entsendeten ARFI erzeugt. Der Schallimpuls wird dabei in Richtung einer im B-Bild anvisierten ROI ausgesendet und die Geschwindigkeit der durch Schallstrahlungskraft erzeugten Scherwellen lateral dazu an mehreren Punkten gemessen. Die Geschwindigkeit [m/s] kann über den o. g. Young's Modulus in die im klinischen Alltag praktikablere Einheit kPa umgewandelt werden. So kann eine quantitative Bewertung der Lebersteifigkeit vorgenommen werden. Ein großer Vorteil der pSWE gegenüber der TE ist die Möglichkeit der visuellen Darstellung der ROI im B-Bild-Ultraschall. So können große Gefäße und andere anatomische Strukturen, die zu Artefakten führen würden, gemieden werden. Außerdem ist eine Messung bei perihepatischem Aszites möglich (Dietrich et al. 2017).

### 1.3.3 2D-Scherwellen-Elastographie

Die in diese Kategorie einzuordnenden dynamischen Methoden nutzen zur Erzeugung von Scherwellen ebenfalls akustische Impulse. Über eine extrem schnelle Akquisition von Bildfolgen des Detektors kann die Progression der Scherwellen durch das Lebergewebe dabei in „Echtzeit“ in 2D verfolgt werden. Die in unterschiedlichen Tiefen entstehenden multiplen Scherwellen werden visualisiert und mosaikförmig zu einer größeren 2D-SWE-ROI zusammengefügt. Die Gewebesteifigkeit innerhalb der ROI kann hierbei farblich oder in Graustufen kodiert dargestellt und entweder überlagert im B-Bild oder in einem separaten Fenster als sog. Elastogramm angezeigt werden. Neben der hierdurch direkten qualitativen Bewertung des Elastogramms kann innerhalb dieses eine benutzerdefinierte ROI ausgewählt und die Gewebesteifigkeit dieses Organareals quantifiziert werden. Die Steifigkeitsmessung ist dabei bis in eine Tiefe von ca. 8 cm möglich (Dietrich et al. 2017).

Die Hersteller von Ultraschallgeräten wie Siemens, Toshiba, Philips, SuperSonic und GE nutzen zur Messung der Gewebesteifigkeit zwar alle die gleichen physikalischen Grundprin-



zipien der Elastographie, unterscheiden sich jedoch geringfügig in der Erzeugung der Scherwellen sowie ihrer patentierten Berechnungsmethode der Gewebesteifigkeit. Bei dem Gerät Aixplorer von der Firma SuperSonic Imaging werden beispielsweise durch einen axial schwenkenden ARFI Scherwellen in Form eines Mäxchen Kegels ausgesendet, deren Geschwindigkeiten durch extrem schnelle Bildraten des Detektors an unterschiedlichen Positionen gemessen werden (Dietrich et al. 2017).

Das in dieser wissenschaftlichen Arbeit verwendete Gerät LOGIQ E9 von GE nutzt hingegen zur Erzeugung der Scherwellen die *comb-push*-Technik (Song et al. 2012), bei der mehrere starke Ultraschallimpulse gleichzeitig kammartig in das zu untersuchende Gewebe gesendet werden. Das bei der Berechnung der Scherwellengeschwindigkeiten verwendete zeitlich-überlappende *tracking* bietet dabei den Vorteil der Darstellung eines wesentlich größeren Elastogramms. Somit können, insbesondere im Vergleich zur TE, zur pSWE und vor allem zur Biopsie, Informationen über erheblich größere Gewebevolumina gewonnen werden (Dietrich et al. 2017). Das Verfahren wird in Kapitel 2.2.1 detaillierter thematisiert. Die geringe Anzahl an wissenschaftlichen Arbeiten zur LSM mittels LOGIQ E9 beschränkt sich auf die Messung im rechten Leberlappen (Bende et al. 2018; Petzold et al. 2019b). Studien zur 2D-SWE im linken Leberlappen mit diesem Ultraschallgerät existieren bisher nicht.

Die Norm- und Grenzwerte der Gewebesteifigkeit für die Einordnung in ein Fibroestadium unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Herstellern aufgrund der individuell patentierten Berechnungsmethoden und dürfen nicht auf Geräte anderer Anbieter übertragen werden. Aufgrund der engen Grenzwerte für die einzelnen Fibroestadien besteht sonst die Gefahr, den Patienten in ein falsches Fibroestadium einzuordnen (Piscaglia et al. 2016). Ein weiteres Problem stellt bis heute das Fehlen allgemeingültiger objektiver Qualitätskriterien für eine valide Messung der Lebersteifigkeit mittels 2D-SWE dar (Dietrich et al. 2017).

In Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass die auf der ARFI-Methode basierenden Elastographieverfahren gegenüber der TE neben einem vergleichbar positiven prädiktiven Wert in Bezug auf die Diagnose einer signifikanten Fibrose und Zirrhose zusätzlich eine höhere Rate an zuverlässigen Messungen bieten (Bota et al. 2013). Die 2D-SWE ermittelt dabei genauere Werte im Vergleich zur TE. Für die Differenzierung zwischen einer milden (F1) und moderaten (F2) Fibrose, d. h. bei der Früherkennung fibrotischer Umbauprozesse, ist die 2D-SWE allerdings weniger gut geeignet (Barr 2018). Die 2D-SWE bietet darüber hinaus jedoch den Vorteil, dass neben der quantitativen Steifigkeitsmessung auch eine qualitative Bewertung der Lebersteifigkeit visuell über das Elastogramm vorgenommen werden kann. Die LSM

mittels TE bietet wie vorgenannt keine visuelle Information über das anvisierte Messareal, sodass die Steifigkeitsmessung praktisch „blind“ im Lebergewebe stattfindet.

## 1.4 2D-Scherwellen-Elastographie zur LSM

### 1.4.1 Leitlinienempfehlungen und Limitationen

In den Leitlinien der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) und World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) wird die Messung der Lebersteifigkeit mittels 2D-SWE im rechten Leberlappen von interkostal in einer neutralen Atemlage empfohlen. Allerdings unterliegt die LSM von interkostal rechts Limitationen, die in bis zu 10 % der Fälle (Dietrich et al. 2017) zu einer fehlerhaften Messung führen und dadurch die Erfolgsrate der LSM einschränken (Yoon et al. 2014). Dabei wird die Definition der fehlerhaften LSM in der Literatur nicht einheitlich verwendet, sondern meistens als Unfähigkeit der Akquisition eines für die Messung ausreichenden Signals beschrieben (Dietrich et al. 2017). Zur Sicherung der Qualität einer validen LSM existieren für die 2D-SWE keine objektiven Qualitätskriterien. Unter Berücksichtigung des Interquartilsabstands (engl.: *interquartile range* (IQR)) und des Medians der einzelnen LSM wird allgemein bei einem IQR/Median  $< 30$  % von einer validen Messung ausgegangen (Dietrich et al. 2017). Neben diesem allgemein akzeptierten Qualitätskriterium besteht jedoch zwischen den unterschiedlichen Herstellern 2D-SWE-fähiger Geräte die Problematik der Uneinigkeit über weitere eindeutig definierte Qualitätskriterien, insbesondere in Bezug auf die Bewertung des visualisierten Elastogramms (Dietrich et al. 2017; Piscaglia et al. 2016). Dieser Sachverhalt sollte beim Vergleich von Studien mit Anwendung unterschiedlich strenger Qualitätskriterien beachtet werden. Während Serra et al. (2018) eine 50 % farbliche Füllung des Elastogramms ohne offensichtliche Artefakte sowie einen Durchmesser der ROI von mindestens 1 cm für eine valide LSM fordert, definiert Grgurevic et al. (2015) eine valide LSM über die Kriterien der farblichen Füllung des Elastogramms von mindestens zwei Dritteln mit einer homogenen Färbung sowie die Abwesenheit scharfer farblicher Übergänge innerhalb des Elastogramms. Die vorliegende Arbeit orientierte sich bei der Definition einer validen LSM an den strengen von Grgurevic et al. (2015) formulierten Qualitätskriterien.

Die in den Leitlinien der EFSUMB postulierten Limitationen für die Akquisition eines für eine valide LSM ausreichend geeigneten Elastogramms umfassen eine schlechte Qualität

in der B-Bild-Sonographie, Reverberationen, pulsatile Bewegungen des Gewebes, die Unfähigkeit des Patienten den Atem während der Messung anzuhalten sowie das Vorhandensein von großen Mengen Aszites (Yoon et al. 2014). Als weitere Störfaktoren werden eine Distanz von Körperoberfläche zur Leberkapsel (engl.: *skin-liver capsule distance* (SCD)) im Interkostalraum von  $\geq 25$  mm, ein *Body-Mass-Index* (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, eine histologisch gesicherte Steatosis hepatis und ein Taillenumfang von  $\geq 102$  cm in der Literatur genannt (Cassinotto et al. 2014; Cassinotto et al. 2016; Wang et al. 2014). Zu enge Interkostalräume und Z. n. Hemihepatektomie rechts können dabei ebenfalls die Steifigkeitsmessung im rechten Leberlappen behindern (Ferraioli et al. 2015).

Während bei gesunden Probanden mittels leitliniengerechter 2D-SWE mit über 90 % eine hohe Erfolgsrate an validen Messungen erreicht wird (Bende et al. 2018; Petzold et al. 2019b), ist die Rate an erfolgreichen Messungen insbesondere bei Patienten mit erschwerten Untersuchungsbedingungen mit bis zu lediglich 63 % nicht zufriedenstellend. Dabei wurde vor allem die Eigenschaft einer großen SCD als Grund für diese hohe Misserfolgsquote diskutiert (Staugaard et al. 2016). Bei der seit Jahren etablierten Methode der Transienten Elastographie führen u. a. die Faktoren Übergewicht und hoher BMI zu Misserfolgsquoten von 15 – 30 % (Castera et al. 2010; Sirlì et al. 2013). Diese lassen sich aber durch die Verwendung einer speziell für solche Patienten entwickelten XL-Sonde auf eine Erfolgsrate von über 90 % verbessern (Sporea et al. 2016). Ein vergleichbares Tool zur Verbesserung der Erfolgsrate bei der Scherwellen-Elastographie bei diesen im klinischen Alltag immer häufiger anzutreffenden Patienten mit erschwerten Untersuchungsbedingungen existiert für die 2D-SWE bisher noch nicht und stellt daher ein Problem bei dieser Methode dar.

#### 1.4.2 2D-SWE im linken Leberlappen

Die LSM im linken Leberlappen von subkostal unterliegt den o. g. Limitationen möglicherweise in geringerem Maße. Gemäß den Leitlinien der WFUMB ist eine Messung im linken Leberlappen aufgrund signifikant höherer Steifigkeitswerte in diesem Leberbereich allerdings zu vermeiden (Ferraioli et al. 2015). Dennoch ist zu beachten, dass die Empfehlung der WFUMB auf Untersuchungen basiert, die die Unterschiede der Lebersteifigkeit im rechten und linken Leberlappen nur mit der Methode der pSWE untersucht haben (Karlás et al. 2011; Osaki et al. 2010; Toshima et al. 2011). Dabei waren die Unterschiede zwischen den Messwerten der Lebersteifigkeit im rechten und linken Leberlappen nicht bei allen Fibrosestadien in gleicher Ausprägung zu beobachten. Ebenfalls ist in Abhängigkeit der jeweiligen Ätiologie der chronischen Lebererkrankung nicht jeder Messort gleich gut geeignet, sodass empfohlen wird, die pSWE nicht auf einen Leberlappen zu beschränken, um einen *acoustic biopsy sampling*

*error* zu vermeiden (Karlas et al. 2011). Trotz der in einigen Studien signifikant höheren Steifigkeitswerte im linken Leberlappen, korrelierten die pSWE-Werte aus beiden Leberlappen in der Arbeit von Toshima et al. (2011) signifikant mit dem histologischen Fibrosegrad. Die EFSUMB warnt ebenfalls vor zu hohen Lebersteifigkeitswerten bei Messungen im linken Leberlappen (Dietrich et al. 2017). Die Leitlinien beziehen sich dabei neben Studien zur pSWE (Horster et al. 2010; Karlas et al. 2011) lediglich auf eine klinische Studie, die Untersuchungen zu den Lebersteifigkeiten im rechten und linken Leberlappen mittels 2D-SWE durchgeführt hat (Samir et al. 2015). Samir et al. (2015) verwendeten in der von den Leitlinien zitierten Studie das Gerät Aixplorer von der Firma SuperSonic Imagine um den Bereich in der Leber zu identifizieren, in dem die mittels 2D-SWE gemessene Gewebesteifigkeit am besten mit dem histologisch gesicherten Fibrosegrad übereinstimmte. Die beste Korrelation der Steifigkeitswerte mit dem histologischen Fibrosestadium besteht demnach bei der LSM von interkostal im oberen rechten Leberlappen. Befunde zum direkten Vergleich der mittels 2D-SWE gemessenen Lebersteifigkeiten aus rechtem und linkem Leberlappen werden von Samir et al. (2015) nicht beschrieben.

Galgenmueller et al. (2015) und Boursier et al. (2010) ermittelten in Studien zur 2D-SWE mit dem Gerät ACUSON S3000 sowie pSWE mit dem Gerät ACUSON S2000 von der Firma Siemens signifikant höhere Steifigkeitswerte im linken Leberlappen gegenüber rechts. Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation dieser Lebersteifigkeitswerte (Boursier et al. 2010; Galgenmueller et al. 2015).

Friedrich-Rust et al. (2012) sowie Rifai et al. (2011) konnten in ihren Untersuchungen mithilfe von pSWE eine signifikante Korrelation zwischen Lebersteifigkeitswerten aus dem rechten und linken Leberlappen zeigen. In der Studie von Rifai et al. (2011) erwies sich darüber hinaus aber kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Lebersteifigkeiten im rechten und linken Leberlappen. Friedrich-Rust et al. (2012) zeigten, dass die Messung im rechten Leberlappen diagnostische Vorteile bei niedrigen Fibrosestadien bietet, die LSM im linken Leberlappen hingegen besser zur Diagnostik fortgeschrittener Fibrosestadien geeignet ist.

Diese uneinheitlichen und nicht in repräsentativer Anzahl vorhandenen Ergebnisse in der Literatur führen zu Verunsicherung bei den Untersuchern. Nach aktuellen Untersuchungen sowie vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Rechenmethoden der Geräte verschiedener Hersteller ist davon auszugehen, dass Norm- und Grenzwerte für die Bestimmung des Leberfibrosestadiums im linken Leberlappen, wie sie für viele Ultraschallgeräte bisher nur für die LSM im rechten Leberlappen formuliert sind, zwischen den einzelnen Herstellern

variieren und somit nicht von einem Gerät auf ein anderes übertragen werden dürfen (Piscaglia et al. 2016).

### 1.4.3 2D-SWE in Inspiration

Die LSM in unterschiedlichen Atemlagen wurde bisher nicht hinreichend untersucht. In den Leitlinien der EFSUMB wird die Messung in Inspiration nicht empfohlen, da die LSM in Inspiration zu signifikant höheren Steifigkeitswerten und einer größeren Varianz der Messwerte führt (Dietrich et al. 2017). Dabei beziehen sich die Leitlinien auf Untersuchungen von Karlas et al. (2011), der lediglich zwölf gesunde Probanden mittels pSWE hinsichtlich des Vergleichs der Lebersteifigkeiten im linken Leberlappen in neutraler Atemlage versus Inspiration untersuchte. Bei einer vergleichenden LSM im rechten Leberlappen fanden Karlas et al. (2011) keinen signifikanten Unterschied zwischen Atemmittellage und Inspiration. Dennoch stieg bei der LSM in Inspiration an allen Messorten in der Leber der Lebersteifigkeitswert und die Varianz der Ergebnisse an. Die Erfolgsrate bei der LSM im linken Leberlappen war in Inspiration höher als in neutraler Atemlage. Weiterführende Untersuchungen zur Abklärung dieser Befunde erfolgten bisher nicht (Karlas et al. 2011).

## 1.5 Fragestellung der Dissertation

Für die Elastographiemethode der 2D-SWE steht bisher noch wenig Literatur sowohl hinsichtlich des Vergleichs der Lebersteifigkeiten zwischen rechtem und linkem Leberlappen als auch der LSM in unterschiedlichen Atemlagen zur Verfügung. Die bisherigen Studien kommen zu teils widersprüchlichen Ergebnissen (Friedrich-Rust et al. 2012; Karlas et al. 2011; Rifai et al. 2011; Toshima et al. 2011). Gegenstand der aktuellen Forschung ist der potentielle Einfluss der anatomischen Unterschiede zwischen rechtem und linkem Leberlappen auf die LSM (Osaki et al. 2010; Toshima et al. 2011). Diese wissenschaftliche Arbeit befasst sich daher zum einen mit dem Vergleich der LSM zwischen rechtem und linkem Leberlappen, zum anderen mit der Frage, welchen Einfluss die Inspiration sowie die Parameter SCD, BMI, Distanz der ROI zum Herz (lat.: *cor*) – nachfolgend als ROI-*Cor*-Distanz (RCD) bezeichnet – als auch der sonographische Nachweis von Aszites auf die Messergebnisse der 2D-SWE speziell mit dem Gerät LOGIQ E9 hat. Ziel ist es, die bisherigen Ergebnisse vorliegender Studien zur LSM mittels 2D-SWE durch eigene Studienergebnisse zu ergänzen.

Von besonderer klinischer Relevanz ist die Fragestellung, ob sich die Erfolgsrate einer validen LSM mit der zusätzlichen Messung im linken Leberlappen mit dem Sonographiegerät LOGIQ E9 erhöhen lässt und dadurch eine adäquate Alternative bei nicht erfolgreichen Messungen im rechten Leberlappen bieten kann.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Auswahl der Studienteilnehmer

Nach Anwendung der u. g. Ein- und Ausschlusskriterien auf die Befunde der initial durchgeführten Untersuchungen wurden insgesamt 116 Studienteilnehmer in die prospektive, monozentrische, klinische Studie eingeschlossen und der finalen Datenanalyse zugeführt.

Von allen Studienteilnehmern wurde das Geschlecht, BMI, sowie anamnestische Daten über Alter, Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme und die Dauer der Nüchternheit registriert. Bei Studienteilnehmern mit nach Aktenlage bekannter chronischer Lebererkrankung wurden neben den o. g. Parametern weitere Komorbiditäten und aktuelle Laborwerte von Gesamtbilirubin und Alaninaminotransferase (ALT) (nicht älter als vier Wochen), der sonographische Nachweis von Aszites sowie die Ätiologie der chronischen Lebererkrankung dokumentiert.

Die Datenerhebung erfolgte von Februar 2018 bis August 2018 in der Abteilung für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie an der Universitätsmedizin Göttingen.

Die Durchführung der Datenerhebung wurde von der zuständigen Ethikkommission (Ethikantrag Nummer: 22/11/17) genehmigt und fand unter Berücksichtigung der ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki in der revidierten Form von 2013 statt. Alle Studienteilnehmer unterzeichneten eine Einverständniserklärung zur pseudonymisierten Verwendung ihrer Daten.

Die Gesamtgruppe der Studienteilnehmer ( $n = 116$ ) wurde anhand der unten aufgeführten Kriterien in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 beinhaltete Leber-gesunde Probanden (GP,  $n = 58$ ), Gruppe 2 beinhaltete Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung (CLD,  $n = 58$ ). Die in Kapitel 2.2.2 erläuterte Versuchsdurchführung fand in beiden Studiengruppen unter gleichen Bedingungen anhand des vorgestellten Studienprotokolls statt.

## 2.1.1 Leber-gesunde Probanden (GP-Gruppe)

### 2.1.1.1 Rekrutierung der Leber-gesunden Probanden

Die Rekrutierung der Leber-gesunden Probanden erfolgte durch gezieltes Ansprechen.

### 2.1.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Leber-gesunden Probanden

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Gruppe der Leber-gesunden Probanden sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Leber-gesunden Probanden

#### **Einschlusskriterien**

- Freiwillige Teilnahme an der Studie
- Einwilligungsfähigkeit und unterschriebene Einverständniserklärung
- Volljährigkeit
- Nüchternheit (mindestens 3 h)

#### **Ausschlusskriterien**

- Akute oder chronische Lebererkrankung (anamnestisch)
- Herzinsuffizienz
- Nahrungsaufnahme innerhalb der letzten 3 h vor der LSM
- Alkoholabusus (Alkoholmenge: Männer > 30 g/d und Frauen > 20 g/d)
- Zeichen des generalisierten Parenchyumbaus der Leber in der B-Bild-Sonographie
- Zeichen einer Steatosis hepatis in der B-Bild-Sonographie



## 2.1.2 Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CLD-Gruppe)

### 2.1.2.1 Rekrutierung der Patienten mit chronischer Lebererkrankung

Die Rekrutierung der Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung erfolgte aus einem Patientenkollektiv, das sich zur Zeit der Datenanalyse in ambulanter oder stationärer Behandlung in der Universitätsmedizin Göttingen befand und bei dem, unabhängig von der durchgeführten Studie, die Indikation einer Abdomensonographie durch den behandelnden Stationsarzt oder Arzt in der Ambulanz gestellt wurde.

### 2.1.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten mit chronischer Lebererkrankung

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Gruppe der Patienten mit chronischer Lebererkrankung sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten mit chronischer Lebererkrankung

#### **Einschlusskriterien**

- Freiwillige Teilnahme an der Studie
- Einwilligungsfähigkeit und unterschriebene Einverständniserklärung
- Volljährigkeit
- Nüchternheit (mindestens 3 h)
- Chronische Lebererkrankung (nach Aktenlage)

#### **Ausschlusskriterien**

- Herzinsuffizienz
- Nahrungsaufnahme innerhalb der letzten 3 h vor der LSM
- Intra- oder extrahepatische Zeichen einer Cholestase in der B-Bild-Sonographie
- Gesamtbilirubin  $\geq 4$  mg/dl im Serum
- ALT  $\geq 200$  U/l im Serum

## 2.2 Lebersteifigkeitsmessung

### 2.2.1 Physikalische Prinzipien der 2D-SWE mit dem Gerät LOGIQ E9 von GE

Das in dieser Studie verwendete Gerät LOGIQ E9 von GE Healthcare hat die Elastographiefunktion in das Ultraschallgerät integriert (vgl. Abbildung 2). Zur Erzeugung der Scherwellen wird die *comb-push*-Technik genutzt (Song et al. 2012), bei der mehrere starke Ultraschallimpulse, sog. ARFI, gleichzeitig kammartig in das zu untersuchende Gewebe gesendet werden. Dies führt zur Erzeugung von sich überlagernden Scherwellen lateral zu den entsendeten Impulsen (vgl. Abbildung 3). Es entstehen kleine Bildbereiche, die mosaikartig zu einem größeren Bild zusammengesetzt werden. Durch directionale Filterung können unterschiedliche Scherwellenlaufrichtungen unterschieden und somit Artefakte minimiert werden. Die anschließende Detektion und Berechnung der Scherwellengeschwindigkeiten erfolgt bei dem Gerät über zeitlich-überlappendes *tracking*, bei dem nicht an allen

Positionen in der ROI die Scherwellengeschwindigkeiten gemessen werden, sondern durch Interpolation von tatsächlichen Messwerten die Scherwellengeschwindigkeiten in allen Bereichen der ROI errechnet werden. Dies bietet den Vorteil der Darstellung eines wesentlich größeren Elastogramms und somit Informationen über ein im Vergleich zur TE, pSWE und v. a. gegenüber der Biopsie wesentlich größeres Gewebavolumen (Dietrich et al. 2017).



Abbildung 2: Ultraschallgerät LOGIQ E9 (General Electric)

Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von GE Healthcare.

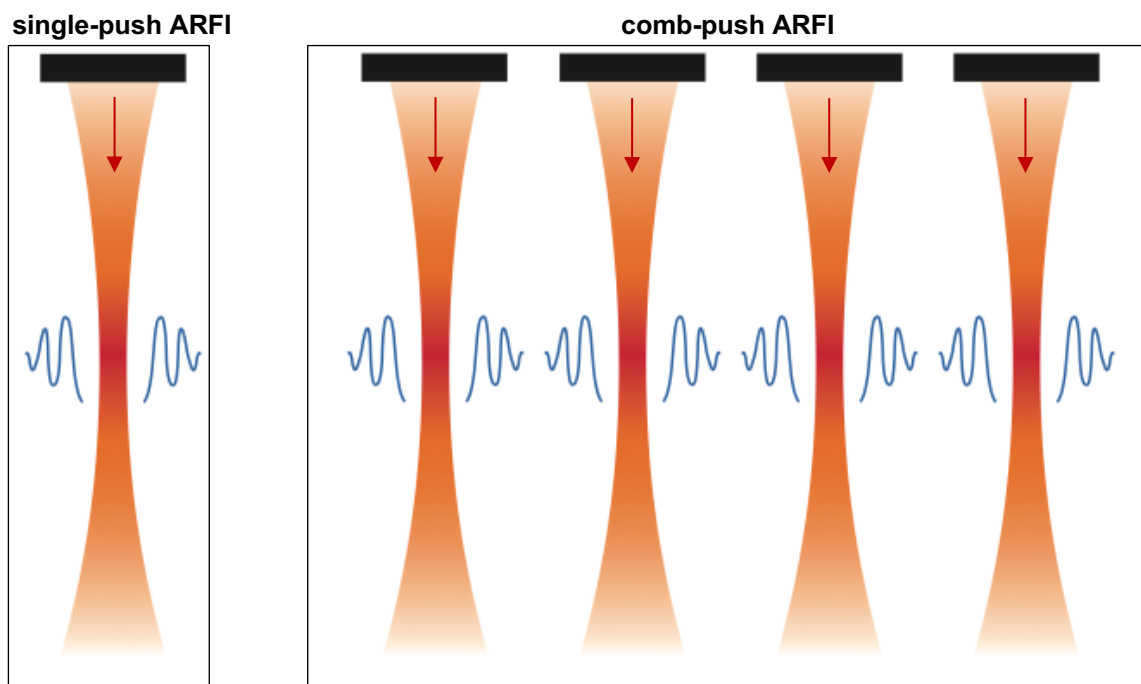


Abbildung 3: Vergleich von *single-push*- und *comb-push*-Technik

Die schwarzen Balken stellen die Quelle (Ultraschallsonde) der ARFI mit deren Laufrichtung (rote Pfeile) ins Gewebe dar. Die blauen Wellen symbolisieren die sich zum ARFI senkrecht nach lateral ausbreitenden Scherwellen. Während sich die Scherwellen bei der *single-push*-Technik lediglich in einem limitierten Bereich aufgrund von Abschwächung im Gewebe ausbreiten können, überlagern sich die einzelnen Scherwellen bei der *comb-push*-Technik. Dadurch breiten sich die Scherwellen über einen wesentlich größeren Bereich aus, der zur 2D-SWE genutzt werden kann.

Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von GE Healthcare (modifiziert).

Die Scherwellengeschwindigkeiten werden während der LSM überlagert im B-Bild in Form eines sog. Elastogramms innerhalb der Analysebox dargestellt. Die farbkodierte visuelle Darstellung der Scherwellengeschwindigkeiten gibt eine zunächst orientierende Information über die Steifigkeit in diesem Bereich der Leber. Niedrige Scherwellengeschwindigkeiten werden als dunkel-blau, hohe Scherwellengeschwindigkeiten über Gelbtöne bis hin zu Rottönen in dem Elastogramm visualisiert (vgl. Abbildung 4). Wenn keine Messung der Scherwellengeschwindigkeit möglich ist, wird dieser Bereich innerhalb des Elastogramms als schwarzer Bereich abgebildet. Innerhalb dieser visualisierten Elastogramme wird zur Bestimmung der Organsteifigkeit ein zirkuläres Messareal benutzerdefiniert ausgewählt (vgl. Abbildung 4). Die Scherwellengeschwindigkeit ( $c_s$ ) in diesem Organbereich wird anschließend in m/s oder über das Elastizitätsmodul, den Young's Modulus, in kPa quantifiziert (vgl. Kapitel 1.3). Die Geschwindigkeit der Scherwellen verhält sich direkt proportional zur Steifigkeit des untersuchten Gewebes.

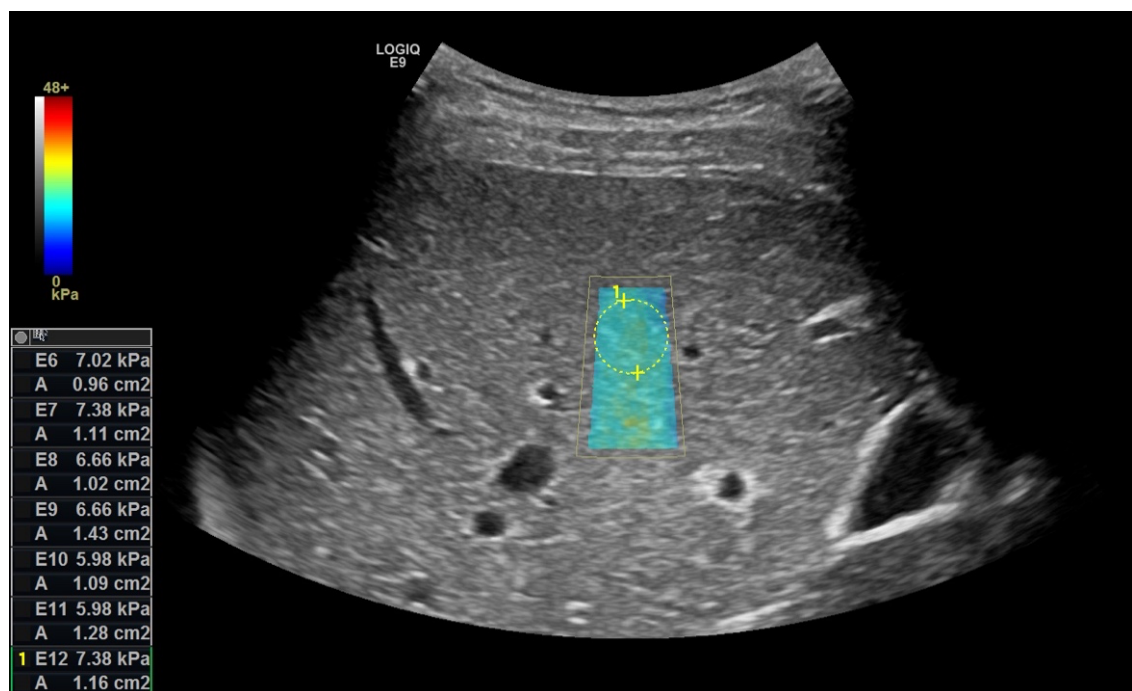


Abbildung 4: Repräsentative LSM mittels 2D-SWE mit dem Gerät LOGIQ E9 (GE) im rechten Leberlappen bei einem Patienten mit chronischer HCV-Infektion

Dargestellt sind das farbkodierte trapezförmige Elastogramm innerhalb der Analysebox, sowie die Auswahl eines zirkulären Messareals. Die farbliche Kodierung der Organsteifigkeit ist in einem Diagramm im linken Bildbereich dargestellt. Weiterhin sind die Steifigkeitswerte der Einzelmessungen E6 bis E12 sowie die jeweilige Flächengröße des zugehörigen zirkulären Messareals dargestellt.

### 2.2.2 Durchführung der LSM

Die LSM mittels 2D-SWE erfolgte durch zwei Untersucher mit unterschiedlicher Erfahrung in der Ultraschalldiagnostik und 2D-SWE. Ein Untersucher hatte dabei mehr als 3.500 reguläre abdominale Ultraschalluntersuchungen und mehr als 500 LSM mit dem Gerät LOGIQ E9 durchgeführt, der andere Untersucher verfügte über die Erfahrung von über 200 angeleiteten Ultraschalluntersuchungen und ca. 100 angeleiteten LSM. Da keine einheitlichen Vorschriften für die notwendige Erfahrung zur Durchführung einer qualifizierten 2D-SWE existieren, wurde sich an den Empfehlungen der Leitlinie der EFSUMB orientiert (Dietrich et al. 2017).

Mithilfe einer im B-Bild dargestellten trapezförmigen Analysebox konnte der Untersucher einen individuell gewählten Bereich im Leberparenchym für die Steifigkeitsmessung wählen. Dabei bestand ebenfalls die Möglichkeit, die Größe der Analysebox zu verändern, um Artefakte durch die Miterfassung von Gefäßen oder anderen Strukturen zu vermeiden.

Die Messung der Lebersteifigkeit wurde bei jedem Studienteilnehmer an den drei unten genannten Messorten in der Leber (vgl. Kapitel 2.2.2.1 – 2.2.2.3) durchgeführt. Die LSM erfolgte immer unter möglichst einheitlichen Bedingungen und in der gleichen Abfolge der

geschilderten Arbeitsschritte. Da der Hersteller des in dieser Arbeit verwendeten Geräts keine eindeutigen Qualitätskriterien für eine valide LSM definiert hat, orientierte sich die LSM an der Studie von Grgurevic et al. (2015) zur 2D-SWE. Grgurevic et al. (2015) verwendeten das Gerät Aixplorer von der Firma Supersonic Imagine. Eine valide Gesamtmessung am jeweiligen Messort war demnach durch die Qualitätskriterien IQR/Median der Gesamtmessung  $\leq 30\%$ ,  $\geq 66\%$  homogene farbkodierte Färbung innerhalb der zur LSM genutzten Analysebox sowie fließende Übergänge der unterschiedlichen Farbtöne innerhalb des Elastogramms bei den Einzelmessungen charakterisiert.

In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Nahrungsaufnahme unmittelbar vor der LSM zu einem signifikanten Anstieg der gemessenen Lebersteifigkeit und damit fehlerhaften Fibroseinschätzung führen kann (Petzold et al. 2019a). Es wurde daher bei den Studienteilnehmern dieser Arbeit auf eine Nüchternheitsphase von mindestens 3 h vor der Untersuchung geachtet. Die Studienteilnehmer waren vor der Untersuchung keinen starken physischen Belastungen ausgesetzt und hielten unmittelbar vor der Datenerhebung eine körperliche Ruhepause von 10 – 20 min ein. Die zu untersuchenden Studienteilnehmer befanden sich bei allen Messungen in Rücklage flach liegend.

Zur Messung wurde ein Konvexschallkopf C1-6-D mit einer Frequenz von 4 MHz verwendet. Der Konvexschallkopf wurde bei jeder Messung senkrecht zur Leberkapsel ausgerichtet. Für die 2D-SWE wurde die Elastographie-Software R1.0.6 verwendet.

Als Ort der Messung im jeweiligen Leberlappen wurde ein in der B-Bild-Sonographie gut einsehbares Organareal mit homogenen Echogenitäten im Leberparenchym gewählt, das frei von Gefäßen, Ligamenten, gegebenenfalls Zysten und anderen die Messung störenden Strukturen war. Um Artefakte durch die Leberkapsel zu minimieren, wurde die rechteckige Analysebox, in der die Scherwellengeschwindigkeiten visualisiert wurden, mindestens 10 mm und maximal 30 mm unterhalb der Leberkapsel und nach Möglichkeit bei allen Messungen und Studienteilnehmern in gleicher Tiefe im Gewebe platziert. Der Fokus im B-Bild wurde dabei auf den Bereich der ROI in der Leber eingestellt. Es wurden nacheinander mindestens jeweils sechs separate Elastogramme sowohl im rechten Leberlappen gemäß den Leitlinien in Atemmittellage als auch im linken Leberlappen sowohl in neutraler Atemlage als auch in Inspiration akquiriert und gespeichert. Innerhalb einer gespeicherten Analysebox und des darin visualisierten Elastogramms wurden anschließend ein bis maximal zwei im Durchmesser mindestens 10 mm große zirkuläre Messareale ausgewählt. Die Messareale wurden dabei mittig in einem möglichst homogenen Farbbereich des Elastogramms platziert, der frei von Artefakten durch beispielsweise Gefäßanschnitte, Reverberationen oder Schatten der Rippen war. Wenn zwei Messareale in einem Elastogramm platziert werden konnten, wurde darauf

geachtet, dass sich diese nicht überlagerten und vollständig innerhalb des visualisierten Elastogramms lagen. Das Ultraschallgerät ermittelte anschließend die Scherwellengeschwindigkeit in diesem zirkulären Messbereich. Dieser Vorgang wurde wiederholt, bis zwölf Messareale in den gespeicherten Elastogrammen platziert und zwölf LSM-Werte ermittelt wurden. Das Sonographiegerät errechnete nach Abschluss der zwölf Einzelmessungen den Median sowie den IQR und zeigte diese nach vollendeter LSM in einem Datenblatt neben den Steifigkeitswerten der zwölf Einzelmessungen an (vgl. Abbildung 5 – Abbildung 7).

Bei der LSM wurde darauf geachtet, dass jede der zwölf Einzelmessungen als auch die Gesamtmessung den o. g. Qualitätskriterien entsprach. Konnten bei Anwendung dieser Qualitätskriterien keine zwölf validen Einzelmessungen akquiriert werden, wurde die LSM an diesem Messort als invalide gewertet und als nicht erfolgreiche Messung in die statistische Auswertung übernommen.

Die SCD wurde sowohl von interkostal über dem rechten Leberlappen (SCD rechts) als auch von subkostal epigastrisch auf Höhe der durchgeführten LSM über dem linken Leberlappen (SCD links) gemessen. Bei den LSM im linken Leberlappen wurde außerdem die RCD dokumentiert.

Im Folgenden wird die LSM an dem jeweiligen Messort in der Leber detaillierter beschrieben.

### 2.2.2.1 LSM im rechten Leberlappen

Die LSM im rechten Leberlappen erfolgte gemäß den Leitlinien der EFSUMB von interkostal rechts. Der rechte Arm des in Rückenlage liegenden Studienteilnehmers war bei der Messung maximal abduziert, sodass sich die Interkostalräume vergrößerten und ein größerer Leberabschnitt in der B-Bild-Sonographie zur Darstellung kam. Für die Zeit der Messung wurde der Studienteilnehmer gebeten für ca. 5 sec. in einer neutralen Atemlage die Luft anzuhalten.



Abbildung 5: Repräsentative LSM im rechten Leberlappen sowie zugehöriges Datenblatt bei einem Leber-gesunden Probanden

Teil [A] der Abbildung zeigt die B-Bild-kontrollierte LSM mit der Auswahl zirkulärer Messareale innerhalb des farblich visualisierten Elastogramms sowie die Messung der SCD. Mit E6 bis E12 sind ein Teil der zwölf Einzelmessungen und die Fläche des zugehörigen Messareals angegeben. Teil [B] zeigt im zugehörigen Datenblatt die Lebersteifigkeitswerte der zwölf Einzelmessungen, den errechneten Median, IQR sowie IQR/Median der Gesamtmessung.

### 2.2.2.2 LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage

Für die LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage wurde das Lebergewebe in einem Oberbauchlängsschnitt von subkostal auf Höhe des Processus xiphoideus dargestellt. Der Studienteilnehmer befand sich während der Untersuchung im linken Leberlappen flach auf dem Rücken liegend mit beiden Armen in der Neutral-Null-Stellung. Die Messung der Lebersteifigkeit erfolgte hierbei in den Segmenten II, III oder IV. Es wurde darauf geachtet, die Analysebox mit größtmöglichem Abstand zum Herzen zu platzieren. Für die Zeit der Messung wurde der Studienteilnehmer ebenfalls, wie bei der Messung im rechten Leberlappen, gebeten für ca. 5 sec. in einer neutralen Atemlage die Luft anzuhalten.



Abbildung 6: Repräsentative LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage sowie zugehöriges Datenblatt bei einem Leber-gesunden Probanden

Teil [A] der Abbildung zeigt die B-Bild-kontrollierte LSM mit der Auswahl zirkulärer Messareale innerhalb des farblich visualisierten Elastogramms, die Messung der SCD sowie RCD. Mit E7 bis E12 sind ein Teil der zwölf Einzelmessungen und die Fläche des zugehörigen Messareals angegeben. Teil [B] zeigt im zugehörigen Datenblatt die Lebersteifigkeitswerte der zwölf Einzelmessungen, den errechneten Median, IQR sowie IQR/Median der Gesamtmessung.



### 2.2.2.3 LSM im linken Leberlappen in Inspiration

Die LSM im linken Leberlappen in Inspiration erfolgte in Analogie zur LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage (vgl. Kapitel 2.2.2.2). Für die Zeit der Messung wurde der Studienteilnehmer gebeten den Atem für ca. 5 sec. in Inspiration anzuhalten.

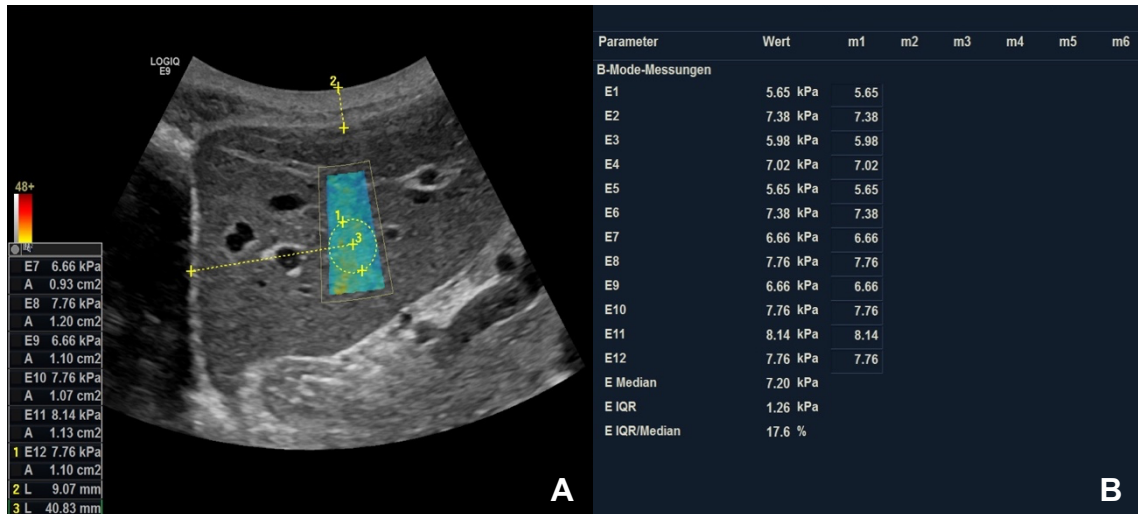


Abbildung 7: Repräsentative LSM im linken Leberlappen in Inspiration sowie zugehöriges Datenblatt bei einem Leber-gesunden Probanden

Teil [A] der Abbildung zeigt die B-Bild-kontrollierte LSM mit der Auswahl zirkulärer Messareale innerhalb des farblich visualisierten Elastogramms, die Messung der SCD sowie RCD. Mit E7 bis E12 sind ein Teil der zwölf Einzelmessungen und die Fläche des zugehörigen Messareals angegeben. Teil [B] zeigt im zugehörigen Datenblatt die Lebersteifigkeitswerte der zwölf Einzelmessungen, den errechneten Median, IQR sowie IQR/Median der Gesamtmessung.

### 2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS Statistics 25 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die in der Datenerhebung ermittelten medianen Lebersteifigkeitswerte und Patientencharakteristika wurden mittels Q-Q-Plot-Diagrammen und Shapiro-Wilk-Test auf eine Normalverteilung untersucht.

Zur Analyse der Unterschiede in der Erfolgsrate einer validen LSM zwischen rechtem und linkem Leberlappen sowie zwischen den unterschiedlichen Atemlagen, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Für den Vergleich der Lebersteifigkeitswerte im rechten und linken Leberlappen wurden zunächst die Messwerte der LSM im rechten Leberlappen (leitliniengemäß) gegen die Messwerte der LSM im linken Leberlappen (in neutraler Atemlage oder alternativ in Inspiration, sollte die Messung in neutraler Atemlage bei diesem Studienteilnehmer nicht möglich gewesen sein) getestet. Weiterhin wurden die Lebersteifigkeitsmesswerte der LSM im rechten Leberlappen (leitliniengemäß), LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage und LSM im linken Leberlappen in Inspiration jeweils gegeneinander getestet.

Waren dabei die Differenzen zwischen den verglichenen medianen Lebersteifigkeitswerten näherungsweise normalverteilt, wurde ein t-Test für verbundene Stichproben verwendet. Sollten die Differenzen zwischen den Messwerten rechts zu links bzw. links in neutraler Atemlage zu links in Inspiration nicht normalverteilt gewesen sein, kam der Wilcoxon-Test als nicht parametrischer Test zur statistischen Analyse zur Anwendung.

Der Einfluss der SCD, des BMI sowie von im Ultraschall nachweisbarem Aszites auf die Erfolgsrate einer validen Messung wurde in der Gesamtgruppe der Studienteilnehmer mittels binär logistischer Regression analysiert. In der Gruppe der Leber-gesunden Probanden wurde ergänzend zu den Parametern SCD und BMI die RCD als potentieller Einflussfaktor auf die Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage sowie im linken Leberlappen in Inspiration mittels binär logistischer Regression untersucht.

Um den Einfluss potentieller Einflussfaktoren auf die LSM zu analysieren, kam die Analyse mithilfe von relativen Chancen (engl.: *odds ratio* (OR)) zur Anwendung. Die OR wurde in der binär logistischen Regression als  $\text{Exp}(\beta)$  angegeben. Für die OR wurden zusätzlich die 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-CI) berechnet.

Die RCD bei der LSM im linken Leberlappen stellte den einzigen durch den Untersucher beeinflussbaren Parameter dar, weshalb dieser genauer untersucht werden sollte. Um den

Einfluss der RCD auf die Erfolgsrate der LSM unter dem reduzierten Einfluss anderer Faktoren zu untersuchen, erschien die verhältnismäßig homogene Gruppe der Leber-gesunden Probanden als geeignet. Die Probanden wurden nach erfolgter LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage nach der RCD sortiert und in vier verschiedene Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 mit einer RCD von  $< 30$  mm, Gruppe 2 mit einer RCD von  $\geq 30$  mm, Gruppe 3 mit einer RCD von  $\geq 40$  mm und Gruppe 4 mit einer RCD von  $\geq 50$  mm. Mittels einer *receiver operating characteristics* (ROC)-Analyse und des Youden-Index sollte ein optimaler Cut-off-Wert für den Parameter RCD bezüglich der Vorhersage einer erfolgreichen validen LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage gefunden werden. Der Youden-Index (J) ist definiert als  $J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$ . Um die Qualität des Klassifikators RCD zu bewerten, wurde eine *area under the receiver operating characteristics* (AUROC) als Maß für die Diskriminierungsfähigkeit dieses Parameters berechnet und ein 95 %-CI berechnet.

Weiterhin wurde zum einen in der Gesamtgruppe der Studienteilnehmer der Einfluss der SCD, des BMI sowie Aszites und zum anderen in der Untergruppe der Leber-gesunden Probanden der Einfluss der SCD, RCD und des BMI auf die gemessene Lebersteifigkeit mittels multipler linearen Regression und Interpretation des Regressionskoeffizienten  $\beta$  untersucht. Für den Regressionskoeffizienten  $\beta$  wurden zusätzlich die 95 %-CI angegeben sowie mit T die Teststatistik aufgeführt. Ein signifikanter Einfluss des Regressionskoeffizienten  $\beta$  wurde als  $p < 0,05$  definiert.

Um einen potentiellen Zusammenhang zwischen den LSM-Werten an unterschiedlichen Messorten zu erfassen, wurde die Korrelation nach Bravais-Pearson verwendet. Das Ausmaß der Korrelation zwischen den Variablen wurde mittels errechnetem Korrelationskoeffizienten  $r$  wie folgt definiert:  $r = 0,0 - 0,2$  (kein bis niedriger Zusammenhang),  $r = 0,2 - 0,5$  (schwacher bis mäßiger Zusammenhang),  $r = 0,5 - 0,8$  (guter Zusammenhang) und  $r = 0,8 - 1,0$  (sehr guter bis exzellenter Zusammenhang). Die Korrelation der LSM rechts mit der LSM links wurde graphisch mittels linearer Regression dargestellt. Um bei vorhandenem LSM-Wert im linken Leberlappen den LSM-Wert im rechten Leberlappen vorhersagen zu können, wurden Prognoseintervalle für die Vorhersage des jeweils korrelierenden Messwerts mit einem 95 %-CI errechnet und in die Graphik eingefügt. Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  diente bei der linearen Regression als Maß für die Erklärungskraft des aufgestellten Modells.

Bisher wird ausschließlich die 2D-SWE im rechten Leberlappen in den internationalen Leitlinien der EFSUMB und WFUMB empfohlen. Normwerte für das Gerät LOGIQ E9 wurden lediglich für die LSM im rechten Leberlappen formuliert (Bende et al. 2018; Petzold et

al. 2019b). Die Zuordnung des ermittelten LSM-Werts eines Studienteilnehmers zu einem bestimmten Leberfibrosestadium erfolgte daher anhand der Steifigkeitswerte im rechten Leberlappen. Die von Bende et al. (2017) definierten Cut-off-Werte dienten für die Einteilung in die Fibrosestadien als Referenzwerte: Stadium der Leberfibrose  $F \geq 2$ : 6,7 kPa;  $F \geq 3$ : 8,2 kPa;  $F = 4$ : 9,3 kPa.

Als Signifikanzniveau wurde für alle durchgeführten statistischen Testverfahren  $\alpha = 0,05$  gewählt.

Die Auswahl und Durchführung der o. g. statistischen Testverfahren erfolgte in Absprache mit dem Institut für medizinische Statistik an der Universitätsmedizin Göttingen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Charakteristika der Studiengruppe

Es wurden 116 Studienteilnehmer in die finale Datenanalyse aufgenommen.

Die Gruppe der Leber-gesunden Probanden bestand aus 58 Teilnehmern, 38 davon männlich, 20 weiblich, das mittlere Alter betrug 25,38 ( $\pm$  3,18) Jahre und der mittlere BMI betrug 22,64 ( $\pm$  2,26) kg/m<sup>2</sup>.

Die Gruppe der Patienten mit chronischer Lebererkrankung bestand aus 58 Teilnehmern, 27 davon männlich, 31 weiblich, das mittlere Alter betrug 60,52 ( $\pm$  13,94) Jahre und der mittlere BMI betrug 27,46 ( $\pm$  5,70) kg/m<sup>2</sup>. 17 Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung hatten einen BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Die Ätiologie der chronischen Lebererkrankungen war wie folgt verteilt: 15 Teilnehmer (25,8 %) mit NAFLD, 11 Teilnehmer (19,0 %) mit HCV-Infektion, 8 Teilnehmer (13,8 %) mit Autoimmunhepatitis, 7 Teilnehmer (12,1 %) mit HBV-Infektion, 7 Teilnehmer (12,1 %) mit Primär biliärer Cholangitis (PBC), 6 Teilnehmer (10,3 %) mit alkoholischer Lebererkrankung (engl.: *alcoholic liver disease* (ALD)) und 4 Teilnehmer (6,9 %) mit anderen chronischen Lebererkrankungen als den oben genannten.

Die LSM erfolgten bei allen Studienteilnehmern mit dem Gerät LOGIQ E9 im rechten Leberlappen gemäß den Leitlinien der EFSUMB und im linken Leberlappen sowohl in neutraler Atemlage als auch in Inspiration. Neben den LSM-Werten wurde die SCD und bei den Messungen im linken Leberlappen zusätzlich die RCD dokumentiert und analysiert. In der Gesamtgruppe der Studienteilnehmer war die mittlere SCD rechts mit 17,11 ( $\pm$  4,43) mm gegenüber links mit 20,27 ( $\pm$  7,40) mm signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ). Bei 35 Studienteilnehmern (30,97 %) war die SCD links geringer als rechts. In der CLD-Gruppe zeigte sich bei 6 Teilnehmern sonographisch Aszites. In Tabelle 3 sind die Charakteristika der Studienteilnehmer detailliert dargestellt.

Tabelle 3: Charakteristika der Studienteilnehmer

Charakteristika	Leber-gesunde Probanden (GP) n = 58	Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CLD) n = 58
Alter [Jahre]	25,38 ( $\pm$ 3,18)	60,52 ( $\pm$ 13,94)
Geschlecht		
männlich [n]	38 (65,5 %)	27 (46,6 %)
weiblich [n]	20 (34,5 %)	31 (53,4 %)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	22,64 ( $\pm$ 2,26)	27,46 ( $\pm$ 5,70)
ALT [U/l]	-	43 ( $\pm$ 36)
Bilirubin [mg/dl]	-	0,83 ( $\pm$ 0,60)
Aszites (im US) [n]	-	6 (10,3 %)
Ätiologie der Lebererkrankung		
NAFLD [n]	-	15 (25,8 %)
HCV [n]	-	11 (19,0 %)
AIH [n]	-	8 (13,8 %)
HBV [n]	-	7 (12,1 %)
PBC [n]	-	7 (12,1 %)
ALD [n]	-	6 (10,3 %)
Andere [n]	-	4 (6,9 %)
SCD rechts [mm]	15,05 ( $\pm$ 2,37) n = 58	19,25 ( $\pm$ 5,03) n = 56
SCD links [mm]	18,27 ( $\pm$ 5,14) n = 58	22,46 ( $\pm$ 8,71%) n = 57
RCD links (neutral) [mm]	41,80 ( $\pm$ 11,25) n = 56	46,03 ( $\pm$ 12,81) n = 30
RCD links (insp) [mm]	42,87 ( $\pm$ 11,92) n = 57	46,26 ( $\pm$ 12,44) n = 34

BMI = *Body-Mass-Index*; ALT = Alaninaminotransferase; NAFLD = *non-alcoholic fatty liver disease*; HCV = Hepatitis-C-Virus; AIH = Autoimmunhepatitis; HBV = Hepatitis-B-Virus; PBC = Primäre biliäre Cholangitis; ALD = *alcoholic liver disease*; Andere = andere Lebererkrankung; SCD rechts = *skin-liver capsule distance* über dem rechten Leberlappen; SCD links = *skin-liver capsule distance* über dem linken Leberlappen; RCD links (neutral) = ROI-Cor-Distanz im linken Leberlappen in neutraler Atemlage; RCD links (insp) = ROI-Cor-Distanz im linken Leberlappen in Inspiration

### 3.2 Erfolgsrate der LSM

Die LSM im rechten Leberlappen (rechts) war bei 106/116 (91,4 %) Studienteilnehmern nach den entsprechenden Validitätskriterien erfolgreich. Im Vergleich dazu war die LSM bei 96/116 (82,8 %) Teilnehmern im linken Leberlappen entweder in neutraler Atemlage oder alternativ in Inspiration (links) erfolgreich. Der Vergleich der Erfolgsrate bei der LSM rechts gegenüber links zeigte keine statistische Signifikanz, jedoch konnte ein statistischer Trend beobachtet werden ( $p = 0,050$ ). Von den zehn Teilnehmern, bei denen die LSM im rechten Leberlappen nicht erfolgreich war, war die Messung bei sechs von diesen im linken Leberlappen erfolgreich (nur links). Durch die Berücksichtigung dieser sechs erfolgreichen Messungen im linken Leberlappen konnte die Gesamterfolgsrate einer validen LSM mittels 2D-SWE von 106/116 (91,4 %) auf 112/116 (96,6 %) erhöht werden, was sich in Bezug auf die Verbesserung der Erfolgsrate als nicht signifikant, jedoch als statistischer Trend erwies ( $p = 0,098$ ). Die LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage (links neutral) war bei 69/116 (59,5 %) der Teilnehmer erfolgreich. Die LSM im linken Leberlappen in Inspiration (links insp) war bei 80/116 (69,0 %) der Studienteilnehmer erfolgreich. Dieser Unterschied in der Erfolgsrate war nicht signifikant ( $p = 0,132$ ; vgl. Abbildung 8).

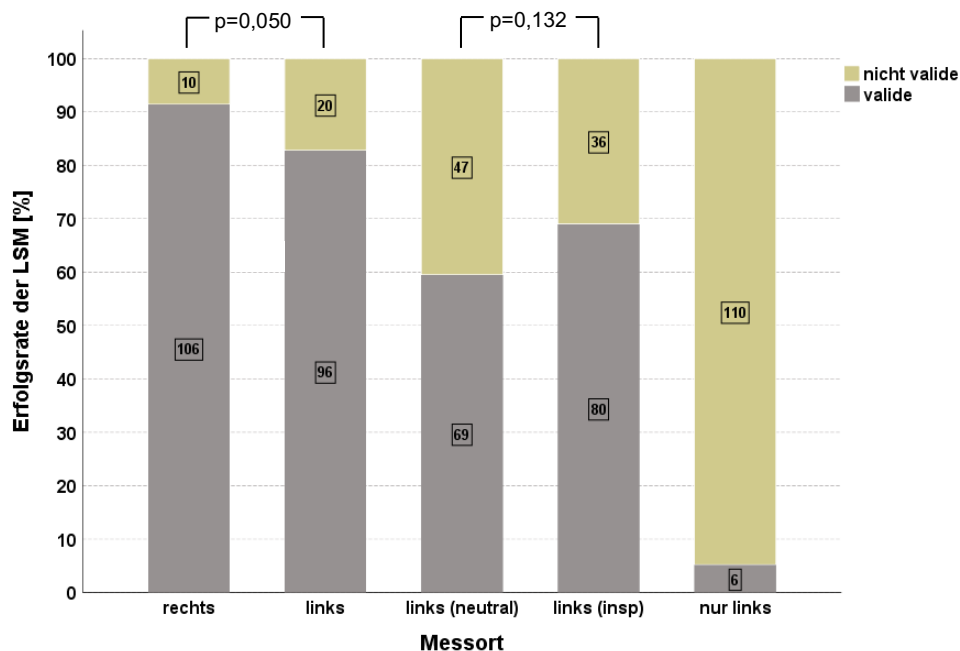


Abbildung 8: Erfolgsrate der LSM in Abhängigkeit vom Messort in der Leber

Die Abbildung zeigt darüber hinaus sowohl einen Vergleich der Erfolgsrate der LSM rechts (rechts) gegenüber links (links), als auch den Vergleich der LSM im linken Leberlappen in Atemmittellage (links neutral) gegenüber der LSM in Inspiration (links insp). Links = LSM entweder in neutraler Atemlage oder alternativ in Inspiration im linken Leberlappen; nur links = LSM, die lediglich im linken und nicht im rechten Leberlappen erfolgreich war.

Die Erfolgsrate der LSM im rechten Leberlappen war in der Gruppe der Leber-gesunden Probanden mit 57/58 (98,3 %) signifikant höher als die Erfolgsrate der LSM in der chronisch leberkranken Patientengruppe mit 49/58 (84,5 %) ( $p = 0,008$ ).

In der Gruppe der Leber-gesunden war die LSM im linken Leberlappen bei 41/58 (70,69 %) Probanden in neutraler Atemlage und 48/58 (82,76 %) Probanden in Inspiration erfolgreich, wobei sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Erfolgsraten zeigte ( $p = 0,124$ ). Bei der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage oder alternativ in Inspiration zeigte sich für diese Probandengruppe eine Erfolgsrate von 55/58 (94,83 %). Beim Vergleich der Erfolgsraten der LSM im rechten Leberlappen gegenüber der LSM im linken Leberlappen (links in neutraler Atemlage oder alternativ in Inspiration) zeigte sich in der GP-Gruppe kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,309$ ).

In der Gruppe der chronisch Leberkranken war die LSM im linken Leberlappen bei 28/58 (48,28 %) Patienten in neutraler Atemlage und 32/58 (55,17 %) Patienten in Inspiration erfolgreich, wobei sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Erfolgsraten zeigte ( $p = 0,457$ ). Die LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage oder alternativ in Inspiration war in dieser Gruppe bei 41/58 (70,69 %) Personen erfolgreich möglich. Beim



Vergleich der Erfolgsraten der LSM im rechten gegenüber linken Leberlappen (links in neutraler Atemlage oder alternativ in Inspiration) zeigte sich in der CLD-Gruppe kein signifikanter Unterschied, jedoch konnte ein statistischer Trend beobachtet werden ( $p = 0,075$ ). In einer Subgruppe der Patienten mit chronischer Lebererkrankung mit einem  $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$  ( $n = 17$ ) zeigte sich bei der LSM im rechten Leberlappen mit 13/17 (76,47 %) erfolgreichen Messungen ebenfalls kein signifikanter Unterschied zur Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen (links in neutraler Atemlage oder alternativ in Inspiration) mit 11/17 (64,71 %) erfolgreichen Messungen ( $p = 0,754$ ).

### 3.2.1 Einfluss von SCD, Aszites und BMI auf die Erfolgsrate der LSM in der Gesamtgruppe

#### 3.2.1.1 Erfolgsrate der LSM im rechten Leberlappen (Gesamtgruppe)

Für die Variablen SCD und Aszites konnte mittels binär logistischer Regression ein signifikanter Einfluss auf die Erfolgswahrscheinlichkeit einer validen Messung im rechten Leberlappen festgestellt werden ( $p = 0,033$ ;  $p = 0,002$ ). Erhöhte sich bei der LSM im rechten Leberlappen die SCD um 1 mm, so reduzierte sich dadurch die relative Chance für eine valide Messung um 21,7 %. Bei Vorhandensein von perihepatischem Aszites reduzierte sich die OR für eine valide LSM im rechten Leberlappen um 95,4 % (vgl. Tabelle 4).

Der BMI hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Erfolgsrate der LSM im rechten Leberlappen ( $p = 0,278$ ; vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Binär logistische Regression für die Erfolgsrate der LSM im rechten Leberlappen

	Regressionskoeffizient $\beta$	p-Wert	Exp ( $\beta$ )	95 %-CI für Exp ( $\beta$ )
<b>SCD rechts [mm]</b>	-0,245	0,033	0,783	[0,625; 0,980]
<b>Aszites (im US)</b>	-3,081	0,002	0,046	[0,007; 0,322]
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	0,133	0,278	1,142	[0,899; 1,451]

SCD rechts = *skin-liver capsule distance* über dem rechten Leberlappen; BMI = *Body-Mass-Index*

### 3.2.1.2 Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage (Gesamtgruppe)

Bei der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage zeigten die Variablen SCD und Aszites jeweils einen signifikanten Einfluss auf die Erfolgsrate einer validen Messung ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,029$ ). Erhöhte sich bei der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage die SCD um 1 mm, so sank dadurch die OR für eine valide Messung um 12,7 %. War bei einem Studienteilnehmer bei der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage sonographisch Aszites vorhanden, reduzierte sich die relative Chance für eine erfolgreiche valide Messung um 88,8 % (vgl. Tabelle 5).

Der BMI hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in dieser Atemposition ( $p = 0,516$ ; vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Binär logistische Regression für die Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage

	Regressionskoeffizient $\beta$	p-Wert	Exp ( $\beta$ )	95 %-CI für Exp ( $\beta$ )
<b>SCD links [mm]</b>	-0,136	< 0,001	0,873	[0,809; 0,942]
<b>Aszites (im US)</b>	-2,100	0,029	0,122	[0,019; 0,810]
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	0,032	0,516	1,033	[0,937; 1,139]

SCD links = *skin-liver capsule distance* über dem linken Leberlappen; BMI = *Body-Mass-Index*

### 3.2.1.3 Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in Inspiration (Gesamtgruppe)

Ebenso wie bei den in neutraler Atemlage durchgeführten LSM zeigten sich bei der LSM im linken Leberlappen in Inspiration die Parameter SCD und Aszites als signifikante Einflussfaktoren auf die Erfolgsrate einer validen LSM ( $p = 0,020$ ;  $p = 0,008$ ). Erhöhte sich bei der LSM im linken Leberlappen in Inspiration die SCD um 1 mm, so reduzierte sich dadurch die relative Chance für eine valide Messung um 8,1 %. War bei einem Studienteilnehmer bei der LSM im linken Leberlappen in Inspiration sonographisch Aszites vorhanden, sank die relative Chance für eine valide Messung um 95,7 % (vgl. Tabelle 6).

Der BMI hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Erfolgsrate einer validen Messung im linken Leberlappen in Inspiration ( $p = 0,336$ ; vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Binär logistische Regression für die Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in Inspiration

	Regressionskoeffizient $\beta$	p-Wert	Exp ( $\beta$ )	95 %-CI für Exp ( $\beta$ )
<b>SCD links [mm]</b>	-0,085	0,020	0,919	[0,856; 0,987]
<b>Aszites (im US)</b>	-3,157	0,008	0,043	[0,004; 0,432]
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	-0,052	0,336	0,950	[0,855; 1,055]

SCD links = *skin-liver capsule distance* über dem linken Leberlappen; BMI = *Body-Mass-Index*

### 3.2.2 Einfluss von SCD, RCD und BMI auf die Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in der Gruppe Leber-gesunder Probanden

#### 3.2.2.1 Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage (GP-Gruppe)

In der Gruppe der Leber-gesunden Probanden zeigten die Variablen SCD und RCD signifikanten Einfluss auf die Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage ( $p = 0,011$ ;  $p = 0,016$ ). Dabei reduzierte sich die relative Chance für eine valide LSM um 23,5 % mit der Zunahme der SCD um 1 mm. Erhöhte sich die RCD um 1 mm, erhöhte sich auch die relative Chance für eine erfolgreiche valide LSM um 11,8 % (vgl. Tabelle 7). Ab einer RCD von  $\geq 50$  mm waren alle Messungen erfolgreich (vgl. Abbildung 9).

Der BMI hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Erfolgsrate einer validen Messung im linken Leberlappen in neutraler Atemlage ( $p = 0,340$ ; vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7: Binär logistische Regression für die Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage in der Gruppe Leber-gesunder Probanden

	Regressionskoeffizient $\beta$	p-Wert	Exp ( $\beta$ )	95 %-CI für Exp ( $\beta$ )
<b>SCD links [mm]</b>	-0,267	0,011	0,765	[0,622; 0,942]
<b>RCD [mm]</b>	0,112	0,016	1,118	[1,021; 1,225]
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	-0,185	0,340	0,831	[0,568; 1,216]

SCD links = *skin-liver capsule distance* über dem linken Leberlappen; RCD = *ROI-Cor-Distanz*, BMI = *Body-Mass-Index*

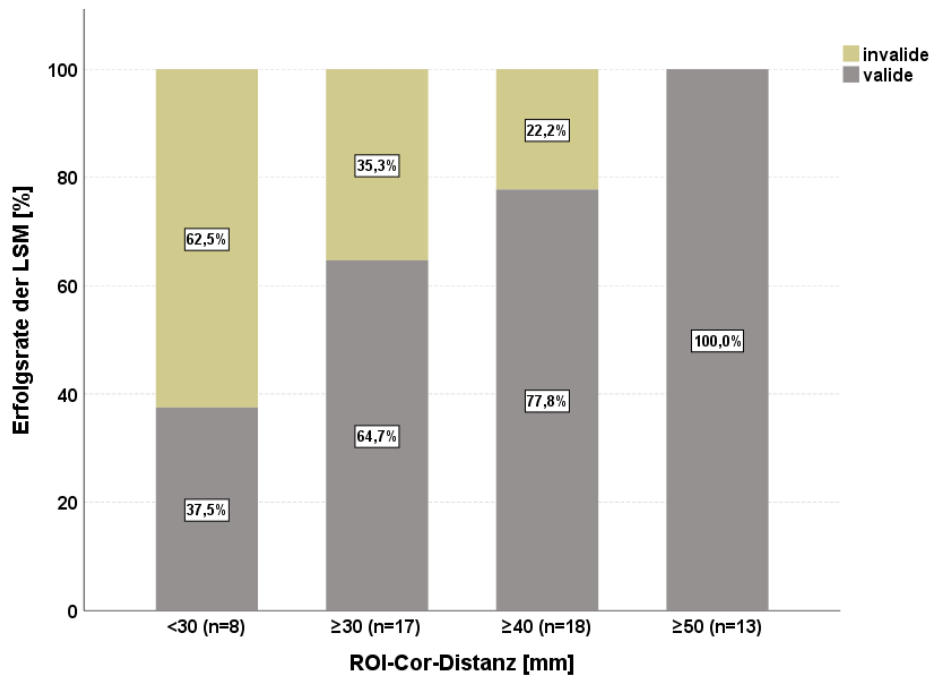


Abbildung 9: Erfolgsrate der LSM in Abhängigkeit der ROI-Cor-Distanz in der Gruppe Lebergesunder Probanden im linken Leberlappen in neutraler Atemlage

Für die 58 Leber-gesunden Probanden konnte mithilfe der ROC-Kurve (vgl. Abbildung 10) und des Youden-Index eine RCD von 46,54 mm als optimaler Schwellenwert ermittelt werden, der am besten zwischen den zwei Ausprägungen einer erfolgreichen validen und nicht erfolgreichen invaliden LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage unterscheiden kann. Der Schwellenwert hatte eine Sensitivität von 43,9 % und Spezifität von 100 %. Die AUROC als qualitatives Maß für den klassifizierenden Parameter RCD lag bei 0,743 (95 %-CI [0,607; 0,879]).

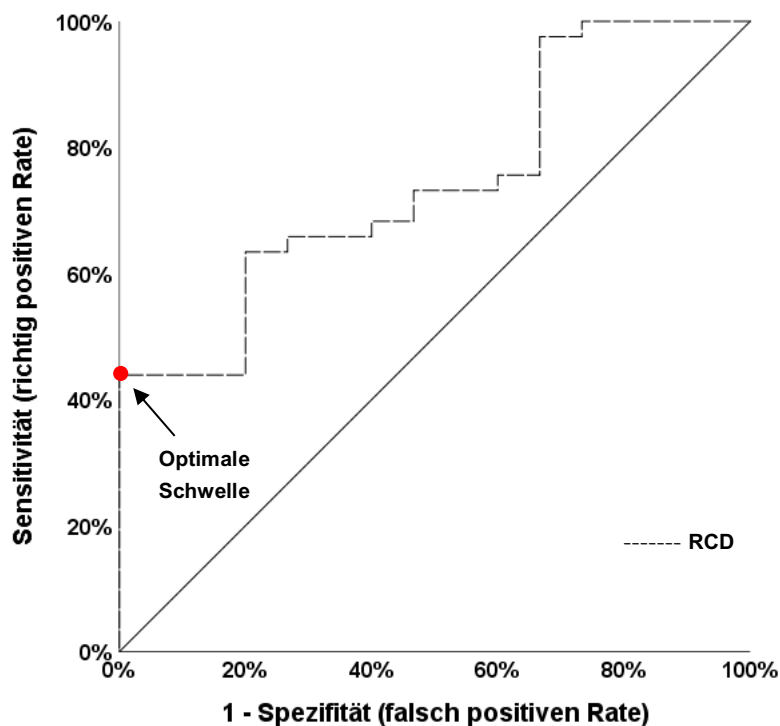


Abbildung 10: ROC-Kurve der RCD zur Diskriminierung zwischen erfolgreicher und nicht erfolgreicher LSM

ROC = receiver operating characteristics; RCD = ROI-Cor-Distanz

### 3.2.2.2 Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in Inspiration (GP-Gruppe)

In der Gruppe der Leber-gesunden Probanden zeigte sich bei der LSM im linken Leberlappen in Inspiration für keine der Variablen SCD, RCD und BMI ein signifikanter Einfluss auf die Erfolgsrate einer validen LSM ( $p = 0,426$ ;  $p = 0,848$ ;  $p = 0,647$ ; vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8: Binär logistische Regression für die Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in Inspiration in der Gruppe Leber-gesunder Probanden

	Regressionskoeffizient $\beta$	p-Wert	Exp ( $\beta$ )	95 %-CI für Exp ( $\beta$ )
<b>SCD links [mm]</b>	-0,061	0,426	0,941	[0,810; 1,093]
<b>RCD [mm]</b>	0,014	0,647	1,014	[0,954; 1,078]
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	0,035	0,848	1,036	[0,724; 1,482]

SCD links = *skin-liver capsule distance* über dem linken Leberlappen; RCD = ROI-Cor-Distanz; BMI = *Body-Mass-Index*

### 3.3 Einfluss von SCD, Aszites und BMI auf die Lebersteifigkeit in der Gesamtgruppe

#### 3.3.1 Lebersteifigkeit im rechten Leberlappen (Gesamtgruppe)

Bei der LSM im rechten Leberlappen hatte lediglich der Parameter Aszites einen signifikanten Einfluss auf die gemessene Lebersteifigkeit ( $p < 0,001$ ). Bei drei von sechs leberkranken Patienten mit nachgewiesenem Aszites war die LSM im rechten Leberlappen erfolgreich. Der Median der einzelnen LSM lag bei 16,33 kPa, 15,52 kPa und 11,77 kPa. Es zeigte sich eine positive Korrelation der in kPa gemessenen Lebersteifigkeit mit dem sonographischen Nachweis von Aszites (vgl. Tabelle 9).

Die Parameter SCD und BMI zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Resultat der LSM im rechten Leberlappen ( $p = 0,991$ ;  $p = 0,456$ ; vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9: Multiple lineare Regression für die LSM im rechten Leberlappen

	Regressionskoeffizient $\beta$	p-Wert	T	95 %-CI für $\beta$
<b>SCD rechts [mm]</b>	-0,001	0,991	-0,011	[-0,159; 0,157]
<b>Aszites (im US)</b>	8,285	< 0,001	7,111	[5,974; 10,596]
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	0,051	0,456	0,748	[-0,084; 0,186]

SCD rechts = *skin-liver capsule distance* über dem rechten Leberlappen; BMI = *Body-Mass-Index*

### 3.3.2 Lebersteifigkeit im linken Leberlappen in neutraler Atemlage (Gesamtgruppe)

Bei der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage zeigten sowohl der Parameter Aszites als auch der Parameter BMI einen signifikanten Einfluss auf die gemessene Lebersteifigkeit ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,011$ ). Dabei stieg die gemessene Lebersteifigkeit mit dem sonographischen Nachweis von Aszites als auch mit zunehmendem BMI an (vgl. Tabelle 10).

Der Median der zwei in neutraler Atemlage erfolgreichen Messungen bei Aszitespatienten lag bei 22,29 kPa und 37,37 kPa.

Der Parameter SCD zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Resultat der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage ( $p = 0,374$ ; vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Multiple lineare Regression für die LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage

	Regressionskoeffizient $\beta$	p-Wert	T	95 %-CI für $\beta$
<b>SCD links [mm]</b>	-0,071	0,374	-0,859	[-0,228; 0,087]
<b>Aszites (im US)</b>	19,202	< 0,001	7,179	[13,860; 24,543]
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	0,283	0,011	2,610	[0,067; 0,500]

SCD links = *skin-liver capsule distance* über dem linken Leberlappen; BMI = *Body-Mass-Index*



### 3.3.3 Lebersteifigkeit im linken Leberlappen in Inspiration (Gesamtgruppe)

Wie bei der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage zeigten bei der LSM im linken Leberlappen in Inspiration die Variablen Aszites und BMI einen signifikanten Einfluss auf das Resultat der LSM. Mit steigendem BMI und bei sonographischem Nachweis von Aszites stieg die Lebersteifigkeit an ( $p = 0,021$ ;  $p = 0,006$ ; vgl. Tabelle 11). Die Messung war bei einem Aszitespatienten im linken Leberlappen in Inspiration erfolgreich möglich. Der Median dieser LSM betrug 18,90 kPa.

Bei Messung der Lebersteifigkeit im linken Leberlappen in Inspiration erwies sich die SCD als nicht signifikanter Einflussfaktor auf das Resultat der LSM ( $p = 0,243$ ; vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Multiple lineare Regression für die LSM im linken Leberlappen in Inspiration

	Regressionskoeffizient $\beta$	p-Wert	T	95 %-CI für $\beta$
<b>SCD links [mm]</b>	-0,111	0,243	-1,177	[-0,300; 0,077]
<b>Aszites (im US)</b>	10,760	0,021	2,356	[1,665; 19,855]
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	0,384	0,006	2,838	[0,114; 0,653]

SCD links = *skin-liver capsule distance* über dem linken Leberlappen; BMI = *Body-Mass-Index*

### 3.4 Einfluss von SCD, RCD und BMI auf die Lebersteifigkeit im linken Leberlappen in der Gruppe Leber-gesunder Probanden

#### 3.4.1 Lebersteifigkeit im linken Leberlappen in neutraler Atemlage (GP-Gruppe)

In der Gruppe der GP zeigte keiner der getesteten Parameter SCD, RCD oder BMI bei der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage einen signifikanten Einfluss auf die gemessene Lebersteifigkeit ( $p = 0,454$ ;  $p = 0,666$ ;  $p = 0,550$ ; vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Multiple lineare Regression für die LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage in der Gruppe der Leber-gesunden Probanden

	Regressionskoeffizient $\beta$	p-Wert	T	95 %-CI für $\beta$
<b>SCD links [mm]</b>	-0,029	0,454	-0,757	[-0,107; 0,049]
<b>RCD [mm]</b>	0,007	0,666	0,436	[-0,025; 0,039]
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	0,044	0,550	0,603	[-0,104; 0,192]

SCD links = *skin-liver capsule distance* über dem linken Leberlappen; RCD = ROI-Cor-Distanz; BMI = *Body-Mass-Index*

### 3.4.2 Lebersteifigkeit im linken Leberlappen in Inspiration (GP-Gruppe)

Der BMI erwies sich als signifikante Einflussgröße auf die gemessene Lebersteifigkeit ( $p = 0,047$ ). Dabei stieg der Lebersteifigkeitswert mit zunehmendem BMI an (vgl. Tabelle 13).

Die Variablen SCD und RCD zeigten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf das Resultat der LSM ( $p = 0,342$ ;  $p = 0,554$ ; vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Multiple lineare Regression für die LSM im linken Leberlappen in Inspiration in der Gruppe der Leber-gesunden Probanden

	Regressionskoeffizient $\beta$	p-Wert	T	95 %-CI für $\beta$
<b>SCD links [mm]</b>	-0,032	0,342	-0,960	[-0,101; 0,036]
<b>RCD [mm]</b>	0,008	0,554	0,597	[-0,019; 0,035]
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	0,154	0,047	2,044	[0,002; 0,306]

SCD links = *skin-liver capsule distance* über dem linken Leberlappen; RCD = ROI-Cor-Distanz; BMI = *Body-Mass-Index*

### 3.5 Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen

Bei 90 Studienteilnehmern konnte eine erfolgreiche valide LSM sowohl im rechten Leberlappen als auch im linken Leberlappen (in neutraler Atemlage oder alternativ in Inspiration) durchgeführt werden. Der Mittelwert der LSM betrug 6,27 kPa im rechten Leberlappen gegenüber 8,39 kPa im linken Leberlappen. Dieser Unterschied war signifikant ( $p < 0,001$ ). In der Gesamtgruppe fand sich eine sehr gute Korrelation der validen LSM-Werte zwischen rechtem und linkem Leberlappen ( $r = 0,856$ ; vgl. Abbildung 12; Tabelle 14). Die Abbildung 11 zeigt die Beziehung der LSM im linken Leberlappen mit der LSM im rechten Leberlappen in einem Scatterplot.

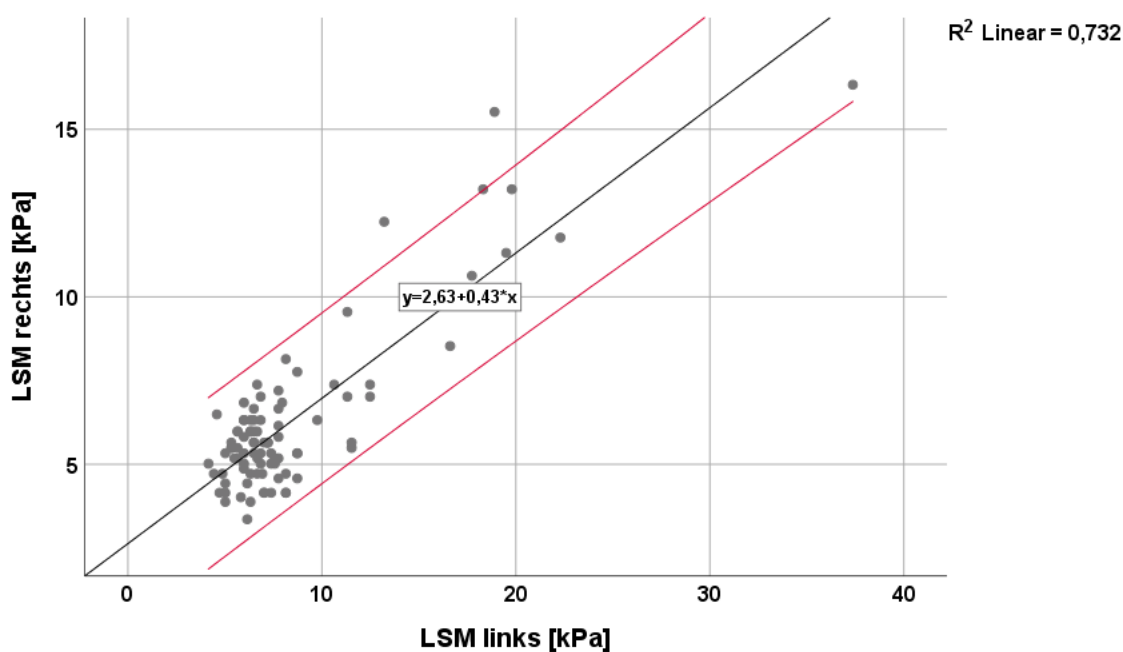


Abbildung 11: Scatterplot der LSM links und LSM rechts ( $n = 90$ )

Neben der graphisch visualisierten Korrelation der LSM links mit der LSM rechts sind durch rote Geraden dargestellte 95 %-Prognoseintervalle für die Vorhersage des jeweils korrelierenden Lebersteifigkeitswerts dargestellt. Mittels gezeigter Geradengleichung lässt sich für das aufgestellte Modell bei bekanntem Steifigkeitswert im linken Leberlappen der Steifigkeitswert im rechten Leberlappen vorhersagen. Bei dem angegebenen Bestimmtheitsmaß lassen sich 73,2 % der Gesamtstreuung der Werte durch das aufgestellte Modell erklären. LSM links = Lebersteifigkeitsmessung im linken Leberlappen in neutraler Atemlage oder alternativ in Inspiration; LSM rechts = Lebersteifigkeitsmessung im rechten Leberlappen;  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß.

In der Gruppe der Leber-gesunden zeigte sich im linken Leberlappen eine signifikant höhere Lebersteifigkeit als im rechten Leberlappen ( $p < 0,001$ ). Die Steifigkeitswerte zwischen linkem und rechtem Leberlappen zeigten darüber hinaus nur eine niedrige Korrelation ( $r = 0,140$ ; vgl. Tabelle 14; Abbildung 12).

In der Gruppe der chronisch Leberkranken ließ sich bei der LSM links gegenüber rechts bei sehr guter Wertekorrelation ein signifikanter Unterschied in der Lebersteifigkeit feststellen ( $r = 0,865$ ;  $p < 0,001$ ; vgl. Tabelle 14; Abbildung 12).

Der IQR/Median als Maß für die Streuung der gemessenen Lebersteifigkeitswerte am jeweiligen Messort in der Leber war im rechten Leberlappen mit  $13,04 (\pm 6,03) \%$  signifikant niedriger als im linken Leberlappen  $16,45 (\pm 5,75) \%$  ( $p = 0,001$ ).

Tabelle 14: Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen

	<b>LSM rechts [kPa]</b>	<b>LSM links [kPa]</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Korrelation nach Pearson (r)</b>
<b>Alle (n = 90)</b>	6,27 ( $\pm$ 2,45)	8,39 ( $\pm$ 4,83)	< 0,001	0,856
<b>GP (n = 54)</b>	5,42( $\pm$ 0,83)	6,31 ( $\pm$ 0,99)	< 0,001	0,140
<b>CLD (n = 36)</b>	7,55 ( $\pm$ 3,38)	11,51 ( $\pm$ 6,42)	< 0,001	0,865

LSM rechts = Lebersteifigkeitsmessung im rechten Leberlappen; LSM links = Lebersteifigkeitsmessung im linken Leberlappen in neutraler Atemlage oder alternativ in Inspiration; Alle = GP und CLD; GP = Leber-gesunde Probanden; CLD = Patienten mit chronischer Lebererkrankung

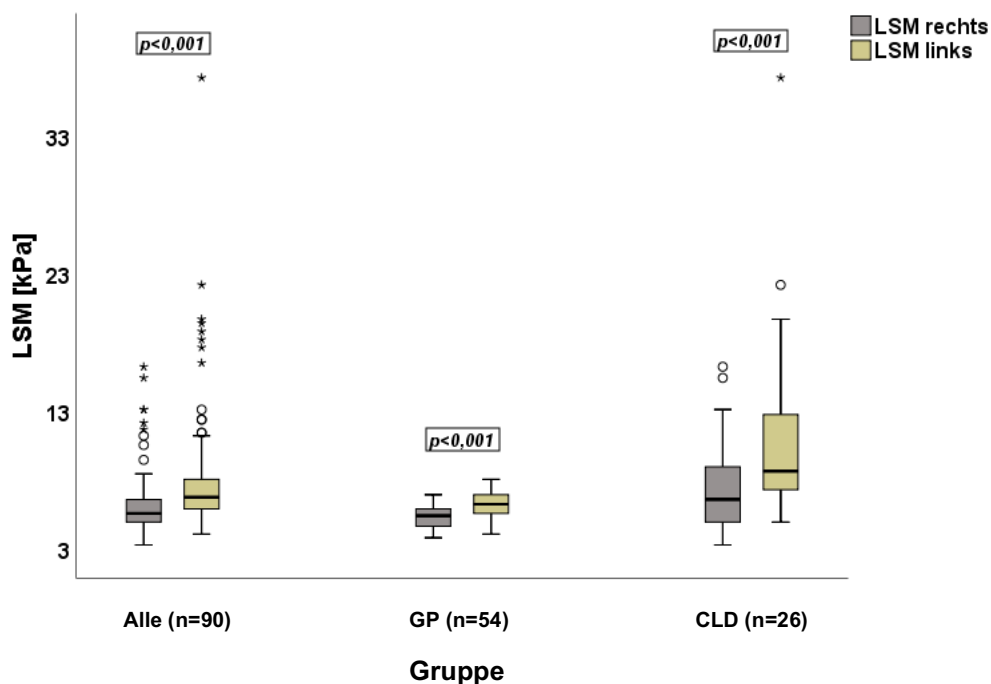


Abbildung 12: Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen  
 LSM = Resultat der Lebersteifigkeitsmessung; LSM rechts = LSM im rechten Leberlappen; LSM links = LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage oder alternativ in Inspiration; Alle = GP und CLD; GP = Leber-gesunde Probanden; CLD = Patienten mit chronischer Lebererkrankung; ° = Extremwert oberhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands; \* = Extremwert oberhalb des 3-fachen Interquartilsabstands.

### 3.6 Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen in neutraler Atemlage

Die LSM war bei 67 Studienteilnehmern sowohl im rechten als auch im linken Leberlappen in neutraler Atemlage erfolgreich. Der mittlere LSM-Wert im rechten Leberlappen lag bei 6,19 kPa und im linken Leberlappen in neutraler Atemlage bei 8,53 kPa. Dieser Unterschied war signifikant ( $p < 0,001$ ). Die LSM-Werte im rechten und linken Leberlappen in neutraler Atemlage zeigten eine sehr gute Korrelation ( $r = 0,886$ ; vgl. Tabelle 15; Abbildung 13).

Im Vergleich der LSM im rechten gegenüber linken Leberlappen in neutraler Atemlage zeigte sich in der Gruppe der Leber-gesunden eine signifikant höhere Lebersteifigkeit links in neutraler Atemlage gegenüber rechts ( $p < 0,001$ ). Es bestand ein schwacher Zusammenhang zwischen den Steifigkeitswerten an diesen Messorten ( $r = 0,253$ ; vgl. Tabelle 15; Abbildung 13).

In der CLD-Gruppe zeigte sich neben einer sehr guten Korrelation der LSM rechts mit der LSM links (neutral) eine signifikant niedrigere Lebersteifigkeit im rechten Leberlappen gegenüber linken Leberlappen in neutraler Atemlage ( $r = 0,906$ ;  $p < 0,001$ ; vgl. Tabelle 15; Abbildung 13).

Tabelle 15: Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen in neutraler Atemlage

	LSM rechts [kPa]	LSM links (neutral) [kPa]	p-Wert	Korrelation nach Pearson (r)
<b>Alle (n = 67)</b>	6,19 ( $\pm$ 2,30)	8,53 ( $\pm$ 5,15)	< 0,001	0,886
<b>GP (n = 41)</b>	5,42 ( $\pm$ 0,81)	6,30 ( $\pm$ 0,96)	< 0,001	0,253
<b>CLD (n = 26)</b>	7,39 ( $\pm$ 3,23)	12,06 ( $\pm$ 6,89)	< 0,001	0,906

LSM rechts = Lebersteifigkeitsmessung im rechten Leberlappen; LSM links (neutral) = Lebersteifigkeitsmessung im linken Leberlappen in neutraler Atemlage; Alle = GP und CLD; GP = Leber-gesunde Probanden; CLD = Patienten mit chronischer Lebererkrankung

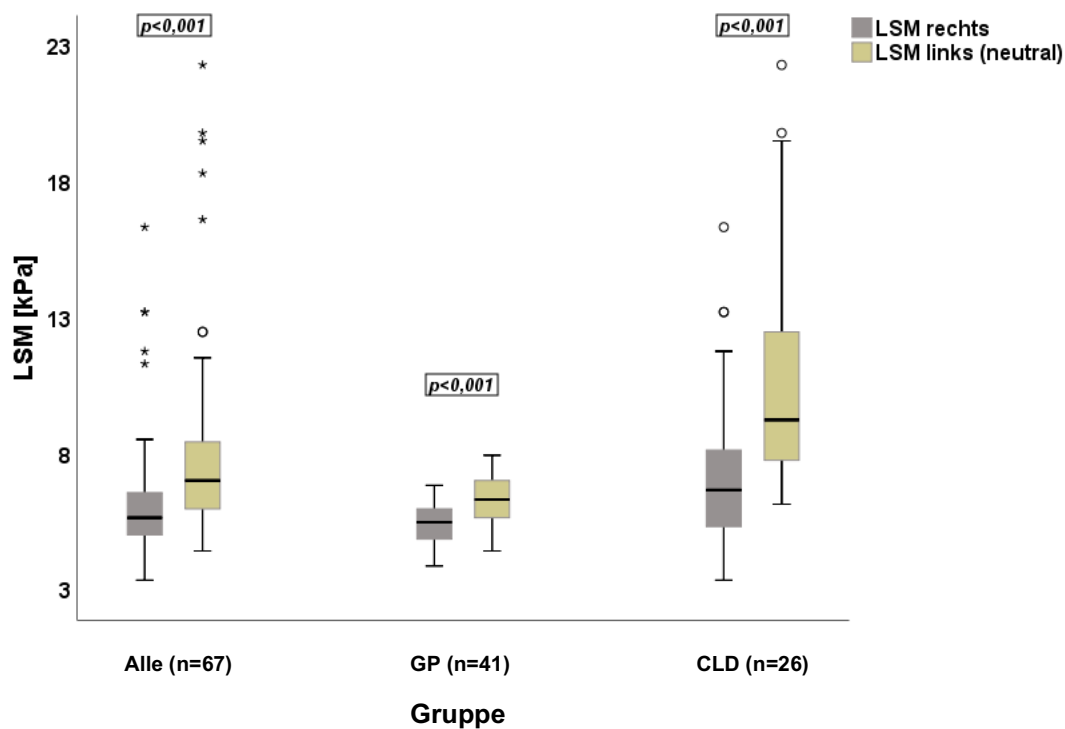


Abbildung 13: Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen in neutraler Atemlage

LSM = Resultat der Lebersteifigkeitsmessung; LSM rechts = LSM im rechten Leberlappen (leitliniengemäß); LSM links (neutral) = LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage; Alle = GP und CLD; GP = Leber-gesunde Probanden; CLD = Patienten mit chronischer Lebererkrankung; ° = Extremwert oberhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands; \* = Extremwert oberhalb des 3-fachen Interquartilsabstands.



### 3.7 Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen in Inspiration

Eine erfolgreiche LSM konnte bei 74 Studienteilnehmern sowohl im rechten (leitliniengemäß) als auch im linken Leberlappen in Inspiration durchgeführt werden. Die mittlere Lebersteifigkeit im rechten Leberlappen war mit 6,05 kPa signifikant niedriger als die mit 8,20 kPa gemessene Lebersteifigkeit im linken Leberlappen in Inspiration ( $p < 0,001$ ). Die Lebersteifigkeitswerte im rechten und linken Leberlappen in Inspiration zeigten einen guten Zusammenhang ( $r = 0,783$ ; vgl. Tabelle 16; Abbildung 14).

Bei dem Vergleich der Steifigkeitswerte zwischen rechtem und linkem Leberlappen in Inspiration zeigte sich in der GP-Gruppe eine signifikant niedrigere Gewebesteifigkeit im rechten gegenüber linken Leberlappen in Inspiration ( $p < 0,001$ ). Es bestand kein Zusammenhang zwischen den Messwerten rechts gegenüber links in Inspiration ( $r = 0,056$ ; vgl. Tabelle 16; Abbildung 14).

In der Gruppe der Leberkranken konnte neben einer guten Korrelation der Steifigkeitswerte rechts mit links in Inspiration eine im rechten Leberlappen signifikant niedrigere Lebersteifigkeit als im linken Leberlappen in Inspiration ermittelt werden ( $r = 0,795$ ;  $p < 0,001$ ; vgl. Tabelle 16; Abbildung 14).

Tabelle 16: Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen in Inspiration

	LSM rechts [kPa]	LSM links (insp) [kPa]	p-Wert	Korrelation nach Pearson (r)
<b>Alle (n = 74)</b>	6,05 ( $\pm$ 2,12)	8,20 ( $\pm$ 3,88)	< 0,001	0,783
<b>GP (n = 47)</b>	5,36 ( $\pm$ 0,83)	6,58 ( $\pm$ 1,10)	< 0,001	0,056
<b>CLD (n = 27)</b>	7,25 ( $\pm$ 3,00)	11,02 ( $\pm$ 5,20)	< 0,001	0,795

LSM rechts = Lebersteifigkeitsmessung im rechten Leberlappen; LSM links (insp) = Lebersteifigkeitsmessung im linken Leberlappen in Inspiration; Alle = GP und CLD; GP = Leber-gesunde Probanden; CLD = Patienten mit chronischer Lebererkrankung

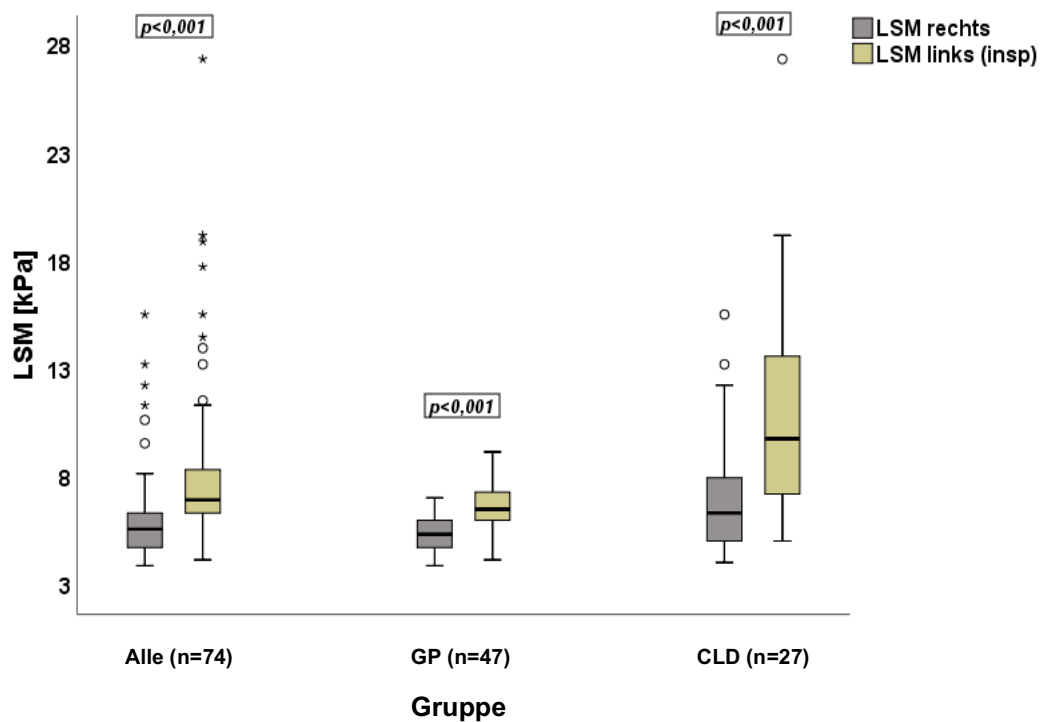


Abbildung 14: Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen in Inspiration  
 LSM = Resultat der Lebersteifigkeitsmessung; LSM rechts = LSM im rechten Leberlappen; LSM links (insp) = LSM im linken Leberlappen in Inspiration; Alle = GP und CLD; GP = Leber-gesunde Probanden; CLD = Patienten mit chronischer Lebererkrankung; ° = Extremwert oberhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands; \* = Extremwert oberhalb des 3-fachen Interquartilsabstands.

### 3.8 Vergleich der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage und in Inspiration

Die LSM war bei 53 Teilnehmern im linken Leberlappen sowohl in neutraler Atemlage als auch in Inspiration erfolgreich möglich. Bei der LSM links (neutral) zeigte sich mit 7,70 kPa eine im Vergleich zur LSM links (insp) mit 8,60 kPa signifikant niedrigere Gewebesteifigkeit sowie ein sehr guter Zusammenhang der Lebersteifigkeiten an diesen Messorten ( $p = 0,009$ ;  $r = 0,846$ ; vgl. Tabelle 17; Abbildung 15).

Im Vergleich der Gewebesteifigkeiten innerhalb der Leber-gesunden Gruppe zwischen den verschiedenen Atemlagen im linken Leberlappen zeigte sich in neutraler Atemlage ein signifikant niedrigerer Steifigkeitswert als in Inspiration ( $p = 0,024$ ). Darüber hinaus zeigte sich ein mäßiger Zusammenhang der gemessenen Gewebesteifigkeiten zwischen diesen Messorten ( $r = 0,491$ ; vgl. Tabelle 17; Abbildung 15).

In der Gruppe der chronisch Leberkranken zeigte sich im linken Leberlappen in Inspiration kein signifikanter Unterschied, jedoch ein statistischer Trend zu einem höheren Steifigkeitswert im Vergleich zur Messung in neutraler Atemlage ( $p = 0,055$ ). Es bestand ein guter Zusammenhang zwischen den Resultaten der LSM links (neutral) und links (insp) ( $r = 0,778$ ; vgl. Tabelle 17; Abbildung 15).

Tabelle 17: Vergleich der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage und in Inspiration

	LSM links (neutral) [kPa]	LSM links (insp) [kPa]	p-Wert	Korrelation nach Pearson (r)
<b>Alle (n = 53)</b>	7,70 ( $\pm$ 3,01)	8,60 ( $\pm$ 4,33)	0,009	0,846
<b>GP (n = 34)</b>	6,24 ( $\pm$ 1,00)	6,67 ( $\pm$ 1,09)	0,024	0,491
<b>CLD (n = 19)</b>	10,32 ( $\pm$ 3,62)	12,05 ( $\pm$ 5,70)	0,055	0,778

LSM links (neutral) = Lebersteifigkeitsmessung im linken Leberlappen in neutraler Atemlage; LSM links (insp) = Lebersteifigkeitsmessung im linken Leberlappen in Inspiration; Alle = GP und CLD; GP = Leber-gesunde Probanden; CLD = Patienten mit chronischer Lebererkrankung

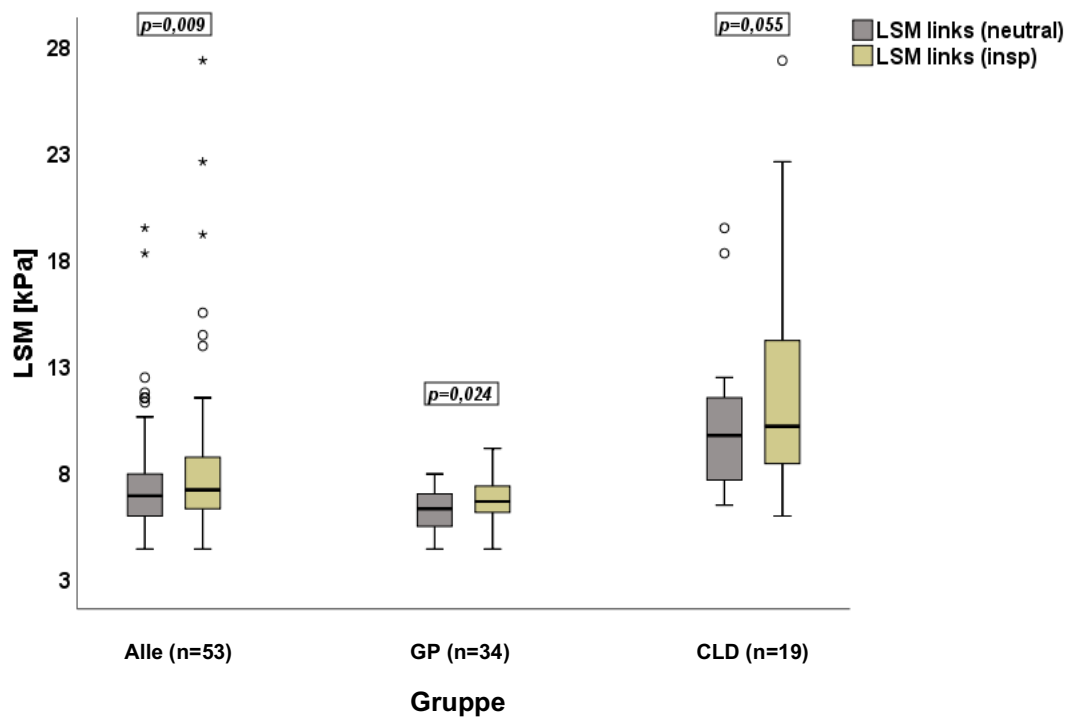


Abbildung 15: Vergleich der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage und in Inspiration  
 LSM = Resultat der Lebersteifigkeitsmessung; LSM links (neutral) = LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage;  
 LSM links (insp) = LSM im linken Leberlappen in Inspiration; Alle = GP und CLD; GP = Leber-gesunde Probanden;  
 CLD = Patienten mit chronischer Lebererkrankung; ° = Extremwert oberhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands;  
 \* = Extremwert oberhalb des 3-fachen Interquartilsabstands.

### **3.9 Klassifikation des Fibrosestadiums anhand der LSM im rechten und linken Leberlappen**

#### **3.9.1 Zuordnung des Fibrosestadiums in der Gruppe der Leber-gesunden Probanden**

In der Gruppe der Leber-gesunden Probanden wurden anhand der von Bende et al. (2017) definierten Cut-off-Werte (vgl. Kapitel 2.3) bei 54 Teilnehmern ein Fibrosegrad  $\leq$  F1 und bei 3 Probanden ein Fibrosegrad  $\geq$  F2 mittels LSM im rechten Leberlappen mit dem Gerät LOGIQ E9 diagnostiziert. Unter Anwendung o. g. und lediglich für den rechten Leberlappen validierter Cut-off-Werte auf die LSM im linken Leberlappen (in neutraler Atemlage oder alternativ in Inspiration) zeigte sich bei 36 Leber-gesunden Probanden ein Fibrosegrad  $\leq$  F1 und bei 19 Probanden ein Fibrosegrad  $\geq$  F2.

#### **3.9.2 Zuordnung des Fibrosestadiums in der Gruppe der Patienten mit chronischer Lebererkrankung**

Bei der LSM in der Gruppe der Patienten mit chronischer Lebererkrankung wurden nach den Steifigkeitswerten der LSM aus dem rechten Leberlappen 27 Patienten in das Fibrosestadium  $\leq$  F1, 10 Patienten in das Stadium  $\geq$  F2, 2 Patienten in das Stadium  $\geq$  F3 und 10 Patienten in das Fibrosestadium F4 anhand der von Bende et al. (2017) formulierten Cut-off-Werte eingeordnet. Bei der LSM im linken Leberlappen (in neutraler Atemlage oder alternativ in Inspiration) wurden basierend auf den vorgenannten Cut-off-Werten 7 Patienten in das Stadium  $\leq$  F1, 9 Patienten in das Stadium  $\geq$  F2, 4 Patienten in das Fibrosestadium  $\geq$  F3 und 20 Patienten mit chronischer Lebererkrankung in das Leberfibrosestadium F4 eingeteilt.

#### **3.9.3 Vergleich des mittels 2D-SWE bestimmten Fibrosegrades im rechten und linken Leberlappen**

In der Gruppe der Leber-gesunden Probanden zeigten 36/54 (66,7 %) Studienteilnehmer anhand der gemessenen Lebersteifigkeit im rechten und linken Leberlappen das gleiche Fibrosestadium. In der Gruppe der Patienten mit chronischer Lebererkrankung wurde bei 16/35 (45,7 %) Patienten im rechten und linken Leberlappen das gleiche Fibrosestadium mittels 2D-SWE ermittelt.

Basierend auf den von Bende et al. (2017) formulierten Cut-off-Werten für die unterschiedlichen Fibrosestadien bei der LSM im rechten Leberlappen zeigten 17/54 (31,5 %) Lebergesunden Probanden und 18/35 (51,4 %) Patienten mit chronischer Lebererkrankung im linken Leberlappen ein höheres Fibrosestadium als im rechten Leberlappen.

Bei jeweils einem Studienteilnehmer in den beiden Gruppen war der ermittelte Leberfibrosegrad im linken Leberlappen niedriger als im rechten Leberlappen.

## 4 Diskussion

Die 2D-SWE stellt ein nicht invasives, komplikationsloses und zunehmend universell verfügbares Tool zur Untersuchung von Organsteifigkeiten dar. Neben der Problematik der fehlenden Übertragbarkeit von Norm- und Grenzwerten verschiedener Hersteller bezüglich gemessener Lebersteifigkeiten zur Unterscheidung der Fibrosestadien, stellt die begrenzte Erfolgsrate der LSM im rechten Leberlappen, insbesondere bei schwierig zu untersuchenden Patienten, eine weitere Limitation dieser Diagnostik dar. Je nach untersuchtem Patientenkollektiv existiert eine große Varianz in der Erfolgsrate valider LSM (Liu et al. 2019; Petzold et al. 2019b; Ryu et al. 2019; Staugaard et al. 2016). In der aktuellen klinischen Forschung wird daher diskutiert, ob neben der in den internationalen Leitlinien empfohlenen LSM im rechten Leberlappen, die LSM im linken Leberlappen eine diagnostische Alternative darstellt. Hierdurch könnte die Erfolgsrate einer validen LSM, insbesondere bei schwierig zu untersuchenden Patienten, signifikant erhöht werden.

In den Leitlinien der WFUMB und EFSUMB wird die LSM im linken Leberlappen aufgrund signifikant höherer Steifigkeitswerte in diesem Teil der Leber nicht empfohlen. Bei diesen Empfehlungen ist zu beachten, dass für einige Ultraschallgeräte mit integrierter Elastographiefunktion bisher nur wenige Daten zur LSM im linken Leberlappen mittels verschiedener Elastographiemethoden existieren. Die bisher publizierten klinischen Studien zum Vergleich der Gewebesteifigkeiten im rechten gegenüber linken Leberlappen kommen zu teils widersprüchlichen Aussagen (Friedrich-Rust et al. 2012; Karlas et al. 2011; Rifai et al. 2011; Toshima et al. 2011). Bei schon vorhandenen Daten zu Geräten unterschiedlicher Hersteller blieb bisher weitgehend unklar, welche Faktoren bei der Messung speziell im linken Leberlappen einen relevanten Einfluss auf die LSM haben. Diskutiert wurden unter anderem die anatomisch enge Beziehung des linken Leberlappens zum Herzen, der Aorta, des Magens sowie des Diaphragmas, die mittels Eigenpulsationen bzw. Peristaltik die Scherwellen-Elastographie in diesem Teil der Leber möglicherweise beeinflussen (Toshima et al. 2011). Auch die interindividuell variable SCD der Patienten wurde als relevanter Einflussfaktor von Toshima et al. (2011) diskutiert.

Für die 2D-SWE mit dem in dieser Arbeit verwendeten Ultraschallgerät existieren zum jetzigen Zeitpunkt zum einen weder Ergebnisse zur LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage noch in Inspiration, zum anderen fehlen bisher ebenfalls Untersuchungen bezüglich potentieller Einflussfaktoren auf die LSM im linken Leberlappen.

## 4.1 Erfolgsrate der LSM

Es konnte für die untersuchte Kohorte gezeigt werden, dass bei erfolgloser rechtsseitiger LSM die ergänzende Messung im linken Leberlappen die Gesamterfolgsrate valider Steifigkeitsmessungen zwar erhöht, dies sich jedoch statistisch nicht als signifikante Verbesserung der Erfolgsrate zeigte ( $p = 0,098$ ). Interessanterweise war jedoch bei 60 % aller Studienteilnehmer mit nicht valider LSM im rechten Leberlappen die Messung der Lebersteifigkeit im linken Leberlappen valide möglich (vgl. Kapitel 3.2). Diese Untersuchung erfolgte erstmals für die 2D-SWE mit dem Gerät LOGIQ E9.

Bezüglich des Vergleichs der Erfolgsrate zwischen der LSM im rechten und linken Leberlappen stehen bisher lediglich Studien mit chronisch leberkranken Patienten zur Verfügung. Karlas et al. (2011) zeigten mittels pSWE in einer Gruppe aus 47 Patienten mit chronisch nicht viraler Lebererkrankung eine ganz diskret höhere Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen (87,5 %) im Vergleich zur LSM im rechten Leberlappen (85,4 %). In einer Kohorte mit 69 HCV-Patienten zeigte sich in der selben Studie hingegen in der rechten Leber eine mit 97,3 % höhere Erfolgsrate der LSM gegenüber links (92,0 %). Eine Prüfung der vorgenannten Unterschiede auf Signifikanz wurde in der Arbeit nicht erwähnt (Karlas et al. 2011). Boursier et al. (2010) beobachteten bei 101 mittels pSWE untersuchten Patienten mit chronischer Lebererkrankung keinen signifikanten Unterschied in der Erfolgsrate der LSM im rechten (87 %) gegenüber dem linken (84 %) Leberlappen ( $p = 0,37$ ). Innerhalb dieser Patientenkohorte zeigte sich für eine Subgruppe ( $n = 39$ ) mit einem BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> hingegen eine im linken Leberlappen mit 82 % signifikant höhere Erfolgsrate der LSM im Vergleich zum rechten Leberlappen (76 %) ( $p = 0,05$ ) (Boursier et al. 2010).

In dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv chronisch leberkranker Patienten ( $n = 58$ ) ließ sich eine höhere Erfolgsrate der LSM im rechten gegenüber dem linken Leberlappen zeigen. Dieser Unterschied in den Erfolgsraten erreichte jedoch keine Signifikanz ( $p = 0,075$ ; vgl. Kapitel 3.2). Die bereits publizierten Studien zur pSWE zeigen ebenfalls überwiegend eine im rechten Leberlappen höhere Erfolgsrate, ohne, dass sich diese signifikant von der Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen unterscheidet. Die Teilbefunde der Arbeit von Karlas et al. (2011) bei 47 Patienten mit chronisch nicht viraler Lebererkrankung und einer höheren Erfolgsrate der LSM im linken gegenüber dem rechten Leberlappen stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie. Diesbezüglich ist anzumerken, dass eine Untersuchung der Erfolgsraten der LSM rechts gegenüber links in Abhängigkeit der jeweiligen Ätiologie der chronischen Lebererkrankung in der vorliegenden Arbeit



nicht erfolgte und daher der Vergleich der Studien nur eingeschränkt möglich ist. Wurden lediglich die chronisch leberkranken Patienten mit einem BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> (n = 17) in die Analyse einbezogen, zeigte sich bei höherer Erfolgsrate im rechten gegenüber dem linken Leberlappen kein signifikanter Unterschied (p = 0,754). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Boursier et al. (2010), der in einer vergleichbaren Kohorte eine signifikant höhere Erfolgsrate der LSM im linken gegenüber dem rechten Leberlappen beobachtete.

Der Vergleich zwischen der Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage (59,5 %) und der Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen in Inspiration (69 %) erreichte keine Signifikanz, obwohl eine Verbesserung der Erfolgsquote um fast 10 % erreicht werden konnte (p = 0,132). In der Gruppe der Leber-gesunden zeigte sich ebenfalls eine Tendenz zu einer höheren Erfolgsrate der LSM in Inspiration, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (p = 0,124; vgl. Kapitel 3.2). Trotz des in dieser Arbeit zehnfach größeren Studienkollektivs, konnte die von Karlas et al. (2011) in einer kleinen Stichprobe mit zwölf gesunden Probanden beobachtete Signifikanz der höheren Erfolgsrate in Inspiration nicht bestätigt werden. Beide Studien zeigen dennoch den günstigen Einfluss der Inspiration auf die Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen. Bei Inspiration tritt die Leber nach kaudal weiter unter dem Rippenbogen hervor und bietet somit in der B-Bild-Sonographie einen größer verfügbaren Messbereich im linken Leberlappen zur Bestimmung der Lebersteifigkeit. Dieser Umstand verbessert zwar formal die Voraussetzung für eine erfolgreiche LSM, erwies sich jedoch in den durchgeführten Messungen als nicht signifikanter Vorteil für eine valide LSM mittels 2D-SWE. Hier sind weitere Untersuchungen zur Klärung des Einflusses der Inspiration in Bezug auf die Erfolgsrate der LSM erforderlich.

## 4.2 Einfluss von SCD, Aszites, RCD und BMI auf die LSM

Der Einfluss der Parameter SCD, Aszites, RCD und BMI auf die Erfolgsrate der LSM als auch auf das Ausmaß der gemessenen Lebersteifigkeit wurde im Ergebnisteil für den jeweiligen Leberlappen und die Atemposition getrennt voneinander betrachtet. Um eine Redundanz in Bezug auf diese Aspekte in der Diskussion zu vermeiden, werden die genannten Parameter im Folgenden für den Messort und die untersuchte Studiengruppe gemeinsam diskutiert.

### 4.2.1 Einfluss der SCD

Der Parameter SCD konnte sowohl im rechten als auch im linken Leberlappen atemlageunabhängig als signifikanter Einflussfaktoren auf die Erfolgsrate einer validen LSM identifiziert werden.

Diese Ergebnisse bestätigen bereits publizierte Untersuchungen hinsichtlich der Erfolgsrate der LSM im rechten Leberlappen mittels 2D-SWE anderer Gerätehersteller (Staugaard et al. 2016; Yoon et al. 2014). Staugaard et al. (2016) zeigten für die LSM im rechten Leberlappen, dass sich durch die Zunahme der SCD um bereits nur 1 mm die Chance auf eine erfolgreiche LSM um 23 % reduzierte. Diese Ergebnisse stimmen gut mit den Resultaten dieser Arbeit überein, in der sich die relative Chance für eine valide Steifigkeitsmessung um 21,7 % je Zunahme der SCD um 1 mm reduzierte (vgl. Kapitel 3.2.1.1). Als Erklärung postulierten Staugaard et al. (2016), dass bei Zunahme der SCD, bedingt durch vermehrtes subkutanes Fettgewebe, das Signal des Ultraschallimpulses mit zunehmender Eindringtiefe abgeschwächt wird und sich infolgedessen die Erfolgsrate einer validen LSM verringert. Byenfeldt et al. (2019) konnten ebenfalls zeigen, dass sich die SCD signifikant verringern und die Rate an erfolgreichen LSM signifikant erhöhen ließ, wenn mit dem Schallkopf ein maximaler Druck auf das Gewebe ausgeübt wird. Die bereits vorhandenen Daten hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der SCD und der Chance für eine erfolgreiche valide LSM im rechten Leberlappen können durch diese Arbeit bestätigt werden.

Obwohl die SCD einen signifikanten Einfluss auf die Erfolgsrate einer validen LSM zeigte, beeinflusste sie die gemessene Lebersteifigkeit, sofern eine valide LSM möglich war, nicht (vgl. Kapitel 3.3). Byenfeldt et al. (2019) untersuchten die Lebersteifigkeit in Abhängigkeit von dem mit dem Schallkopf ausgeübten mechanischen Druck auf das Gewebe ebenfalls mit dem Gerät LOGIQ E9. Dabei konnten sie im Gegensatz zu dieser Arbeit einen signifikanten Einfluss der SCD auf den gemessenen Lebersteifigkeitswert ermitteln. Die Autoren führten

die LSM sowohl bei normalem als auch bei maximalem Druck mit der Ultraschallsonde durch. Die Lebersteifigkeit war mit kürzerer SCD (maximaler Ultraschallsondendruck) signifikant niedriger als bei längerer SCD (normaler Ultraschallsondendruck). Ob die Reduktion der gemessenen Lebersteifigkeit durch den mechanischen Druck von außen oder durch die kürzere SCD bedingt war, lässt sich aus dieser Studie nicht sicher ableiten (Byenfeldt et al. 2019). Es ist wahrscheinlicher, dass infolge der punktuellen Kompression der Leber am Messort eine Verdichtung des Gewebes resultiert, welche in der Elastographie einen höheren Steifigkeitswert bedingt (Bamber et al. 2013). Die Resultate einer Arbeit von Horster et al. (2010) zur pSWE stehen im Widerspruch zu den Befunden von Byenfeldt et al. (2019). Horster et al. (2010) konnten zeigen, dass sich mit zunehmender SCD die gemessene Lebersteifigkeit verringerte. Die Autoren der Arbeit wählten für die LSM die ROI in einer Tiefe von minimal 20 mm und maximal 55 mm Entfernung von der Leberkapsel. Byenfeldt et al. (2019) beachteten in der Versuchsdurchführung, dass die ROI bei der LSM in einer Entfernung von 30 – 50 mm von der Leberkapsel, wie in den Leitlinien empfohlen, platziert wurde. Dies erklärt somit nicht die konträren Ergebnisse der Studien. Aufgrund der Anwendung unterschiedlicher Elastographiemethoden bleibt die Vergleichbarkeit beider Arbeiten problematisch. Vor diesem Hintergrund sind weitere Studien erforderlich um den Zusammenhang der SCD und gemessenen Lebersteifigkeit weiter zu ergründen. Angesichts des zunehmenden Anteils adipöser Patienten in der westlichen Gesellschaft wird der Einfluss der SCD auf die LSM auch in Zukunft ein relevantes Thema darstellen.

#### 4.2.2 Einfluss von Aszites

Der Parameter Aszites konnte sowohl im rechten als auch im linken Leberlappen atemlageunabhängig als signifikanter Einflussfaktoren auf die Erfolgsrate einer validen LSM identifiziert werden.

Es ist bekannt, dass sich Scherwellen schlecht durch nicht visköse Flüssigkeiten, im Speziellen bei perihepatischem Aszites, fortbewegen (Bamber et al. 2013). Folglich beeinflusst perihepatischer Aszites ebenfalls die Erfolgsrate einer validen LSM. Größere Mengen Aszites sind als limitierender Faktor hinsichtlich der Erfolgsrate der 2D-SWE bereits beschrieben (Dietrich et al. 2017). Im Einklang mit den in der Leitlinie der EFSUMB genannten Limitationen (Dietrich et al. 2017) konnte in dieser Arbeit erstmals für die 2D-SWE mittels LOGIQ E9 gezeigt werden, dass perihepatischer Aszites nicht ausschließlich bei der LSM im rechten Leberlappen (Yoon et al. 2014), sondern ebenfalls bei der LSM im linken Leberlappen unabhängig der Atemlage eine signifikante Limitation der Erfolgsrate der 2D-SWE darstellt (vgl. Kapitel 3.2.1).

War die LSM trotz sonographisch nachgewiesenem Aszites valide möglich, zeigte sich sowohl im rechten als auch linken Leberlappen atemlageunabhängig eine erhöhte Lebersteifigkeit (vgl. Kapitel 3.3). Der Einfluss von sonographisch nachgewiesenem Aszites auf die Lebersteifigkeit ist in den aktuellen Leitlinien bisher nicht thematisiert (Dietrich et al. 2017). Bei nur drei von sechs leberkranken Patienten mit nachgewiesenem Aszites war die LSM im rechten Leberlappen überhaupt erfolgreich. Dabei lag der Median der einzelnen LSM bei 16,33 kPa, 15,52 kPa und 11,77 kPa. Für den linken Leberlappen standen zur Ergebnisanalyse in neutraler Atemlage lediglich zwei sowie in Inspiration ausschließlich eine valide LSM zur Verfügung. Bei diesen Messungen betrug der Median der einzelnen LSM in neutraler Atemlage 22,29 kPa und 37,37 kPa sowie in Inspiration 18,90 kPa. Diese deutlich erhöhten Lebersteifigkeitswerte lassen starke fibrotische Umbauprozesse im Rahmen einer Leberzirrhose vermuten. Dennoch lässt sich aufgrund fehlender histopathologischer Gewebeuntersuchungen als Referenzmethode nicht sicher bestimmen, ob die Anwesenheit des Aszites selbst, oder die fibrotischen Leberveränderungen für die erhöht gemessenen Lebersteifigkeitswerte verantwortlich sind. Erwähnenswert ist, dass die Anzahl von lediglich drei validen Messungen je Leberlappen einen erheblichen Bias in der multiplen linearen Regressionsanalyse beinhalten könnten. Für ein repräsentatives Ergebnis sind weitere Untersuchungen mit größeren Teilnehmerzahlen notwendig.

### 4.2.3 Einfluss der RCD

Um den Zusammenhang der RCD mit der LSM unter dem reduzierten Einfluss potentiell störender Faktoren zu untersuchen, erfolgte die Analyse diesbezüglich lediglich in der verhältnismäßig homogenen Gruppe der Leber-gesunden Probanden. Bei der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage konnte in diesem Kollektiv erstmals der Parameter RCD als signifikanter Einflussfaktor auf die Erfolgsrate einer validen LSM identifiziert werden (vgl. Kapitel 3.2.2).

Als mögliche Ursache dieses Zusammenhangs könnte die räumliche Nähe des schlagenden Herzens mit dadurch verursachten Artefakten die Chance für eine valide LSM verschlechtern. Folglich konnte in den hier vorliegenden Steifigkeitsmessungen mit zunehmender RCD die Erfolgsrate der LSM verbessert werden. Bei den LSM mit einer RCD von  $\geq 50$  mm betrug die Erfolgsrate für eine valide LSM in dem hier untersuchten Kollektiv 100 % (vgl. Kapitel 3.2.2). Es ist davon auszugehen, dass durch die Bewegungen des schlagenden Herzens endogen Scherwellen im Gewebe erzeugt werden, welche mit den durch den Ultraschallimpuls erzeugten Scherwellen interferieren (Bamber et al. 2013). Entfernt man sich bei der LSM mit der ROI von diesem Ursprung intern erzeugter Scherwellen, in dem man einen

zunehmend größeren Abstand zwischen Messort und schlagendem Herzen in der B-Bild-kontrollierten Untersuchung wählt, sollte der Einfluss störender Scherwellen abnehmen und sich die Erfolgsrate einer validen LSM erhöhen. Die Vermutungen von Osaki et al. (2010), dass die anatomische Nähe des Herzens zur ROI im linken Leberlappen zu erhöhten Fehlerraten der LSM führen, konnten durch die hier erhobenen Befunde gestützt werden.

Als optimaler Schwellenwert der RCD für die Unterscheidung zwischen der Vorhersage einer erfolgreichen gegenüber nicht erfolgreichen LSM konnte mittels ROC-Analyse in der Gruppe der Leber-gesunden Probanden ein Wert von 46,54 mm für die RCD ermittelt werden. An diesem optimalen Schwellenwert kann in dem untersuchten Kollektiv von einer Sensitivität von 43,9 % und Spezifität von 100 % ausgegangen werden (vgl. Kapitel 3.2.2).

Darüber hinaus zeigte jedoch die RCD in der Gruppe Leber-gesunder bei den erfolgreichen LSM im linken Leberlappen sowohl in neutraler Atemlage als auch in Inspiration keinen signifikanten Einfluss auf die gemessene Lebersteifigkeit selbst. Es ist zu vermuten, dass bei denjenigen Leber-gesunden Probanden, bei denen überhaupt eine LSM im linken Leberlappen erfolgreich war ( $n = 41$  in neutraler Atemlage;  $n = 48$  in Inspiration), die RCD bereits so groß gewählt wurde, dass die vom Herzen ausgehenden störenden Scherwellen bei großer Distanz zur ROI im Gewebe abgeschwächt wurden und somit der Parameter RCD keinen signifikanten Einfluss auf die LSM mehr nehmen konnte (vgl. Kapitel 3.4). Diese Hypothese wird durch die physikalischen Grundprinzipien von sich im Gewebe ausbreitenden Scherwellen gestützt. Bamber et al. (2013) postulierten diesbezüglich, dass sich Scherwellen mit zunehmender Eindringtiefe ins Gewebe abschwächen. Um diesen Aspekt besser beurteilen zu können, sind weitere Studien erforderlich.

#### **4.2.4 Einfluss des BMI**

Der BMI erwies sich in dieser Arbeit zur LSM mittels 2D-SWE im Gegensatz zur LSM mittels TE (Castera et al. 2010; Sirli et al. 2013) weder im rechten noch im linken Leberlappen als signifikanter Einflussfaktor in Bezug auf die Erfolgsrate einer validen LSM.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen von Bende et al. (2017), die den BMI als signifikanten Einflussfaktor bezüglich der Erfolgsrate valider LSM im rechten Leberlappen mit dem Gerät LOGIQ E9 identifizieren konnten. Bende et al. (2017) teilten die Studienteilnehmer zunächst nach erfolgreicher oder nicht erfolgreicher LSM ein. Nach Berechnung des medianen BMI beider Gruppen konnte ein signifikant höherer BMI in der Gruppe der nicht erfolgreichen LSM festgestellt werden. Die statistische Auswertung potentieller Einflussparameter auf die Erfolgsrate der LSM dieser

Arbeit unterscheidet sich grundlegend zu der Ergebnisauswertung von Bende et al. (2017). In der vorliegenden Arbeit wurden mittels binär logistischer Regression mehrere Parameter in die Analyse aufgenommen, wohingegen Bende et al. (2017) ausschließlich den BMI als möglichen Einflussfaktor betrachteten. Der Vergleich der Befunde beider Arbeiten ist daher nur eingeschränkt möglich.

Vergleichbare Daten zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen BMI und Erfolgsrate der LSM im linken Leberlappen fehlen bisher. Hier sind zukünftig weitere Untersuchungen für evidenzbasierte Aussagen erforderlich.

Untersuchungen zum Einfluss des BMI auf die gemessene Lebersteifigkeit bei einer erfolgreichen LSM mittels 2D-SWE existieren für das Gerät LOGIQ E9 bisher nur für die LSM im rechten Leberlappen. Die kürzlich durchgeführten Studien (Bende et al. 2018; Petzold et al. 2019b; Serra et al. 2018) stehen im Einklang mit der vorliegenden Arbeit, in der sich für den BMI bei der LSM im rechten Leberlappen in der Gesamtgruppe ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf die gemessene Lebersteifigkeit zeigen ließ (vgl. Kapitel 3.3.1).

Bei der LSM im linken Leberlappen zeigte sich in der Gesamtgruppe jedoch unabhängig der Atemlage ein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und Lebersteifigkeit (vgl. Kapitel 3.3.2 – 3.3.3). In der separat analysierten Gruppe Leber-gesunder Probanden konnte ein signifikanter Zusammenhang ausschließlich bei der Messung im linken Leberlappen in Inspiration beobachtet werden (vgl. Kapitel 3.4.1 – 3.4.2). In der aktuellen Literatur stehen zu diesem Aspekt jedoch derzeit keine vergleichbaren Studien zur Verfügung.

### **4.3 Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen sowie Vergleich der LSM im linken Leberlappen in Abhängigkeit der Atemlage**

#### **4.3.1 Vergleich der LSM im rechten (leitliniengemäß) und linken Leberlappen**

In neutraler Atemlage zeigte sich die Lebersteifigkeit im linken gegenüber dem rechten Leberlappen (leitliniengemäß) in allen untersuchten Gruppen signifikant erhöht (vgl. Kapitel 3.6).

Bei vergleichenden Messungen zwischen rechtem (leitliniengemäß) und linkem Leberlappen in Inspiration konnte ebenfalls eine signifikant höhere Organsteifigkeit im linken Leberlappen gefunden werden (vgl. Kapitel 3.7).

Intraindividuell fand sich unabhängig von der Atemlage sowohl in der Gesamtgruppe als auch der chronisch leberkranken Gruppe eine sehr gute Wertekorrelation bezüglich des Vergleichs der Lebersteifigkeit im rechten gegenüber dem linken Leberlappen. In der lebergesunden Probandengruppe fand sich lediglich eine niedrige Korrelation (vgl. Kapitel 3.6 – 3.7).

Diese Ergebnisse stimmen gut mit bereits durchgeführten Studien anderer Autoren überein, die diese Zusammenhänge mittels pSWE untersuchten (Boursier et al. 2010; Galgenmueller et al. 2015; Horster et al. 2010; Toshima et al. 2011). In einer Arbeit von Friedrich-Rust et al. (2012) konnte ebenfalls in einem Kollektiv leberkranker Patienten (NAFLD und NASH) eine höhere Lebersteifigkeit im linken Leberlappen im Vergleich zu rechts beobachtet werden. Die Ergebnisse erreichten mit  $p = 0,05$  jedoch nicht das geforderte Signifikanzniveau.

Rifai et al. (2011) ermittelten in einer nicht näher definierter Untergruppe mit 39 Personen vergleichbare Lebersteifigkeiten zwischen rechtem und dem linken Leberlappen. Der intra-individuelle Vergleich der LSM rechts gegenüber links wurde bei denjenigen Studienteilnehmern durchgeführt, bei denen eine Messung sowohl rechts als auch links erfolgreich war. Die exakte Zusammensetzung der untersuchten Gruppe als Teil der Gesamtgruppe, bestehend aus 29 Zirrhosepatienten, 70 Patienten mit nicht zirrhotischer Lebererkrankung sowie 23 gesunden Probanden wird in der Arbeit nicht genannt. Ein Vergleich der Ergebnisse mit den Befunden aus dieser Arbeit ist aufgrund der unbekanntenen Patientenzusammensetzung bei Rifai et al. (2011) problematisch.

Goldstein et al. (2005) zeigten in einem Kollektiv leberkranker Patienten (NASH und HCV-Infektion), dass in Probenbiopsien aus unterschiedlichen Regionen der Leber verschiedene Fibrosegrade zu finden sind. Dies zeigt, dass die fibrosierenden Umbauprozesse im Rahmen progredienter chronischer Lebererkrankungen nicht homogen im Organgewebe stattfinden (Goldstein et al. 2005). Eine im linken Leberlappen lokal schneller fortschreitende Leberfibrose würde zu einer höheren Gewebesteifigkeit im linken Leberlappen führen. Dieser Erklärungsversuch für die in dieser Arbeit aufgezeigten Differenzen der Lebersteifigkeit zwischen dem rechten und linken Leberlappen erscheint jedoch eher unwahrscheinlich, da sowohl in der chronisch leberkranken als auch der leber-gesunden Studiengruppe im linken Leberlappen eine signifikant höhere Lebersteifigkeit beobachtet wurde. Darüber hinaus ist eine systematisch schnellere Progredienz fibrosierender Umbauprozesse bei Patienten mit chronischer Leberkrankung im linken Leberlappen bisher nicht beschrieben.

Eine mögliche Erklärung für die höheren Lebersteifigkeiten im linken Leberlappen bieten die anatomischen Verhältnisse beider Leberlappen. Das im Vergleich zum rechten Leberlappen kleinere Volumen des linken Leberlappens bietet eine bedeutsame Einschränkung der Auswahl einer geeigneten ROI für die LSM. Die Distanz zwischen Organkapsel und ROI betrug bei der Messung zwar den in den Leitlinien empfohlenen Abstand, wurde jedoch möglicherweise aus „Platzgründen“ für das Messergebnis relevant kleiner gewählt, als es bei der LSM im größeren rechten Leberlappen erfolgte. Aus wissenschaftlichen Arbeiten bezüglich der LSM im rechten Leberlappen ist bekannt, dass ein geringerer Abstand der ROI zur Organkapsel die gemessene Lebersteifigkeit erhöht (Wang et al. 2014).

Auch, wenn in den hier erhobenen Befunden die RCD keinen signifikanten Einfluss auf die LSM zeigte (vgl. Kapitel 3.4), wäre es denkbar, dass endogen erzeugte Scherwellen, verursacht durch Bewegungen des Gastrointestinaltrakts sowie durch Pulsationen des Herzens und der großen Gefäße, einen Einfluss auf die LSM nehmen. Aufgrund der topographisch engeren Beziehung des linken Leberlappens zu den vorgenannten Quellen endogen erzeugter Scherwellen dürfte der linke Leberlappen hier einem größeren Einfluss unterliegen. Folglich könnte eine Überlagerung der durch den Ultraschallimpuls erzeugten Scherwellen mit den endogen erzeugten Scherwellen zu einem höheren Messwert der Lebersteifigkeit im linken Leberlappen führen. Tiefere Untersuchungen diesbezüglich stellen keinen Schwerpunkt dieser Arbeit dar und erfordern weitere Studien.

Byenfeldt et al. (2019) zeigten bei 112 leberkranken Patienten den Einfluss externer mechanischer Kompression auf das Resultat der LSM im rechten Leberlappen (vgl. Kapitel 4.2.1).



Die Zunahme des externen Ultraschallsondendrucks führte zur Messung signifikant niedrigerer Lebersteifigkeiten im Vergleich zur Applikation eines normalen Ultraschallsondendrucks. Bei den Messungen verwendeten die Autoren der Arbeit die 2D-SWE. Porra et al. (2015) zeigten in einer kleinen Gruppe von 28 gesunden Probanden ebenfalls, dass der von extern applizierte Ultraschallsondendruck einen signifikanten Einfluss auf die LSM hat. Porra et al. (2015) führten die LSM im Vergleich zu Byenfeldt et al. (2019) hingegen im linken Leberlappen durch. Im Widerspruch zu den Ergebnissen von Byenfeldt et al. (2019) nahm die mittels pSWE gemessene Lebersteifigkeit jedoch mit Zunahme des applizierten mechanischen Ultraschallsondendrucks einen niedrigeren Steifigkeitswert an (Porra et al. 2015). Ein Vergleich der vorgenannten Arbeiten ist aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Elastographiemethoden, der stark unterschiedlichen Probandengruppengröße als auch in Bezug auf die Untersuchung unterschiedlicher Leberlappen (rechts gegenüber links) problematisch. Inwieweit der mechanische Druck mit der Ultraschallsonde bei der Scherwellen-Elastographie die LSM im rechten gegenüber linken Leberlappen in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst, lässt sich aus den bisher publizierten Arbeiten nicht sicher schlussfolgern. In Bezug auf diese Fragestellung bedarf es weiterer Studien.

#### **4.3.2 Vergleich der LSM im linken Leberlappen in neutraler Atemlage und in Inspiration**

Bei der LSM im linken Leberlappen konnte sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Leber-gesunden Gruppe in Inspiration eine signifikant höhere Lebersteifigkeit im Vergleich zur Messung in neutraler Atemlage beobachtet werden. In der Gruppe der chronisch Leberkranken mit ausschließlich 19 validen Messungen im linken Leberlappen zeigte sich lediglich ein statistischer Trend zu in Inspiration höher gemessenen Lebersteifigkeitswerten (vgl. Kapitel 3.8). Vermutlich führen weitere Untersuchungen mit größeren Teilnehmerzahlen hier zu eindeutigeren Ergebnissen.

Während in der Gruppe der Leber-gesunden Probanden eine schwache Korrelation hinsichtlich der Steifigkeitswerte in neutraler Atemlage und Inspiration bestand, fand sich ein deutlicher Zusammenhang bei guter bis sehr guter Korrelation zwischen der Messung in neutraler Atemlage und Messung in Inspiration in der Gruppe der chronisch Leberkranken sowie der Gesamtpopulation (vgl. Kapitel 3.8).

Karlas et al. (2011) untersuchten den Einfluss der Atmung auf die LSM im linken Leberlappen mittels pSWE. Sie konnten in einer Gruppe mit zwölf gesunden Probanden zeigen, dass bei Inspiration im Vergleich zu neutraler Atemlage signifikant höhere Steifigkeitswerte

gemessen werden. Diese Befunde stimmen mit den in dieser Arbeit ermittelten Ergebnissen gut überein. Andere Arbeiten zur LSM im linken Leberlappen können hier nicht zum Vergleich herangezogen werden, da die Atemposition nicht explizit erwähnt wurde.

Im Widerspruch zu den Befunden im linken Leberlappen von Karlas et al. (2011) zur pSWE und den Ergebnissen aus dieser Arbeit zur 2D-SWE im linken Leberlappen stehen Beobachtungen von Yun et al. (2011). Hier führte die LSM mittels TE im rechten Leberlappen in Expiration zu signifikant höheren Lebersteifigkeitswerten im Vergleich zur Messung in Inspiration. Die Autoren machten hierfür den in Expiration reduzierten Blutfluss von der Leber zum Herzen und das daraus resultierende erhöhte Blutvolumen in der Leber verantwortlich (Yun et al. 2011). Ein Vergleich der Studien bleibt insofern problematisch, als dass neben verschiedenen Elastographiemethoden der Einfluss der Atmung auf die LSM in dieser Arbeit ausschließlich im linken Leberlappen betrachtet wurde. Darüber hinaus erfolgte im Gegensatz zu Yun et al. (2011) die LSM in neutraler Atemlage sowie in Inspiration. Die 2D-SWE in Expiration stellte keinen Schwerpunkt dieser Arbeit dar. Gegenstand weiterer Studien sollte daher sein, den Einfluss maximaler Expiration auf die 2D-SWE zu untersuchen.

#### **4.4 Klassifikation des Fibrorestadiums anhand der LSM im rechten und linken Leberlappen**

Cut-off-Werte der LSM für die Klassifikation des Fibrorestadiums mittels 2D-SWE, insbesondere mit dem Gerät LOGIQ E9, existieren bisher lediglich für Messungen im rechten Leberlappen (Bende et al. 2018; Bende et al. 2017; Petzold et al. 2020; Petzold et al. 2019b; Serra et al. 2018). Bei Verwendung dieser für den rechten Leberlappen gültigen Grenzwerte zur Ermittlung des Fibrorestadiums im linken Leberlappen wären mehr als 30 % der Lebergesunden sowie mehr als 50 % der chronisch Leberkranken fälschlicherweise in ein höheres Fibrorestadium eingestuft worden (vgl. Kapitel 3.9). Dies hätte ggf. zu unnötiger, möglicherweise invasiver und potentiell komplikationsreicher weiterer Diagnostik führen können.

Es zeigte sich eine von der Atemlage unabhängige, sehr gute Wertekorrelation bezüglich des Vergleichs der Lebersteifigkeit rechts gegenüber links sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Gruppe der leberkranken Patienten (vgl. Kapitel 3.5). Diese Beobachtungen sind insbesondere dann bei chronisch Leberkranken von diagnostischer Bedeutung, wenn bei erfolgloser LSM im rechten Leberlappen die Messung im linken Leberlappen als Alternative herangezogen werden kann. Wird bei der LSM im linken Leberlappen ein Steifigkeitswert von 7 kPa nicht überschritten, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ein relevanter fibrotischer Umbau in der Leber ausgeschlossen werden (Dietrich et al. 2017; Petzold et al. 2019b). Bei einem Steifigkeitswert  $> 9$  kPa im linken Leberlappen sollte hingegen ein fibrotischer Umbau des Leberparenchyms in Betracht gezogen werden und ggf. weitere Diagnostik folgen.

Zur sicheren Klassifikation der Leberfibrorestadien mittels 2D-SWE mit dem Gerät LOGIQ E9 sind bezüglich der LSM im linken Leberlappen weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven mit der Erstellung eigener Normwerte erforderlich. Die hier erhobenen Befunde können lediglich eine Orientierung für zukünftige Studien bieten, erheben jedoch nicht den Anspruch einer verlässlichen Zuordnung des gemessenen Lebersteifigkeitswerts im linken Leberlappen zu tatsächlich vorhandenen Leberfibrorestadien.

## 4.5 Limitationen der Studie

Aufgrund fehlender laborchemischer Befunde in der Gruppe der Leber-gesunden könnten asymptomatische Lebererkrankungen übersehen und diese Probanden fälschlicherweise als leber-gesund klassifiziert worden sein. Darüber hinaus fehlte ein histopathologischer Befund als Referenz der mittels 2D-SWE ermittelten Leberfibrosestadien. Diesbezüglich ist anzumerken, dass das Ziel der Studie ein Vergleich der Lebersteifigkeiten im rechten und linken Leberlappen in unterschiedlichen Atemlagen war. Die Definition von Grenzwerten für die 2D-SWE im linken Leberlappen stellte keinen Schwerpunkt der Arbeit dar. Darüber hinaus ist die Messung der Lebersteifigkeit im rechten Leberlappen ein mittlerweile etabliertes Verfahren mit guter diagnostischer Genauigkeit für die einzelnen Fibrosestadien, sodass in dieser Arbeit die LSM im rechten Leberlappen als Referenz für das Fibrosestadium angenommen wurde (Bende et al. 2017).

Die Auswahl der Studienteilnehmer, insbesondere in der Kohorte der Leber-gesunden erfolgte durch direkte Ansprache und nicht randomisiert aus einer größeren Population. Das mittlere Alter und der mittlere BMI zwischen der Gruppe der leber-gesunden Probanden und der Gruppe der chronisch Leberkranken variierten stark.

Zudem wurde die Untersuchung der Studienteilnehmer von zwei Untersuchern mit unterschiedlicher Erfahrung durchgeführt. Diesbezüglich zeigte sich zwar in aktuellen Studien mit dem Gerät LOGIQ E9 eine sehr geringe Interobserver-Variabilität für die 2D-SWE (Moga et al. 2018; Petzold et al. 2019b), jedoch erfolgten hierbei die LSM lediglich im rechten Leberlappen. Für die Interobserver-Variabilität im linken Leberlappen fehlen vergleichbare Daten.

## 5 Zusammenfassung

Die Lebersteifigkeitsmessung (LSM) mittels zweidimensionaler Scherwellen-Elastographie (2D-SWE) erweist sich im klinischen Alltag als ein zunehmend wertvolles Tool zur nicht-invasiven Diagnostik bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Die in den internationalen Leitlinien empfohlene LSM mittels 2D-SWE wird standardmäßig im rechten Leberlappen von interkostal durchgeführt (Dietrich et al. 2017). Multiple Faktoren, wie beispielsweise zu enge Interkostalräume, eine zu große Distanz von der Körperoberfläche zur Leberkapsel (engl.: *skin-liver capsule distance* (SCD)) im Interkostalraum, pulsatile Bewegungen des Gewebes sowie das Vorhandensein großer Mengen Aszites werden als limitierend hinsichtlich einer erfolgreichen validen LSM im rechten Leberlappen beschrieben (Cassinotto et al. 2014; Cassinotto et al. 2016; Ferraioli et al. 2015; Wang et al. 2014; Yoon et al. 2014). In der aktuellen klinischen Forschung zur Leberelastographie wird daher nach Alternativen zur LSM im rechten Leberlappen gesucht. Eine naheliegende Überlegung war somit, die LSM im linken Leberlappen durchzuführen. Die internationalen Leitlinien raten aktuell von der LSM im linken Leberlappen aufgrund falsch hoher Lebersteifigkeitsmesswerte ab (Dietrich et al. 2017; Ferraioli et al. 2015). Diese Empfehlungen basieren jedoch überwiegend auf Studien zur Punkt-Scherwellen-Elastographie. Explizite Empfehlungen bzw. Limitationen für die LSM mittels 2D-SWE mit dem in dieser Arbeit verwendeten Gerät LOGIQ E9 (GE Healthcare) existieren in den Leitlinien derzeit nicht.

Da bisherige Studien unter Nutzung verschiedener Geräte sowie Elastographiemethoden unterschiedlicher Hersteller zu differenten Aussagen über die LSM im linken Leberlappen kommen (Friedrich-Rust et al. 2012; Galgenmueller et al. 2015; Horster et al. 2010; Karlas et al. 2011; Rifai et al. 2011; Toshima et al. 2011), war u. a. ein Ziel dieser Arbeit, die LSM im rechten und linken Leberlappen sowie in unterschiedlichen Atemlagen zu vergleichen. In Bezug auf o. g. Limitationen für eine erfolgreiche valide LSM im rechten Leberlappen sollten diese für die 2D-SWE mit dem Gerät LOGIQ E9 im rechten Leberlappen geprüft sowie mögliche Limitationen für eine valide LSM im linken Leberlappen identifiziert werden. Von klinischem Interesse war es, ob sich durch die zusätzliche Durchführung der LSM im linken Leberlappen die Erfolgsrate einer validen LSM im Vergleich zur alleinigen Durchführung der LSM im rechten Leberlappen verbessern lässt.

In den durchgeführten Untersuchungen konnten die SCD und der sonographische Nachweis von Aszites als signifikante Limitationen für eine erfolgreiche valide LSM sowohl im rechten als auch im linken Leberlappen unabhängig der Atemlage identifiziert werden. Bezüglich der LSM im linken Leberlappen konnte erstmals gezeigt werden, dass eine zu niedrig gewählte ROI-*Cor*-Distanz mit einer erhöhten Fehlerrate der LSM verbunden ist.

Eine signifikante Verbesserung der Erfolgsrate valider LSM mittels 2D-SWE und dem Gerät LOGIQ E9 konnte bei zusätzlicher Anwendung der LSM im linken Leberlappen im Vergleich zur alleinigen Messung im rechten Leberlappen statistisch formal nicht gezeigt werden. Es ist jedoch zu erwähnen, dass in 60 % der Fälle, bei denen die LSM im rechten Leberlappen nicht valide möglich war, die Messung im linken Leberlappen adäquat durchgeführt werden konnte. Insbesondere bei kürzerer SCD über dem linken Leberlappen wird die Erfolgsrate für eine valide LSM im Gegensatz zur Messung im rechten Leberlappen positiv beeinflusst. Es ist daher empfehlenswert, die LSM mittels 2D-SWE nach Möglichkeit weiterhin bevorzugt im rechten Leberlappen durchzuführen. Bei denjenigen Patienten, bei denen eine LSM im rechten Leberlappen aufgrund von Limitationen technisch nicht erfolgreich ist, kann die alternativ im linken Leberlappen durchgeführte LSM eine Orientierungshilfe zur Einschätzung des vorliegenden Fibrorestadiums bieten. Wird die 2D-SWE im linken Leberlappen durchgeführt, ist für eine erfolgreiche valide LSM auf einen möglichst großen Abstand zwischen ROI und Herz zu achten. Aufgrund der im linken Leberlappen sowohl in neutraler Atemlage als auch in Inspiration signifikant höheren Lebersteifigkeitsmesswerte gilt es zu beachten, dass die Grenzwerte für die verschiedenen Fibrorestadien aus dem rechten Leberlappen nicht auf die Messergebnisse im linken Leberlappen übertragen werden dürfen. Liegen die Steifigkeitswerte im linken Leberlappen jedoch innerhalb des Normbereichs, der aus den Leitlinien für Messungen im rechten Leberlappen vorgegeben ist, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ein hochgradiger fibrotischer Umbau des Lebergewebes ausgeschlossen werden. Finden sich im linken Leberlappen jedoch Steifigkeitswerte  $> 9$  kPa, sollten sich je nach klinischem Befund weitere diagnostische Schritte anschließen, da die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer relevanten Leberfibrose erhöht ist.

## 6 Literaturverzeichnis

Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE et al. (2013): EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 34, 169-184

Barr RG (2014): Elastography in clinical practice. *Radiol Clin North Am* 52, 1145-1162

Barr RG (2018): Shear wave liver elastography. *Abdom Radiol (NY)* 43, 800-807

Bedossa P, Poynard T (1996): An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 24, 289-293

Bende F, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Mare R, Miutescu B, Lupusoru R, Moga T, Pienar C (2017): Performance of 2D-SWE.GE for predicting different stages of liver fibrosis, using transient elastography as the reference method. *Med Ultrason* 19, 143-149

Bende F, Mulabecirovic A, Sporea I, Popescu A, Sirli R, Gilja OH, Vesterhus M, Havre RF (2018): Assessing liver stiffness by 2-D shear wave elastography in a healthy cohort. *Ultrasound Med Biol* 44, 332-341

Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F (2013): The burden of liver disease in europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 58, 593-608

Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, Peck-Radosavljevic M (2013): Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* 33, 1138-1147

Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Dib N, Lebigot J, Bertrais S, Gallois Y, Cales P, Aube C (2010): Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22, 1074-1084

Byenfeldt M, Elvin A, Fransson P (2019): Influence of probe pressure on ultrasound-based shear wave elastography of the liver using comb-push 2-D technology. *Ultrasound Med Biol* 45, 411-428

Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, Castain C, Le Bail B, Chermak F, Foucher J et al. (2014): Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of supersonic shear imaging with ARFI and FibroScan(R). *J Hepatol* 61, 550-557

Cassinotto C, Boursier J, de Ledinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, Hiriart JB, Michalak S, Bail BL, Cartier V et al. (2016): Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 63, 1817-1827

Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, Couzigou P, de Ledinghen V (2010): Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 51, 828-835

Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH et al. (2017): EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version). *Ultraschall Med* 38, e16-e47

Eisenberg E, Konopniki M, Veitsman E, Kramskay R, Gaitini D, Baruch Y (2003): Prevalence and characteristics of pain induced by percutaneous liver biopsy. *Anesth Analg* 96, 1392-1396

Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, Cosgrove D, Dietrich CF, Amy D, Bamber JC et al. (2015): WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol* 41, 1161-1179

Franckenberg S, Gubler C, Frauenfelder T, Rominger M (2016): Radiologie-Update Ultraschall-Elastografie – Quintessenz für die Praxis. *Praxis* 105, 139-145

Friedrich-Rust M, Vermehren J (2013): Nicht-invasive Verfahren zur Bestimmung der Leberfibrose in der klinischen Praxis. *Z Gastroenterol* 51, 43-54

Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J, Kriener S, Sadet D, Herrmann E, Zeuzem S, Bojunga J (2012): Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Eur J Radiol* 81, e325-331

Galgenmueller S, Jaeger H, Kratzer W, Schmidt SA, Oeztuerk S, Haenle MM, Mason RA, Graeter T (2015): Parameters affecting different acoustic radiation force impulse applications in the diagnosis of fibrotic liver changes. *World J Gastroenterol* 21, 8425-8432

Goldstein NS, Hastah F, Galan MV, Gordon SC (2005): Fibrosis heterogeneity in nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C virus needle core biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 123, 382-387



Grgurevic I, Bokun T, Mustapic S, Trkulja V, Heinzl R, Banic M, Puljiz Z, Luksic B, Kujundzic M (2015): Real-time two-dimensional shear wave ultrasound elastography of the liver is a reliable predictor of clinical outcomes and the presence of esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Croat Med J* 56, 470-481

Horster S, Mandel P, Zchoval R, Clevert DA (2010): Comparing acoustic radiation force impulse imaging to transient elastography to assess liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre. *Clin Hemorheol Microcirc* 46, 159-168

Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, Wittekind C, Neuschulz M, Mossner J, Berg T, Troltsch M, Keim V (2011): 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* 46, 1458-1467

Liu J, Li Y, Yang X, Ji Y, Zhang Y, Wan Q, Dun G, Lin S (2019): Comparison of two-dimensional shear wave elastography with nine serum fibrosis indices to assess liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A prospective cohort study. *Ultraschall Med* 40, 237-246

Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, Pudifin DJ (1986): Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1, 523-525

Moga TV, Stepan AM, Pienar C, Bende F, Popescu A, Sirli R, Danila M, Sporea I (2018): Intra- and inter-observer reproducibility of a 2-D shear wave elastography technique and the impact of ultrasound experience in achieving reliable data. *Ultrasound Med Biol* 44, 1627-1637

Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G (2002): Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol* 28, 227-235

Osaki A, Kubota T, Suda T, Igarashi M, Nagasaki K, Tsuchiya A, Yano M, Tamura Y, Takamura M, Kawai H et al. (2010): Shear wave velocity is a useful marker for managing nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 16, 2918-2925

Petzold G, Porsche M, Ellenrieder V, Kunsch S, Neesse A (2019a): Impact of food intake on liver stiffness determined by 2-D shear wave elastography: Prospective interventional study in 100 healthy patients. *Ultrasound Med Biol* 45, 402-410

Petzold G, Hofer J, Ellenrieder V, Neesse A, Kunsch S (2019b): Liver stiffness measured by 2-dimensional shear wave elastography: Prospective evaluation of healthy volunteers and patients with liver cirrhosis. *J Ultrasound Med* 38, 1769-1777

Petzold G, Bremer SCB, Knoop RF, Amanzada A, Raddatz D, Ellenrieder V, Strobel P, Kunsch S, Neesse A (2020): Noninvasive assessment of liver fibrosis in a real-world cohort

of patients with known or suspected chronic liver disease using 2D-shear wave elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* (im Druck)

Pfeifer L, Goertz RS, Sturm J, Wachter D, Riener MO, Schwitulla J, Bernatik T, Neurath MF, Strobel D (2014): Acoustic radiation force impulse (ARFI) and high-frequency ultrasound of the liver surface for the diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Ultraschall Med* 35, 44-50

Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantisani V, Schiavone C (2016): Ultrasound shear wave elastography for liver disease. A critical appraisal of the many actors on the stage. *Ultraschall Med* 37, 1-5

Porra L, Swan H, Ho C (2015): The effect of applied transducer force on acoustic radiation force impulse quantification within the left lobe of the liver. *Australas J Ultrasound Med* 18, 100-106

Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T (2005): Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 128, 1898-1906

Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, Feng ZZ, Reddy KR, Schiff ER (2002): Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 97, 2614-2618

Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, Bahr MJ, Wedemeyer H, Malinski P, Bantel H, Boozari B, Potthoff A, Manns MP et al. (2011): Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Dig Liver Dis* 43, 491-497

Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD (2009): Liver biopsy. *Hepatology* 49, 1017-1044

Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, Drebber U, Geier A, Hampe J, Hellerbrand C et al. (2015): S2K-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 53, 668-723

Ryu H, Ahn SJ, Yoon JH, Lee JM (2019): Reproducibility of liver stiffness measurements made with two different 2-dimensional shear wave elastography systems using the comb-push technique. *Ultrasonography* 38, 246-254

Samir AE, Dhyani M, Vij A, Bhan AK, Halpern EF, Mendez-Navarro J, Corey KE, Chung RT (2015): Shear-wave elastography for the estimation of liver fibrosis in chronic liver disease: determining accuracy and ideal site for measurement. *Radiology* 274, 888-896

Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, Catheline S, Fink M (2002): Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 49, 436-446

Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, Volk ML (2015): The epidemiology of cirrhosis in the United States: A population-based study. *J Clin Gastroenterol* 49, 690-696

Serra C, Grasso V, Conti F, Felicani C, Mazzotta E, Lenzi M, Verucchi G, D'Errico A, Andreone P (2018): A new two-dimensional shear wave elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in healthy subjects and in patients with chronic liver disease. *Ultraschall Med* 39, 432-439

Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, Castera L, Choi BI, Chou YH, Cosgrove D et al. (2015): WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol* 41, 1126-1147

Sirli R, Sporea I, Bota S, Jurchis A (2013): Factors influencing reliability of liver stiffness measurements using transient elastography (M-probe)-monocentric experience. *Eur J Radiol* 82, e313-e316

Song P, Zhao H, Manduca A, Urban MW, Greenleaf JF, Chen S (2012): Comb-push ultrasound shear elastography (CUSE): a novel method for two-dimensional shear elasticity imaging of soft tissues. *IEEE Trans Med Imaging* 31, 1821-1832

Sporea I, Sirli R, Mare R, Popescu A, Ivascu SC (2016): Feasibility of transient elastography with M and XL probes in real life. *Med Ultrason* 18, 7-10

Staugaard B, Christensen PB, Mossner B, Hansen JF, Madsen BS, Soholm J, Krag A, Thiele M (2016): Feasibility of transient elastography versus real-time two-dimensional shear wave elastography in difficult-to-scan patients. *Scand J Gastroenterol* 51, 1354-1359

Strobel D, Bernatik T, Blank W, Will U, Reichel A, Wustner M, Keim V, Schacherer D, Barreiros AP, Kunze G et al. (2015): Incidence of bleeding in 8172 percutaneous ultrasound-guided intraabdominal diagnostic and therapeutic interventions - results of the prospective multicenter DEGUM interventional ultrasound study (PIUS study). *Ultraschall Med* 36, 122-131

Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Maehara Y (2011): New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *J Gastroenterol* 46, 705-711

Wang CZ, Zheng J, Huang ZP, Xiao Y, Song D, Zeng J, Zheng HR, Zheng RQ (2014): Influence of measurement depth on the stiffness assessment of healthy liver with real-time shear wave elastography. *Ultrasound Med Biol* 40, 461-469

Yoon JH, Lee JM, Han JK, Choi BI (2014): Shear wave elastography for liver stiffness measurement in clinical sonographic examinations: evaluation of intraobserver reproducibility, technical failure, and unreliable stiffness measurements. *J Ultrasound Med* 33, 437-447

Yun MH, Seo YS, Kang HS, Lee KG, Kim JH, An H, Yim HJ, Keum B, Jeon YT, Lee HS et al. (2011): The effect of the respiratory cycle on liver stiffness values as measured by transient elastography. *J Viral Hepat* 18, 631-636

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Albrecht Neeße und meinem Betreuer Herrn Dr. Golo Petzold für die Vergabe meines Promotionsthemas bedanken.

Beiden verdanke ich eine außergewöhnliche Unterstützung bei der Bearbeitung der gesamten Dissertation. Sie standen mir jederzeit bei Fragen oder Problemen mit wissenschaftlichen Anregungen und konstruktiven Ratschlägen zur Seite. Darüber hinaus danke ich ihnen für die Durchsicht und abschließende Korrektur meiner Dissertation.

Besonderer Dank gilt meinem ärztlichen Betreuer Herrn Dr. Golo Petzold für die beispiellose Unterstützung und Betreuung bei der praktischen Durchführung der Datenerhebung. Über mehrere Wochen führte er mich in die praktischen Grundlagen der Sonographie sowie die Methode und Durchführung der 2D-Scherwellen-Elastographie ein.

Der Abteilung der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie der UMG danke ich für die Bereitstellung der Räumlichkeiten sowie des verwendeten Ultraschallgeräts für die Durchführung meiner Messungen.

Meinem Ko-Betreuer Herrn PD Dr. Thilo Sprenger danke ich für die konstruktive Kritik im Rahmen der Fortschrittsberichte.

Abschließend danke ich den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen für die Beratung bezüglich der statistischen Auswertung.