

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

**VERGLEICHSWERTERSTELLUNG FÜR DIE  
ACOUSTIC- RADIATION- FORCE- IMPULSE- ELASTOGRAPHIE DER LEBER  
IM KINDES- UND JUGENDALTER**

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

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg

von Kristin Weinitschke  
geboren am 28.04.1986 in Friedrichroda

Gutachter:

Prof. Rolf Peter Spielmann  
Prof. Gerhard Alzen  
Prof. Hans- Joachim Mentzel

Tag der Eröffnung: 10.03.2015

Tag der Verteidigung: 22.09.2015

## **Referat**

### **Zielsetzung:**

Ziel dieser prospektiven Studie war es, Vergleichswerte für die ARFI- Elastographie der Leber bei einem lebergesunden Kollektiv von Kindern und Jugendlichen zu gewinnen, Einflussgrößen auf die ARFI- Geschwindigkeiten zu analysieren und eine Empfehlung für einen standardisierten Untersuchungsablauf zu erarbeiten.

### **Methoden:**

Es wurden 235 lebergesunde Kinder und Jugendliche im Alter von 5- 18 Jahren an einem Siemens Acuson S2000- Ultraschallgerät mit einem 4C1- Konvexschallkopf untersucht. Die ARFI- Geschwindigkeiten wurden in der vorderen Axillarlinie, in der Medioclavicularlinie, und im linken Leberlappen in transversaler sowie in longitudinaler Schallkopforientierung jeweils doppelt unter Atemanhalten in milder Inspiration bestimmt. Die portalvenöse Flussgeschwindigkeit wurde als hämodynamischer Parameter der Leberbeschaffenheit bestimmt. Die Untersucherabhängigkeit des ARFI- Verfahrens wurde durch Messungen an einem Phantom geprüft.

### **Ergebnisse:**

Die ARFI- Geschwindigkeiten im rechten Leberlappen fallen geringer aus als die im linken Leberlappen gemessenen Geschwindigkeiten (1,25 m/s vs. 1,31 m/s). Messungen in der vorderen Axillarlinie in transversaler Schallkopforientierung weisen die geringste Streuung und die niedrigsten gemittelten Geschwindigkeiten auf (1,21 m/s; SA 0,17). Die Messwerte sinken mit zunehmendem Alter und fallen bei Mädchen insbesondere nach Beginn der Pubertät niedriger aus als bei den Jungen (1,18 m/s vs. 1,27 m/s). Ein abnehmender portalvenöser Fluss geht mit tendenziell zunehmenden ARFI- Geschwindigkeiten einher. Körpergröße, Körpergewicht und BMI haben keinen Einfluss auf die Messergebnisse. Die Messungen am Phantom ergaben eine nur sehr geringe Untersucherabhängigkeit des Verfahrens.

### **Schlussfolgerungen:**

Die ARFI- Messungen lassen sich am zuverlässigsten im rechten Leberlappen in der vorderen Axillarlinie in transversaler Schallkopforientierung durchführen und weisen eine sehr geringe Untersucherabhängigkeit auf. Die gemittelten ARFI- Geschwindigkeiten für lebergesunde Kinder und Jugendliche liegen bei 1,25 m/s für Messungen im rechten Leberlappen.

Weinitschke, Kristin: Vergleichswerterstellung für die Acoustic- Radiation- Force- Impulse- Elastographie der Leber im Kindes- und Jugendalter  
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2015

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND</b> .....	<b>1</b>
1.1	HISTORISCHER ÜBERBLICK.....	1
1.2	PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER ULTRASCHALL- ELASTOGRAPHIE .....	1
1.3	ULTRASCHALLELASTOGRAPHIEVERFAHREN .....	5
1.3.1	<i>Quasi-statische Elastographie</i> .....	6
1.3.2	<i>Transiente Elastographie</i> .....	7
1.3.3	<i>Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI)</i> .....	8
1.4	DERZEITIGE DATENLAGE ZUR ARFI- ELASTOGRAPHIE DER LEBER IM KINDES – UND JUGENDALTER.....	12
<b>2</b>	<b>ZIELSTELLUNG</b> .....	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>15</b>
3.1	PROBANDENREKRUTIERUNG .....	15
3.2	GERÄTESPEZIFIKA .....	15
3.3	DURCHFÜHRUNG DER ARFI- MESSUNGEN.....	16
3.4	UNTERSUCHER .....	19
3.5	ARFI- MESSUNGEN AM PHANTOM.....	19
3.6	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	20
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>22</b>
4.1	DAS PROBANDENKOLLEKTIV.....	22
4.2	ANALYSE DER ARFI- MESSWERTE.....	24
4.2.1	<i>ARFI für Jungen und Mädchen</i> .....	26
4.2.2	<i>ARFI in Abhängigkeit des Probandenalters</i> .....	27
4.2.3	<i>ARFI in Abhängigkeit der Körpergröße</i> .....	31
4.2.4	<i>ARFI in Abhängigkeit des Körpergewichtes</i> .....	32
4.2.5	<i>ARFI in Abhängigkeit des BMI</i> .....	33
4.2.6	<i>ARFI in Abhängigkeit des Portalfluss</i> .....	35
4.3	MESSUNGEN AM PHANTOM .....	37
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>39</b>
5.1	STUDIENAUFBAU UND PROBANDENKOLLEKTIV.....	39
5.2	GEMITTELTE ARFI- GESCHWINDIGKEITEN.....	41
5.3	EINFLUSS DES GESCHLECHTES AUF DIE ARFI- GESCHWINDIGKEITEN.....	42
5.4	EINFLUSS DES PROBANDENALTERS UND DER KÖRPERGRÖÙE AUF DIE ARFI- GESCHWINDIGKEITEN .....	43

5.5	EINFLUSS VON KÖRPERGEWICHT UND BMI AUF DIE ARFI- GESCHWINDIGKEITEN.....	45
5.6	PORTALVENENFLUSS UND ARFI- GESCHWINDIGKEITEN .....	47
5.7	EINFLUSS DES UNTERSUCHERS AUF DIE ARFI- MESSUNGEN .....	47
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....</b>	<b>49</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>THESEN .....</b>	<b>66</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ARFI</b>	Acoustic Radiation Force Impulse
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CI</b>	Konfidenzintervall
<b>Hz</b>	Hertz
<b>kPa</b>	Kilopascal
<b>M</b>	Mittelwert
<b>n</b>	Anzahl
<b>P</b>	Perzentile
<b>PVF</b>	portalvenöser Fluss
<b>ROI</b>	Region of Interest
<b>SA</b>	Standardabweichung
<b>SF</b>	Standardfehler
<b>T</b>	Testkörper
<b>U</b>	Untersucher
<b>V</b>	Varianz

### ARFI- Messpunkte:

<b>ARFI li LL</b>	ARFI- Werte im linken Leberlappen
<b>ARFI re LL</b>	ARFI- Werte im rechten Leberlappen
<b>AXL L</b>	ARFI- Werte gemessen in der vorderen Axillarlinie in longitudinaler Schallkopforientierung
<b>AXL T</b>	ARFI- Werte gemessen in der vorderen Axillarlinie in transversaler Schallkopforientierung
<b>LL L</b>	ARFI- Werte gemessen im linken Leberlappen in longitudinaler Schallkopforientierung
<b>LL T</b>	ARFI- Werte gemessen im linken Leberlappen in transversaler Schallkopforientierung
<b>MCL L</b>	ARFI- Werte gemessen in der Medioclavicularlinie in longitudinaler Schallkopforientierung
<b>MCL T</b>	ARFI- Werte gemessen in der Medioclavicularlinie in transversaler Schallkopforientierung

---

## **1 Wissenschaftlicher Hintergrund**

### **1.1 Historischer Überblick**

Die Ultraschalldiagnostik hat seit ihrem Einzug in die medizinische Bildgebung enorme Fortschritte gemacht und sich als das am weitesten verbreitete sowie am schnellsten verfügbare bildgebende Verfahren etabliert. Wegen ihrer nebenwirkungsarmen Anwendbarkeit und ihrer hohen Detailauflösung hat sie sich zum wichtigsten diagnostischen Verfahren in der Kinderradiologie entwickelt.

Mit der Erstbeschreibung der ultraschallbasierten Elastographie durch die Forschungsgruppe um Jonathan Ophir der Universität Texas im Jahre 1991 war der Vorstoß in eine neue diagnostische Dimension gelungen: Zusätzlich zur zweidimensionalen Bildgebung ist es möglich geworden, Aussagen über die mechanische Beschaffenheit, die Elastizität, von Körpergeweben zu treffen (Ophir et al., 1991). Im Laufe der folgenden zwei Jahrzehnte bis heute wurde die ultraschallbasierte Elastographie kontinuierlich weiterentwickelt.

Im folgenden soll zunächst ein Überblick über die physikalischen Grundlagen und die derzeit etabliertesten Elastographie-Verfahren gegeben werden, bevor im Speziellen auf die Acoustic-Radiation-Force-Imaging- Technik (ARFI) als Gegenstand dieser Studie eingegangen wird.

### **1.2 Physikalische Grundlagen der Ultraschall- Elastographie**

Pathologische Prozesse in Körpergeweben gehen vielfach mit einer Veränderung der Gewebeelastizität einher. Beispielsweise weisen maligne Tumoren verglichen mit dem umliegenden gesunden Gewebe in der Mehrzahl der Fälle eine erhöhte Steifigkeit auf. Ebenso verändern z.B. fibrotische Leberumbauprozesse die elastische Verformbarkeit des Organs (Fruhling und Trillaud, 2013).

An oberflächlich gelegenen Körperregionen können derartige Umbauprozesse der manuellen Palpation zugänglich sein; man denke z.B. an die palpatorische Untersuchung von Mammaherden. Weiter im Körperinneren ist eine Palpation von außen naturgemäß nicht möglich. Hierin liegt das Hauptanwendungsgebiet der Elastographie.

Physikalische Grundlage aller Elastographie- Verfahren ist die Quantifizierung des Elastizitätsmodules, auch Young- Modul genannt. Als ein ursprünglich aus der

Werkstofftechnik bekannter Materialkennwert kann der Young- Modul auch zur Charakterisierung der Elastizität von biologischen Geweben verwendet werden.

Der *Elastizitätsmodul* ist definiert als:

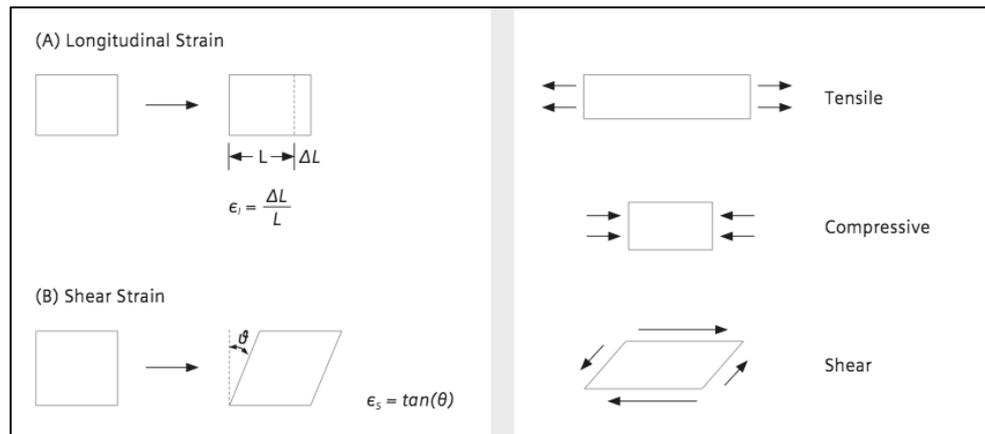
$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} = const.$$

Dabei beschreibt  $\sigma$  die auf das Gewebe ausgeübte mechanische Spannung und trägt die Einheit  $N/m^2$ .  $\varepsilon$  beschreibt die relative Dehnung (dimensionslos). In Tabelle 1 sind einige Elastizitätsmodule von ausgewählten Körpergeweben aufgelistet.

**Tabelle 1: Elastizitätsmodule (Young – Module) ausgewählter Gewebe und pathologischer Prozesse (Bercoff, 2008).**

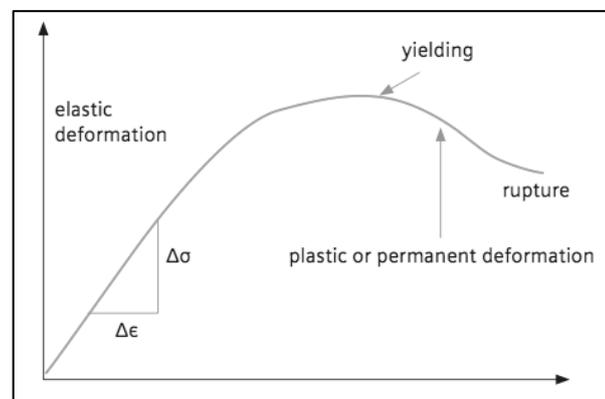
Gewebetyp		Young – Modul (E in kPa)	Dichte ( $kg/m^3$ )
Mamma	Fett	18 – 24	$1000 \pm 8 \%$ ~ Wasser
	Drüsengewebe	28 - 66	
	Fibrose	96 - 244	
	Karzinom	22 - 560	
Prostata	normal anterior	55 - 63	
	normal posterior	62 - 71	
	BPH	36 - 41	
	Karzinom	96 - 241	
Leber	normal	0,4 - 6	
	Zirrhose	15 - 100	

Hinsichtlich der Dehnung sind zwei unterschiedliche Formen zu unterscheiden: Longitudinale Dehnung tritt auf, wenn Gewebe entweder auseinandergezogen oder zusammengedrückt wird. Wird Gewebe verdreht oder verbogen, tritt die sogenannte Scherdehnung auf. Physiologischerweise reagiert Körpergewebe unter Palpation stets sowohl mit longitudinaler Dehnung als auch mit Scherdehnung (Benson, 2012).



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung von longitudinaler Dehnung (longitudinal strain) und Scherdehnung (shear strain) (Benson, 2012)

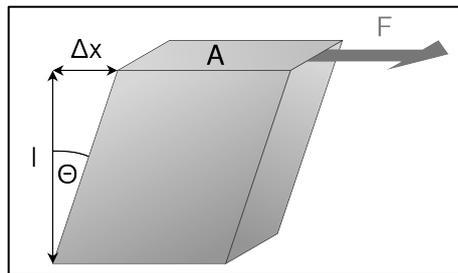
Die unten stehende Abbildung 2 zeigt das schematische Verhältnis zwischen Beanspruchung (Spannung) und Dehnung (Verformung) von Gewebe. Hierbei zeigt der Graph zunächst eine lineare Steigung, die dem Elastizitätsmodul entspricht, bevor er ein Plateau erreicht und schließlich wieder abfällt. Das Ende des Plateaus markiert das Nachgeben des Gewebes, es folgen irreversible Verformung und schließlich Ruptur.



**Abbildung 2:** Beziehung zwischen Materialbeanspruchung und Dehnung (Benson, 2012)

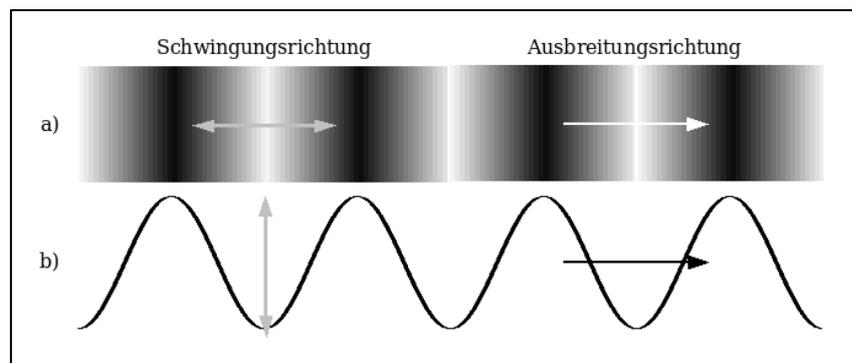
Zur Charakterisierung der elastischen Scherdehnung dient der sogenannte Schermodul  $G$  (auch Schubmodul, Torsionsmodul oder Steifigkeitsmodul genannt). Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen Materialkennwert, der als das Verhältnis zwischen der Schubspannung und dem Tangens des Schubwinkels definiert ist. Der Schermodul wird in Pascal angegeben und beträgt in biologischen Geweben annäherungsweise ein Drittel des Elastizitätses  $E$  (Gennisson et al., 2013). Abbildung

3 zeigt schematisch den Prozess der Scherdehnung unter Berücksichtigung der tangential einwirkenden Kraft ( $F$ ), der Materialdimensionen ( $A$ ) und des Scherwinkels.



**Abbildung 3:** Schematische Abbildung der Scherdehnung (Lingg, 2007)

Bei der Ausbreitung von Ultraschallwellen in elastischen Materialien unterscheidet man zwei Wellenarten: Longitudinalwellen, deren Amplitude in Ausbreitungsrichtung der Welle schwingt (Echos dieser Wellen werden zur „konventionellen“ B-Bild-Sonographie genutzt.) und Transversal- oder Scherwellen, deren Amplitude senkrecht zur Ausbreitungsrichtung schwingt (Wenisch, 2013).



**Abbildung 4:** Schwingungs- und Ausbreitungsrichtungen von Longitudinalwellen (a) und Transversalwellen (b) (Frey, 2008)

Die vom Schallkopf üblicher Ultraschallgeräte generierten Schallwellen breiten sich zunächst in Form von Longitudinalwellen mit einer Ausbreitungsgeschwindigkeit von ca. 1500 m/s im Gewebe aus. Durch Schubspannungen, welche durch Einwirkung der Longitudinalwellen auf das Gewebe entstehen, werden schließlich Scher- oder Transversalwellen generiert. Diese breiten sich erheblich langsamer im Gewebe aus. Ihre Geschwindigkeit liegt in einer Größenordnung von rund 1 – 50 m/s (Gennisson et al., 2013).

Sind die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen und die Dichte des Gewebes bekannt, lässt sich aus diesen Parametern der Schermodul  $G$  berechnen. Es besteht folgender Zusammenhang (Benson, 2012):

$$G = v_s^2 \times \rho$$

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwelle ist hierbei mit  $v_s$  bezeichnet,  $\rho$  bezeichnet die Gewebedichte. Aus dieser Beziehung lässt sich schlussfolgern, dass Gewebe mit einem hohen Schermodul  $G$ , welches elastischer Verformung weniger zugänglich ist und somit eine erhöhte Steifigkeit aufweist, eine höhere Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scher- oder Transversalwellen aufweist, wohingegen Gewebe mit einer höheren Elastizität, verbunden mit einem niedrigerem Schermodul  $G$ , durch eine geringere Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit charakterisiert werden kann.

### 1.3 Ultraschallelastographieverfahren

Alle Elastographieverfahren verwenden einen mechanischen Reiz zur elastischen Verformung des Körpergewebes verbunden mit einer Messmethode zur Charakterisierung der Gewebeantwort. Dabei unterscheiden sich die einzelnen Verfahren grundlegend sowohl hinsichtlich der Gewebearregung, als auch der Messmethoden.

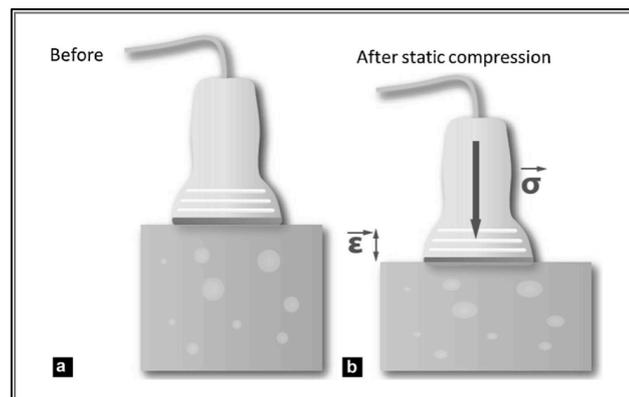
Nach der Art der mechanischen Gewebereizung lassen sich zwei Gruppen von Untersuchungsverfahren unterscheiden:

- Die „quasi-statische“ Elastographie, welche eine manuelle Gewebekomprimierung nutzt sowie
- die dynamische Elastographie, bei der eine mechanische Schwingung mit einer definierten Frequenz oder eine Stoßwelle für die Gewebearregung sorgen (Gennisson, Deffieux et al. 2013). Hierzu zählen u.a. die transiente Elastographie und ARFI.

In dieser Studie wurde die ARFI- Technik, ein dynamisches Verfahren, angewandt. Zur kritischen Auseinandersetzung mit den Studienergebnissen ist auch ein grundlegendes Verständnis der anderen, derzeit in klinischer Anwendung und wissenschaftlicher Diskussion etablierter Elastographieverfahren vorteilhaft.

### 1.3.1 Quasi-statische Elastographie

Bei diesem Verfahren dienen die manuelle Kompression des Gewebes durch den Schallkopf und/ oder physiologische Gewebebewegungen im Rahmen von Gefäßpulsationen oder Atemvorgängen als mechanischer Reiz zur Gewebeerformung (Benson, 2012). Hierbei wird lediglich die Verformung des Gewebes durch den zugeführten Reiz dargestellt.



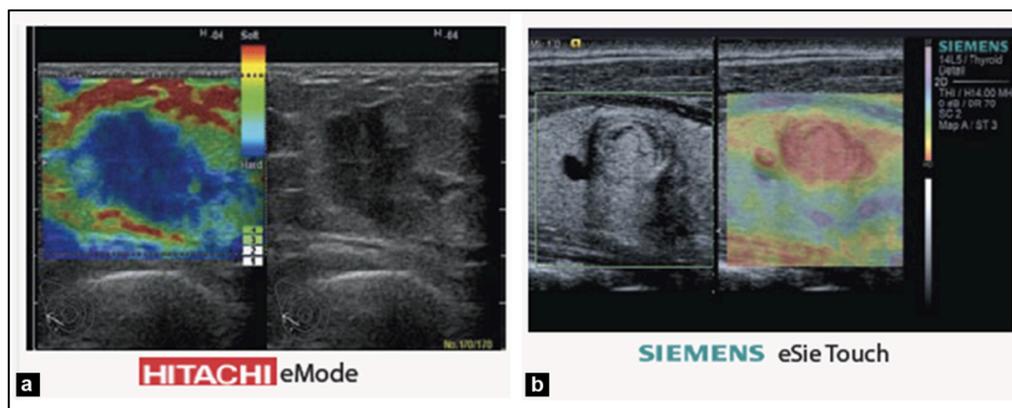
**Abbildung 5:** Schematische Darstellung der Vorgänge im Rahmen der quasi-statischen Elastographie (Gennisson et al., 2013)

Durch zweidimensionale Korrelation entsteht durch Kombination des Referenz- B-Bildes und des B-Bildes nach Kompression ein qualitatives Abbild der Gewebeerformung, genannt Elastogramm (Gennisson, Deffieux et al. 2013).

Zur semiquantitativen Auswertung kann der sogenannte Steifigkeits- oder Verformungskoeffizient zwischen einer pathologischen und einer physiologischen ROI (Region of Interest) gebildet werden (Franchi-Abella et al., 2013).

Nachteile dieses Verfahrens sind die starke Untersucherabhängigkeit und die nur auf oberflächliche Organstrukturen beschränkte Anwendbarkeit (Frulio und Trillaud, 2013). Dennoch findet es in der Charakterisierung von Schilddrüsenläsionen (Monpeyssen et al., 2013), Prostatapathologien (Correas et al., 2013) und Mammaherden (Ricci et al., 2013) als fundierter diagnostischer Baustein regelmäßige klinische Anwendung.

Unter anderem wurden quasi-statische Elastographieverfahren bei Hitachi unter dem Handelsnamen „Real-time Tissue Elastography“ und bei Siemens unter dem Handelsnamen „eSie Touch Elastography Imaging“ implementiert.



**Abbildung 6:** Bildbeispiele zur quasi-statischen Elastographie. Beide Beispiele zeigen Schilddrüsenknoten, jeweils mit dem Referenz- B- Bild und dem farbkodierten Elastogramm (Gennisson et al., 2013)

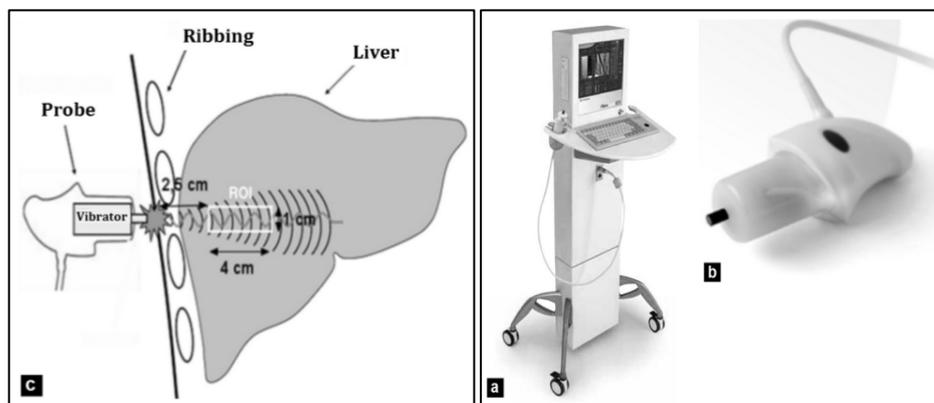
### 1.3.2 Transiente Elastographie

Das Verfahren der transienten Elastographie wurde erstmals 1998 durch den Franzosen Stefan Catheline beschrieben (Catheline, 1998). Es bedient sich einer externen Sonde, welche eine Vibration mit einer Frequenz von meist 50Hz an das darunter liegende Gewebe abgibt. Durch die Ausbreitung dieses mechanischen Reizes entstehen Scherwellen im Gewebe, deren Geschwindigkeiten durch eine auf der Vibratorsonde montierten Ultraschallsonde gemessen werden (Gennisson et al., 2013). Die Kenntnis der Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit erlaubt den Rückschluss auf den Young- Modul und somit auf die Gewebeelastizität.

Seit 2001 bietet die Firma Echosens (Frankreich) unter dem Handelsnamen „FibroScan“ Geräte zum medizinischen Einsatz der transienten Elastographie an (Gennisson et al., 2013), seit 2004 werden diese verstärkt zum Monitoring von Leberfibrose- und Steatose eingesetzt (Sandrin, 2009). Die neusten Geräte der FibroScan- Serie erfassen einen  $3 \text{ cm}^3$  großen Messbereich (und damit das 100fache Volumen einer Leberbiopsie) und erlauben Messtiefen von 15- 75mm je nach Sonde, wobei 5Mhz-, 3,5Mhz- und 2,5Mhz- Sonden angeboten werden (Echosens, 2011). Das Ergebnis wird als Median von 10 Messungen in Kilopascal ausgegeben (Frulio und Trillaud, 2013). Die Normwerte betragen für ein gesundes Normalkollektiv  $5,81 \pm 1,54 \text{ kPa}$  für Männer und  $5,23 \pm 1,59 \text{ kPa}$  für Frauen (Roulot et al., 2008).

Vorteile des FibroScan- Verfahrens sind unter anderem die schnelle und schmerzfreie Durchführbarkeit auch durch medizinisches Assistenzpersonal, eine sehr gute Reproduzierbarkeit bei geringer Untersucherabhängigkeit und die sehr ausführliche Studienlage. Seine Limitationen findet FibroScan bei Adipositas, engen

Interkostalräumen und Aszites. Weitere Nachteile sind die fehlende Visualisierung des untersuchten Gewebeareales (Frulio und Trillaud, 2013) und die Notwendigkeit der Anschaffung eines Extragerätes.



**Abbildung 7:** Visualisierung der FibroScan- Technik (links) und FibroScan – Gerät mit Untersuchungssonde (rechts) (Frulio und Trillaud, 2013)

### 1.3.3 Acoustic Radiation Force Impulse Elastography<sup>1</sup> (ARFI)

Die Technik der Acoustic- Radiation- Force- Impulse- Elastographie wurde erstmalig im Jahr 2001 durch eine Forschergruppe um Kathryn Nightingale und Mark Palmeri der Duke- Universität in den USA beschrieben (Nightingale et al., 2001).

Das ARFI- Verfahren bedient sich herkömmlicher Ultraschalltechnik, um fokussierte, akustische Stoßwellen in das Gewebe abzugeben und die dynamische Gewebeantwort anschließend zu quantifizieren. Eine typische Messsequenz besteht immer aus einem Wechsel von sogenannten „tracking beams<sup>2</sup>“ und „pushing beams<sup>3</sup>“. Bei „tracking beams“ handelt es sich um konventionelle Ultraschallwellen wie sie auch in der B-Bild-Sonographie verwendet werden. „Pushing beams“ weisen neben einer deutlich höheren Intensität typische, in unten stehender Tabelle aufgeführte, Eigenschaften auf. Sie sind vergleichbar mit den im Power- Doppler verwendeten Schallwellen, halten jedoch um ein Vielfaches länger an (Nightingale 2011).

<sup>1</sup> Nach Kenntnisstand der Verfasserin existiert kein etablierter deutscher Begriff für die ARFI-Technik. Als Übersetzung ist z.B. „Akustische- Stoßwellen- Impuls- Elastographie“ möglich.

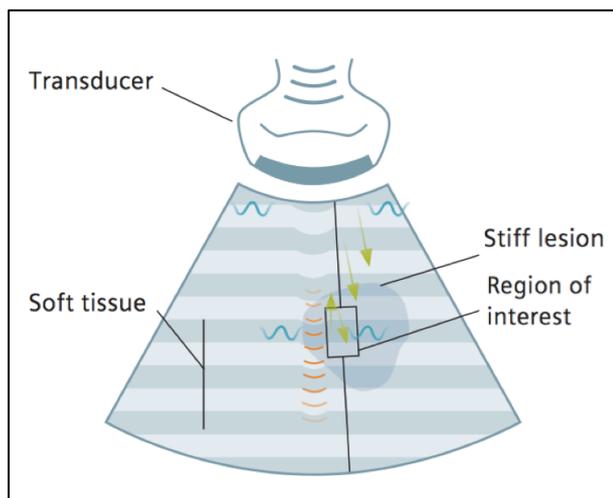
<sup>2</sup> Wörtliche Übersetzung: „Verfolgerstrahl“

<sup>3</sup> Wörtliche Übersetzung: „Stoßstrahl“

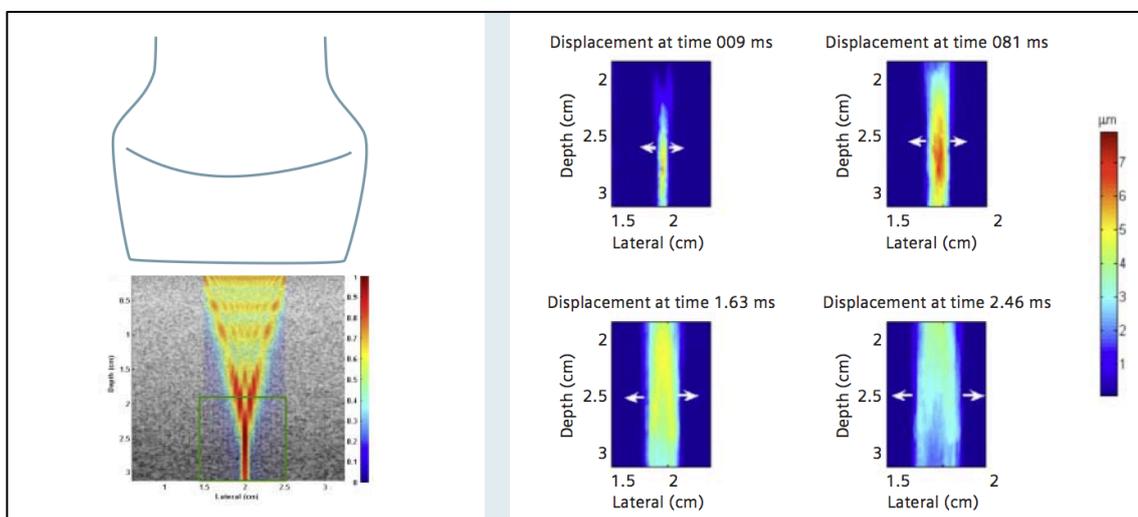
**Tabelle 2: Eigenschaften der „pushing beams“ für unterschiedliche klinische Anwendungen. Modifiziert nach (Nightingale, 2011)**

<b>Frequenz</b>	2- 7 MHz
<b>maximale Intensität</b>	1400 W/cm <sup>2</sup>
<b>Pulsdauer</b>	0,1- 0,5 ms
<b>Temperaturanstieg</b>	0,02- 0,2 °C
<b>maximale Auslenkung</b>	10- 20 μm

Bei der ARFI-Methode wird zunächst im B-Bild eine rechteckige „Region of Interest“ (ROI) festgelegt, in der die Messung durchgeführt wird (Frulio und Trillaud, 2013). Nutzt man das Siemens- System betragen die Maße der ROI bei Verwendung des 4 MHz- Schallkopfes 5 x 10 mm mit einer maximalen Eindringtiefe von 8 cm. Bei Verwendung des 9 MHz- Schallkopfes misst die Region 5 x 4 mm mit einer maximalen Tiefe von 5 cm (Hanquinet et al., 2013a). Anschließend werden in einem ersten Schritt „tracking beams“ in den Bereich der ROI ausgesendet, um physiologische Bewegungen zu erfassen (Nightingale, 2011). Im nächsten Schritt wird der „pushing beam“ in den Bereich der ROI abgegeben, welcher aufgrund seiner hohen Intensität zu einer geringen Gewebeverformung und zur Entstehung von Scherwellen führt (Gennisson et al., 2013). Diese Scherwellen breiten sich senkrecht zur Ausbreitungsrichtung des „pushing beam“ mit einer Geschwindigkeit von etwa 1- 10 m/s aus (Benson, 2012). Im letzten Schritt werden die entstandenen Scherwellen durch ein erneutes Aussenden von „tracking beams“ (üblicherweise in einem Zeitraum von 3-5 Millisekunden mit einer Pulswiederholungsfrequenz zwischen 5- 10 KHz) erfasst (Nightingale, 2011). Bei Verwendung des 4 MHz- Schallkopfes weisen die „pushing beams“ typischerweise eine Frequenz von 2,67 MHz, die „tracking beams“ eine Frequenz von 3,08 MHz auf (Friedrich-Rust et al., 2012). Dieser Vorgang wird für jede Zeile der ROI wiederholt (Benson, 2012).



**Abbildung 8:** Schematische Darstellung der ARFI-Messung (Benson, 2012).



**Abbildung 9:** Farbkodierte Visualisierung des „pushing beams“ (links) und der Gewebeerformung (rechts) nach Abgabe des „pushing beams“ zu verschiedenen Zeitpunkten (Benson, 2012)

Zur Quantifizierung der Scherwellengeschwindigkeit wurden mehrere Lösungen erarbeitet. In früheren ARFI-Anwendungen wurde die Geschwindigkeit unter Zuhilfenahme der Helmholtz- Gleichung berechnet. Dieses Verfahren erwies sich als störanfällig und wurde verworfen (Nightingale, 2011). Derzeit bedient man sich der sogenannten „time of flight“ – Methode, welche die Scherwellengeschwindigkeit unter Berücksichtigung der Ankunft der Wellenfront an mehreren Orten in Korrelation mit der vergangenen Zeit schätzt (Wang et al., 2010).

Als erster Hersteller hat Siemens die ARFI-Technik im Jahr 2008 in die Acuson S2000-Ultraschallgeräte unter den Handelsnamen „Virtual Touch Imaging“ und „Virtual Touch Quantification“ implementiert (Siemens, 2008). „Virtual Touch Imaging“ bezeichnet dabei die qualitative Darstellung der ARFI- Ergebnisse. Der Untersucher erhält ein in

Graustufen oder in Farben kodiertes „Virtual Touch Image“ ähnlich dem Elastogramm der quasi-statischen Elastographie.

Der „Virtual Touch Quantification“- Modul errechnet, als quantitative Auswertung, die Scherwellengeschwindigkeit wie oben beschrieben. Man erhält ein B-Bild mit der eingezeichneten ROI und die Geschwindigkeit der Scherwellen in m/s.



**Abbildung 10:** Bildbeispiele zur Virtual- Touch- Technik von Siemens (Siemens, 2013).

Die ARFI- Technik wurde auch in das Nachfolgegerät des Acuson S2000, das Acuson S3000 implementiert und ist für die 4- und 6 MHz- Konvexschallköpfe sowie für den 9 MHz- Linearschallkopf verfügbar.

Im Vergleich zur FibroScan- Technik ist einer der Hauptvorteile des ARFI- Verfahrens die visuelle Kontrolle durch das B-Bild während der Messung. Nur dadurch können beispielsweise Gefäßstrukturen gemieden werden und fokale Läsionen gezielt untersucht werden. Durch die Integration in ein diagnostisches Ultraschallgerät, können die ARFI-Messungen während einer Untersuchung gemeinsam mit der „herkömmlichen“ Sonographie durchgeführt werden. Nachteilig sind in erster Line die festgesetzte, nicht größenveränderliche ROI und die Ausgabe der Scherwellengeschwindigkeit als Mittelwert der in der ROI erfassten Geschwindigkeiten ohne die Angabe einer Standardabweichung (Fruilio und Trillaud, 2013).

#### 1.4 Derzeitige Datenlage zur ARFI- Elastographie der Leber im Kindes – und Jugendalter

Unter den bis heute weit über hundert veröffentlichten Publikationen zur ARFI-Elastographie der Leber beschäftigt sich nur ein geringer Anteil mit der Anwendung des Verfahrens im Kindes- und Jugendalter.

Darunter befassen sich drei Studien mit der Vergleichswerterstellung für die ARFI – Messungen bei gesunden Kindern und Jugendlichen. So ermittelten Lee et al. in einer Kohorte von 202 Probanden und einem Altersdurchschnitt von 8,1 Jahren eine mittlere Schallwellen-Ausbreitungsgeschwindigkeit von 1,12 m/s im rechten Leberlappen (Lee et al., 2013).

Die Gießener Forschergruppe um J. Eiler untersuchte ein Kollektiv von 132 lebergesunden Patienten und fand eine mittlere Geschwindigkeit von 1,16 m/s (SD 0,14 m/s), wobei die Messwerte im linken Leberlappen signifikant höher waren als im rechten Leberlappen. Alter und Eindringtiefe hatten keinen Einfluss auf die Ergebnisse, jedoch wiesen Mädchen signifikant niedrigere Messwerte als Jungen auf ( $p= 0,025$ ). Ein Einfluss verschiedener Untersucher zeigt sich nicht (Eiler et al., 2012).

Eine weitere Studie aus Heidelberg untersuchte 103 gesunde Kinder im Alter zwischen 2 Wochen und 17 Jahren und fand eine mittlere Geschwindigkeit von 1,12 m/s (Spannweite: 0,73 – 1,43 m/s) im rechten Leberlappen. Hierbei fand sich kein Einfluss von Geschlecht, Probandenalter oder Eindringtiefe. Die Messungen wurden mit dem 4 MHz- sowie mit dem 9 MHz- Schallkopf durchgeführt, wobei die Ergebnisse keinen signifikanten Unterschied zwischen den Schallköpfen aufwiesen (Hanquinet et al., 2013a). Demgegenüber steht eine erst kürzlich publizierte spanische Arbeit in der an 60 gesunden Kindern Unterschiede zwischen den Schallköpfen gezeigt werden konnten. Dabei lagen die durchschnittlichen ARFI- Geschwindigkeiten im rechten Leberlappen unter Verwendung des 4 MHz- Konvexschallkopfes bei 1,19 m/s, bei Verwendung des 9 MHz- Linearschallkopfes ergab sich eine durchschnittliche Geschwindigkeit von 1,15 m/s (Fontanilla et al., 2014).

In der Literaturrecherche finden sich bislang drei Studien, welche die ARFI- Technik bei Kindern mit Leberfibrose untersuchen. Noruegas et. al. untersuchten 39 Kinder und Jugendliche mit chronischen Lebererkrankungen und korrelierten die ARFI- Werte mit histopathologischen Fibrorestadien. Für das Fibrorestadium F0 ergab sich eine mittlere Geschwindigkeit von 1,19 m/s, für Stadium F1 1,48 m/s, für F2 1,66 m/s und für Stadium F4 2,93 m/s. Aus diesen Ergebnissen leiteten die Autoren unten aufgeführte cut- off- Werte für die Fibrorestadien ab (Noruegas et al., 2012):

**Tabelle 3: ARFI- Cut- off- Werte für Fibrosestadien nach Batts und Ludwig (Noruegas et al., 2012)**

<b>Fibrosestadium</b>	<b>≥ F1</b>	<b>≤ F2</b>	<b>F4</b>
<b>Cut- off (m/s)</b>	1,31	1,39	2,24
<b>Sensitivität (%)</b>	78,9	87,5	100
<b>Spezifität (%)</b>	76,9	75	96,7

Hanquinet et. al. korrelierten in einem Patientenkollektiv von ebenfalls 39 Patienten die ARFI- Werte mit den METAVIR- und SSS- Scores. In den METAVIR- Stadien F3 und F4 waren die ARFI- Werte deutlich, im Stadium F2 leicht erhöht. Eine Differenzierung zwischen den Stadien F0 und F1 war anhand der ARFI- Werte nicht sicher möglich. Als cut- off- Wert für eine vorliegende Fibrose definierten die Autoren eine Geschwindigkeit von 1,34 m/s (Hanquinet et al., 2013b).

In zwei bislang veröffentlichten Studien zur Evaluation der ARFI-Elastographie bei Cystischer- Fibrose- assoziierten Lebererkrankungen im Kindesalter konnte durch Behrens und Monti belegt werden, dass mittels ARFI frühe Leberveränderungen bei noch normalem B-Bild erkannt werden können. Beide Autoren sehen in der ARFI-Elastographie eine wertvolle Ergänzung zur konventionellen Sonographie im Rahmen von Routine-Kontrolluntersuchungen bei Patienten mit Cystischer Fibrose (Behrens et al., 2013; Monti et al., 2012).

## 2 Zielstellung

Wie im vorangegangenen Kapitel dargestellt wurde, schafft die ARFI- Technik eine neue, ergänzende Dimension zur konventionellen B- Bild- Sonographie und erlaubt es, Aussagen zur mechanischen Gewebebeschaffenheit zu treffen. Zur Anwendung des ARFI- Verfahrens bietet sich die Leber, neben verschiedenen weiteren Organen (wie z.B. Mamma und Prostata), in besonderem Maße an: So ist die Sonographie eine etabliertes Verfahren in der Diagnostik von Leberpathologien. Diese gehen zu einem großen Teil mit Veränderungen der Gewebeelastizität einher, welche mittels ARFI erfasst werden können. Auch im Kindes- und Jugendalter deckt die Sonographie als besonders schonendes Verfahren den überwiegenden Anteil der Leberbildung ab. Ziel dieser Studie war es, Vergleichswerte für das Kindes- und Jugendalter bei einem lebergesunden Normalkollektiv zu erheben und einen standardisierten Untersuchungsablauf für die ARFI- Technik zu etablieren.

*Es wurden folgende Fragestellungen untersucht:*

- Wie hoch sind die ARFI- Messwerte bei einem lebergesunden Kind / Jugendlichen?
- Haben Geschlecht, Alter, Gewicht, Körpergröße oder BMI Einfluss auf die Messergebnisse?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Portalvenenfluss und ARFI- Messwerten?
- In welchem Leberareal und mit welcher Schallkopfausrichtung sind die Messungen am verlässlichsten?
- Wie hoch ist die Untersucherabhängigkeit des Verfahrens einzuschätzen?

Die erhobenen Vergleichswerte sowie die resultierenden Empfehlungen zur Untersuchungsdurchführung sollen helfen, die ARFI- Technik zu einem zusätzlichen Baustein in der Charakterisierung und Verlaufsbeurteilung von Leberpathologien im Kindes- und Jugendalter weiter zu entwickeln.

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

---

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Probandenrekrutierung**

Zur Erstellung der ARFI- Vergleichswerte wurden im Zeitraum von Oktober 2009 bis Oktober 2013 lebergesunde Jungen und Mädchen aus dem ambulanten und stationären Patientengut der allgemein- pädiatrischen Station sowie der kinderchirurgischen Station des Universitätsklinikums Halle (Saale) rekrutiert. Dabei durfte klinisch und anamnestisch kein Anhalt für eine Lebererkrankung bestehen. Gezielt ausgeschlossen wurden Patienten mit Infektionen und Stoffwechselerkrankungen, darüberhinaus auch Patienten nach erlittenem stumpfen Bauchtrauma.

Als Mindestalter wurde ein Alter von 5 Jahren festgelegt, da Kinder erfahrungsgemäß erst ab diesem Alter in der Lage sind, die für die Messung notwendigen Atemkommandos zuverlässig zu befolgen. Als Höchstalter wurden 18 Jahre festgelegt. Die Probanden und deren Erziehungsberechtigte wurden in einem persönlichen Gespräch durch die Untersucher unter Zuhilfenahme von standardisierten, altersgruppengestaffelten Patienteninformationen über Ablauf, Zweck, freiwillige Teilnahme und Risikofreiheit der Messungen aufgeklärt. Das schriftliche Einverständnis wurde auf standardisierten Einverständnisbögen dokumentiert. Sowohl Informations- als auch Einverständnisbögen wurden durch die Ethikkommission geprüft und anerkannt.

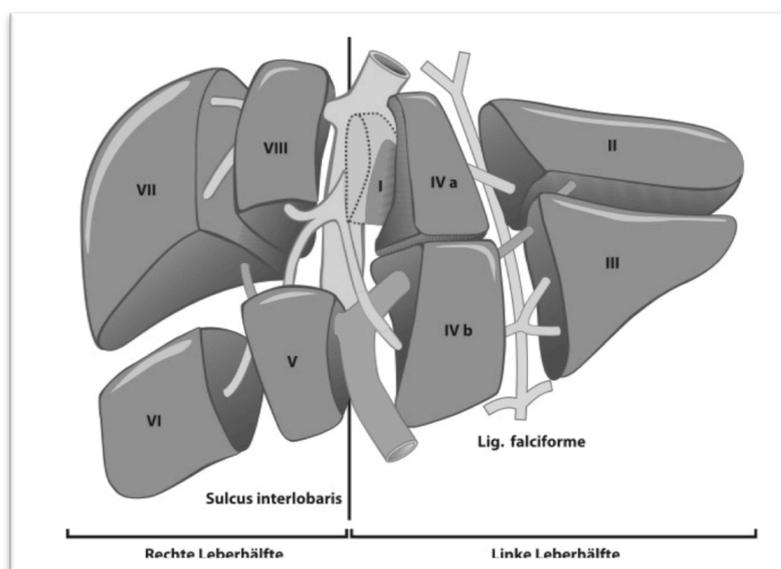
#### **3.2 Gerätespezifika**

Die Messungen erfolgten an einem Siemens Acuson S2000 in der kinderradiologischen Abteilung der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter Verwendung des 4C1- Konvex- Abdomenschallkopfes (Frequenzbereich 1 – 4,5 MHz). Im September 2013 erfolgte ein Geräteupdate auf das Siemens Acuson S3000 unter dem der 4C1- Schallkopf unverändert weiter betrieben werden konnte.

### 3.3 Durchführung der ARFI-Messungen

Um die Leber möglichst vollständig zu untersuchen wurden bei jedem Probanden die ARFI – Messwerte an insgesamt drei Messorten verteilt über den rechten und linken Leberlappen bestimmt:

- durch den Interkostalraum in der vorderen Axillarlinie rechts im Bereich der Segmente VI und VII
- von ventral in der Medioclavicularlinie entsprechend im Bereich der Segmente IV, V und VIII
- im Epigastrium kaudal des Xiphoids im Bereich der Segmente II und III



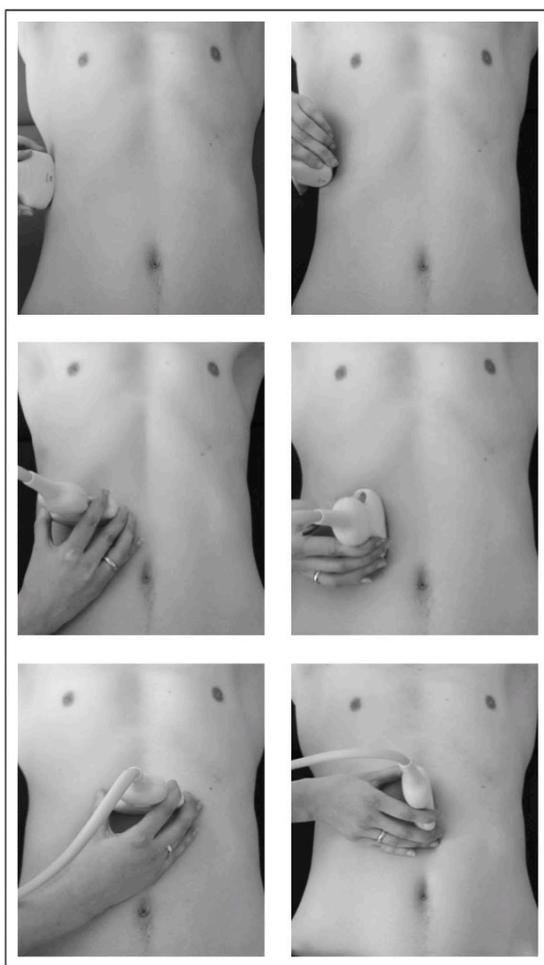
**Abbildung 11:** Segmentanatomie der Leber nach Couinaud (Siewert, 2012).

Die Messungen wurden an jedem Messpunkt sowohl in longitudinaler als auch in transversaler Schallkopfausrichtung jeweils doppelt durchgeführt, wobei der Schallkopf nur leicht aufgesetzt wurde, um eine zu starke Gewebekompression zu vermeiden. Die ROI wurde in ein homogenes Leberareal platziert. Größere Gefäßstrukturen wurden gemieden. Die Messung erfolgte unter Atemanhalten in milder Inspiration. Im Falle von fehlgeschlagenen Messungen z.B. aufgrund von zu starker Bewegungsunruhe, welche durch einen ausgegebenen Messwert von „X.XX m/s“ angezeigt wird, wurde die Messung wiederholt.

Sowohl die ARFI-Geschwindigkeit als auch der ausgegebene Abstand zwischen Schallkopf und ROI wurden dokumentiert. Die Ultraschallbilder wurden im zentralen Bildarchiv des Universitätsklinikums (PACS) archiviert.

Neben den ARFI- Messwerten erfolgte bei allen Probanden die duplexsonographische Bestimmung des portalvenösen Blutflusses, welcher als hämodynamischer Parameter weitere Rückschlüsse auf die Beschaffenheit des Lebergewebes erlaubt. Hierbei wurde der Schallkopf in longitudinaler Ausrichtung in der Linea axillaris anterior aufgesetzt, die Portalvene im Bereich des Hauptstammes B- Bild- sonographisch aufgesucht und unter Atemstillstand die Flusskurve abgeleitet. Als auswertungsrelevanter Parameter wurde die maximale Flussgeschwindigkeit dokumentiert.

Unten stehende Abbildungen zeigen zusammenfassend den Untersuchungsablauf. Anschließend sind beispielhafte Untersuchungsbilder abgebildet.



**Abbildung 12:** Standardisierter Untersuchungsablauf mit Messungen in der vorderen Axillarlinie (oben), in der Medioclavicularlinie (mitte) und im Epigastrium (unten) jeweils in transversaler und longitudinaler Schallkopforientierung

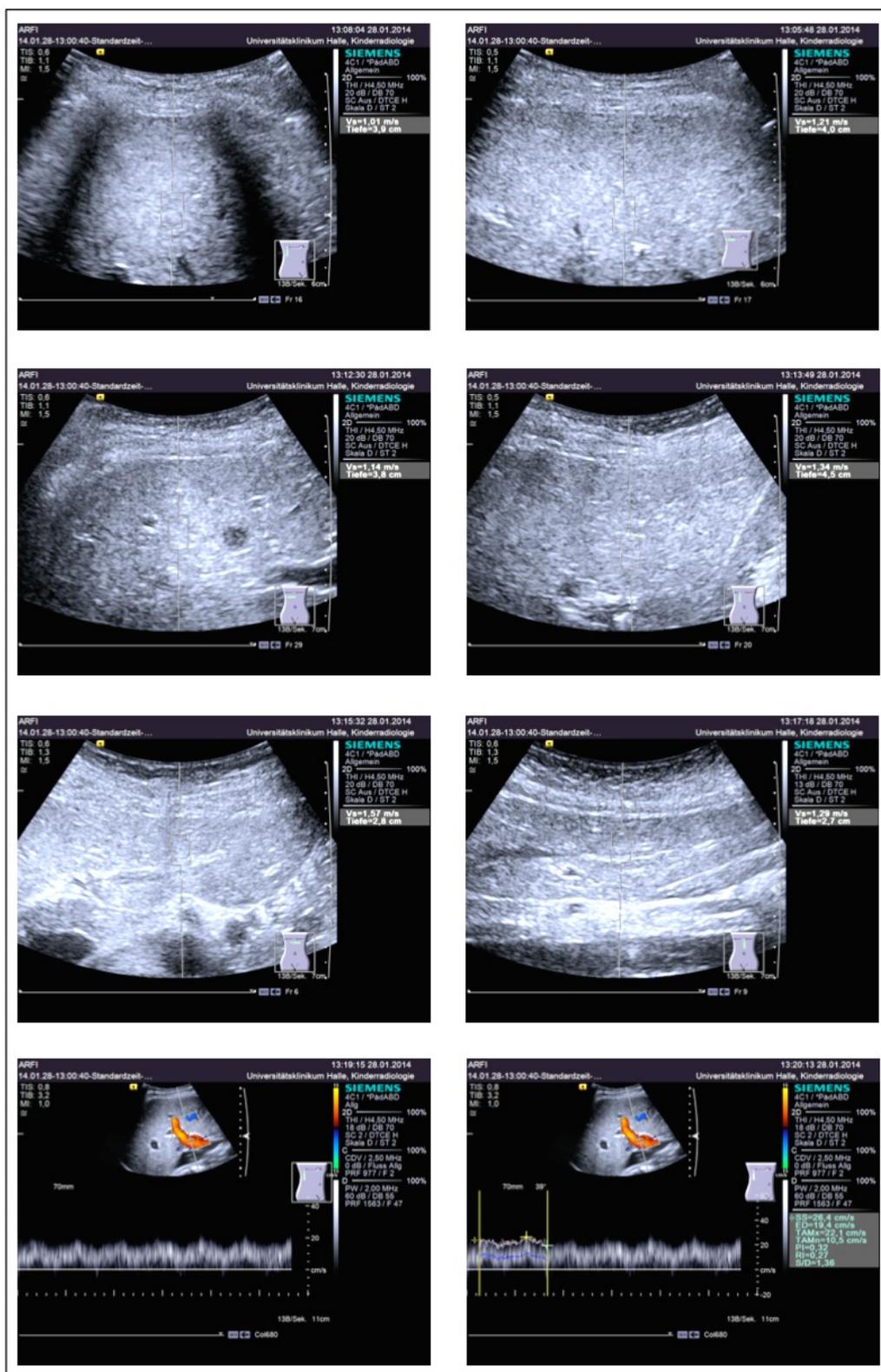


Abbildung 13: Exemplarische Untersuchungsbilder

### 3.4 Untersucher

Die ARFI- Messungen wurden von vier Untersuchern durchgeführt:

- Untersucher A: Kinderradiologischer Oberarzt mit langjähriger Erfahrung in der Sonographie
- Untersucher B: Fortgeschrittene Medizinstudentin nach Einarbeitung in die Sonographie, unter laufender Studie Beginn der Assistenzarztzeit in der Klinik für Diagnostische Radiologie
- Untersucher C: Fortgeschrittener Medizinstudent nach Einarbeitung in die Sonographie
- Untersucher D: Fortgeschrittener Medizinstudent nach Einarbeitung in die Sonographie

Die rekrutierten Probanden wurden nur von jeweils einem Untersucher sonographiert.

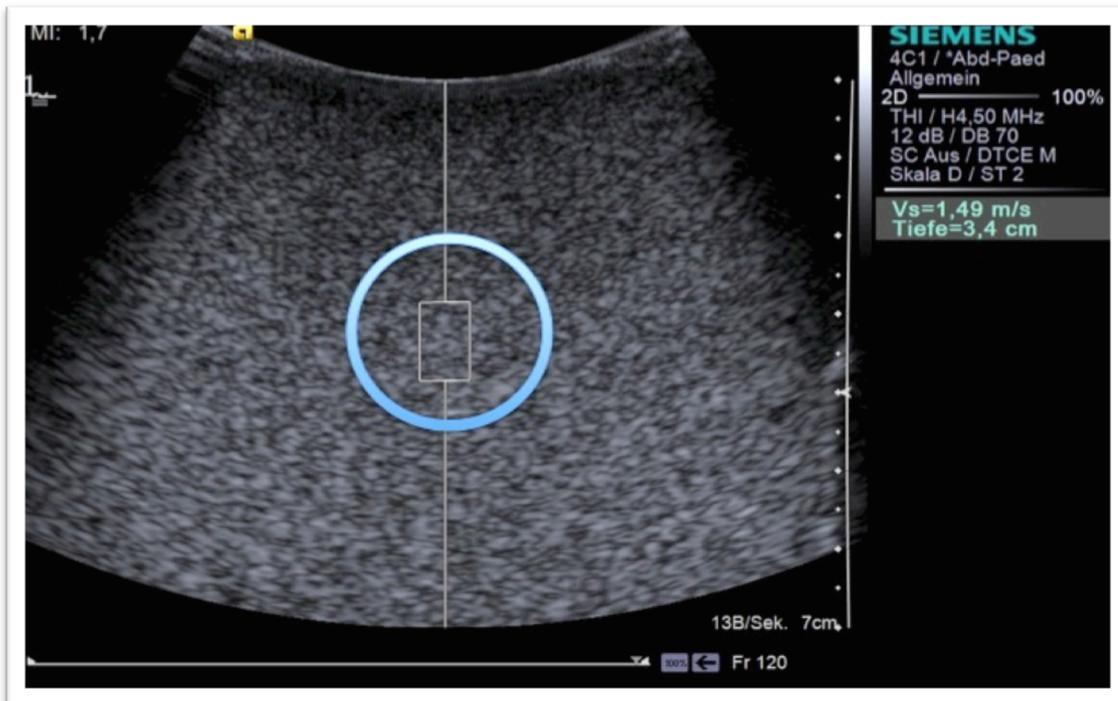
### 3.5 ARFI- Messungen am Phantom

Zur Evaluierung der Untersucherabhängigkeit der ARFI- Methode erfolgten Messungen an einem ARFI- Phantom der Firma CIRS (Modellbezeichnung: Elasticity QA Phantom – Spherical, Model 049).

Innerhalb dieses Phantoms sind insgesamt acht runde Testkörper in eine Trägersubstanz eingebettet. Alle Testkörper bestehen aus homogenem Material mit einer definierten Elastizität. Die Messungen erfolgten in den vier größeren Testkörpern mit einem Volumen von je 4,2ml. Jeder Testkörper und die umgebenden homogene Trägersubstanz wurden durch jeden Untersucher 20mal gemessen. Die Messungen am Phantom wurden durch acht in der Sonographie erfahrene Untersucher durchgeführt.



**Abbildung 14:** Elasticity- QA- Phantom mit sphärischen Testkörpern wie auf der Rückseite abgebildet. Der Schallkopf wird nach Ankopplung mit herkömmlichem Ultraschallgel aufgesetzt, die Testkörper werden B- Bild- sonographisch aufgesucht.



**Abbildung 15:** ARFI- Messung am Phantom.

Der in die Trägersubstanz eingelassene Testkörper wurde aufgesucht (zur besseren Visualisierung hier mit einem blauen Ring markiert) und die ARFI- ROI wurde in die Region platziert. Auf der rechten Bildseite sind die Scherwellengeschwindigkeit und die Messtiefe der ROI abzulesen.

### 3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel für Mac 2011 (Version 14.0.0) und mit SPSS (SPSS Statistics Version 20 for Mac).

Zur deskriptiven statistischen Auswertung wurden Mittelwerte, Standardfehler der Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Perzentilen und Modalwerte bestimmt. Die graphische Darstellung erfolgte in Histogrammen, Box- Plots und Streudiagrammen.

Konfidenzintervalle dienen als Maß der Präzision unserer Schätzungen. Auf eine Angabe von Signifikanzniveaus wurde bewusst verzichtet, da diese kein formaler Bestandteil statistischer Zusammenhänge sind und häufig zu Fehldeutungen führen (Goodman, 2008; McCormack et al., 2013; Stang und Poole, 2013).

Anhand der aus den Phantommessungen gewonnenen Daten wurden die gemittelten ARFI- Geschwindigkeiten für die einzelnen Untersucher und Testkörper sowie die resultierenden Varianzen als Maß für die Untersucherabhängigkeit berechnet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Das Probandenkollektiv

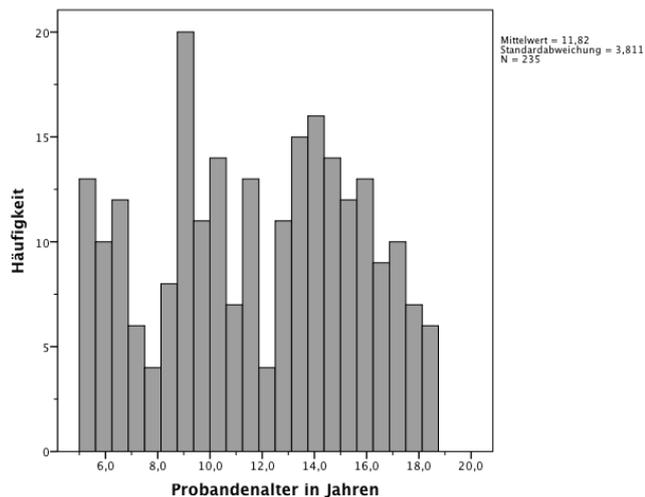
Insgesamt wurden 235 Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 18 Jahren untersucht, darunter 136 Jungen (58%) und 99 Mädchen (42%). Das durchschnittliche Alter betrug 11,8 Jahre. Das Körpergewicht lag durchschnittlich bei 45kg, die gemittelte Körpergröße lag bei 150cm.

Tabelle Nr. 4 gibt eine Übersicht über die Probandencharakteristika, aufgeschlüsselt für Jungen und Mädchen.

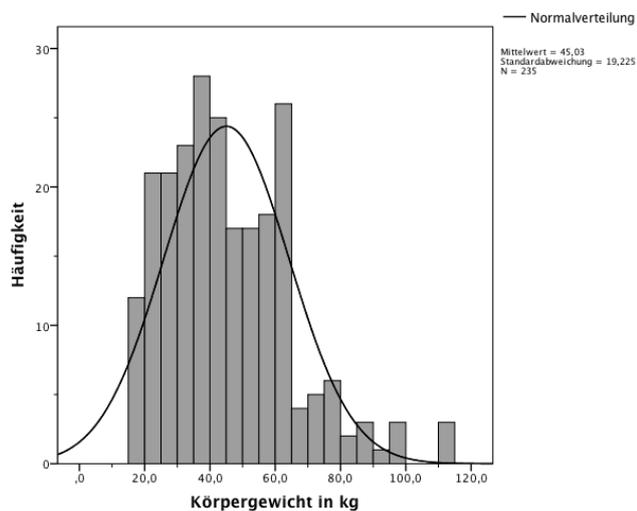
Anschließend sind die Häufigkeitsverteilungen der Parameter Probandenalter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI in Histogrammen graphisch dargestellt, wobei ersichtlich wird, dass die Parameter Körpergewicht und Körpergröße (und resultierend auch der BMI) näherungsweise normal verteilt sind.

**Tabelle 4: Charakteristika des Probandenkollektivs**

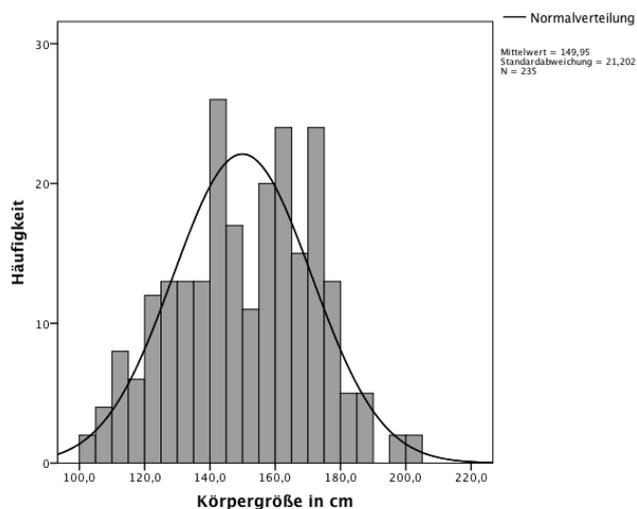
Probanden (n= 235)		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Alter in Jahren	männlich	11,5	11,5	5,0	18,7
	weiblich	12,3	13,1	5,1	18,3
	Gesamt	11,8	11,8	5,0	18,7
Körpergewicht in kg	männlich	44,2	41,0	15,0	110,0
	weiblich	46,2	42,0	17,6	113,0
	Gesamt	45,0	42,0	15,0	113,0
Körpergröße in cm	männlich	149,7	148,5	103,0	203,0
	weiblich	150,3	154,0	106,0	177,0
	Gesamt	150,0	150,0	103,0	203,0
BMI	männlich	18,5	17,9	7,0	32,5
	weiblich	19,6	18,6	12,2	37,8
	Gesamt	19,0	18,1	7,0	37,8



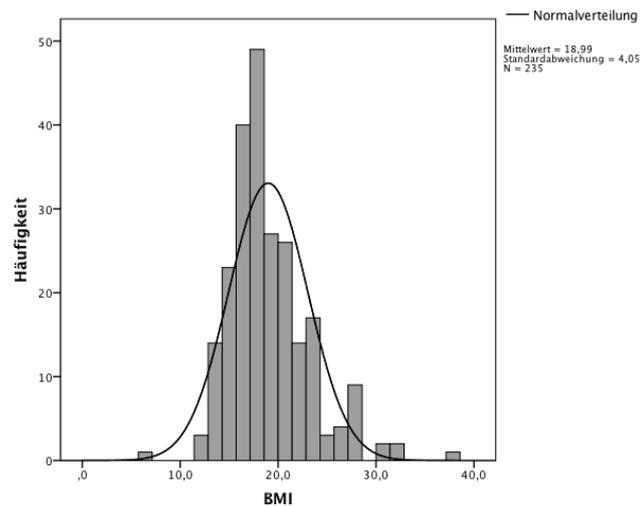
**Abbildung 16:** Häufigkeitsverteilung des Probandenalters



**Abbildung 17:** Häufigkeitsverteilung des Probandenkörpergewichtes



**Abbildung 18:** Häufigkeitsverteilung der Probandenkörpergröße



**Abbildung 19:** Häufigkeitsverteilung des Probanden - BMI

#### 4.2 Analyse der ARFI- Messwerte

Die ARFI-Messwerte wurden in jeder der drei Messpositionen und in beiden Schallkopfausrichtungen jeweils doppelt bestimmt. Aus beiden Messungen wurde der Mittelwert bestimmt, welcher zur statistischen Auswertung herangezogen wurde.

**Tabelle 5: Deskriptive Statistik der ARFI-Messungen (in m/s)**

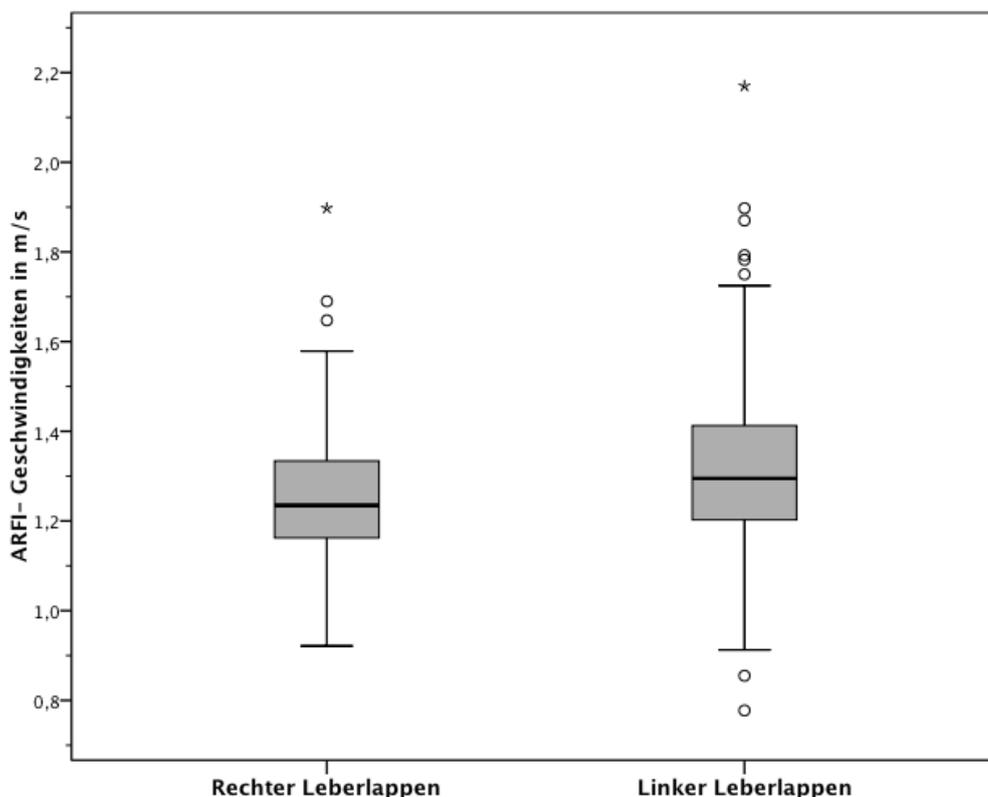
	ARFI	ARFI rechter LL	ARFI linker LL	AXL L	AXL T	MCL L	MCL T	LL L	LL T
Anzahl	235	235	235	235	235	235	235	235	235
Mittelwert	1,27	1,25	1,31	1,28	1,21	1,28	1,23	1,28	1,34
SA	,1292	,1366	,1907	,1978	,1692	,2077	,1831	,2200	,2302
SF	,0084	,0089	,0125	,0129	,0110	,0135	,0119	,0144	,0151
Median	1,27	1,24	1,30	1,26	1,21	1,25	1,21	1,29	1,33
Modalwert	1,17	1,30	1,36	1,17	1,26	1,13	1,05	1,29	1,24
P 25	1,17	1,16	1,20	1,16	1,12	1,14	1,11	1,14	1,18
P 75	1,35	1,34	1,41	1,38	1,29	1,41	1,35	1,41	1,49
Minimum	,98	,92	,78	,89	,73	,83	,84	,74	,75
Maximum	1,84	1,90	2,17	2,36	2,14	2,10	2,10	2,20	2,36

Gemittelt über alle Messpunkte ergaben sich durchschnittliche ARFI-Geschwindigkeiten von 1,27 m/s (SA 0,1292), wobei die Geschwindigkeiten im rechten Leberlappen niedriger als im linken Leberlappen ausfielen (Mittelwert von 1,25 m/s rechts, 95% CI 1,23 – 1,27 m/s vs. 1,31 m/s links, 95% CI 1,29- 1,34 m/s).

Gemittelt ergaben sich die niedrigsten ARFI-Werte mit 1,21 m/s (Median 1,21 m/s) in der vorderen Axillarlinie in transversaler Schallkopfausrichtung. Messungen im linken Leberlappen ergaben die höchsten ARFI- Werte mit gemittelten 1,28 m/s (Median 1,29 m/s) in longitudinaler Schallkopfausrichtung sowie 1,34 m/s (Median 1,33 m/s) in transversaler Schallkopfausrichtung.

Der Messpunkt mit der niedrigsten Standardabweichung von 0,17 (Standardfehler 0,010) lag in der vorderen Axillarlinie in transversaler Schallkopfausrichtung, gefolgt von Messungen in der Medioclavicularlinie in ebenfalls transversaler Schallkopfausrichtung (SA 0,18; SF 0,012).

Die größten Streuungen wiesen die Messungen im linken Leberlappen mit einer Standardabweichung von 0,23 in transversaler bzw. 0,22 in longitudinaler Schallkopforientierung auf.



**Abbildung 20:**

Box- Plot<sup>4</sup> zum Vergleich der ARFI- Geschwindigkeiten im rechten und linken Leberlappen

<sup>4</sup> Erläuterung zum Box- (Whiskers)- Plot:

Die Box umfasst den Bereich zwischen der 0,25- und 0,75- Quartile, wobei die horizontale Linie den Median markiert. Die Fehlerbalken (Whiskers) umspannen den 1,5fachen Interquartilsabstand. Außerhalb gelegene Punkte markieren Ausreißer.

#### 4.2.1 ARFI für Jungen und Mädchen

Die durchschnittlichen ARFI – Messwerte waren ausgenommen von Messungen in der vorderen Axillarinie in longitudinaler Schallkopforientierung bei den weiblichen Probanden niedriger als in der Kohorte der männlichen Probanden<sup>5</sup> (siehe Tabelle 13, Seite 57). Gemittelt über alle Messpunkte lagen die durchschnittlichen ARFI-Geschwindigkeiten in der Gruppe der Jungen bei 1,28 m/s (95% CI 1,26 – 1,30), in der der Mädchen bei 1,25 m/s (95% CI 1,23 – 1,28).

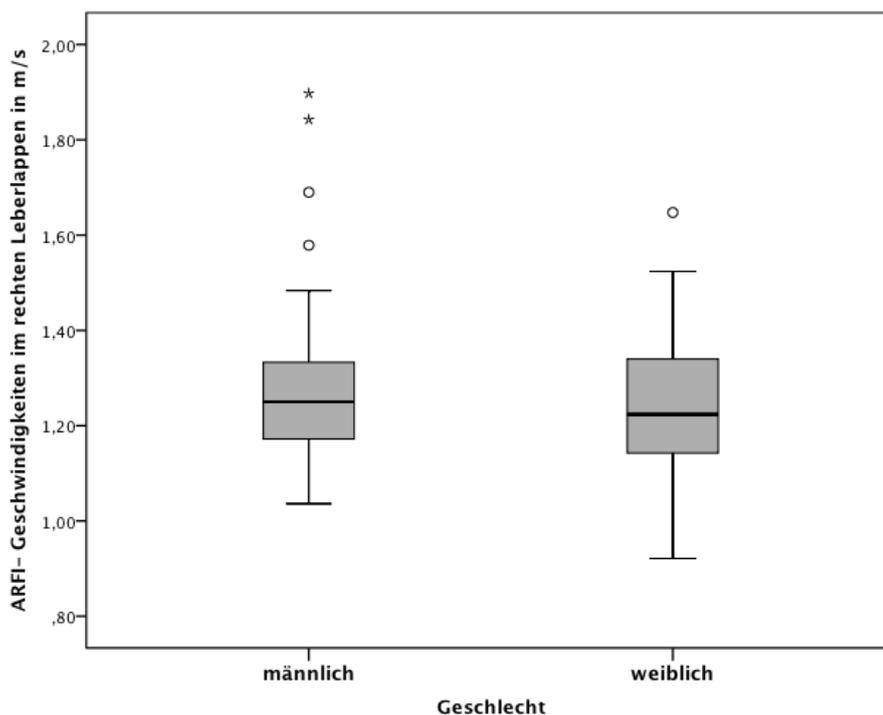
Am stärksten zeigten sich geschlechterspezifische Unterschiede bei Messungen in der vorderen Axillarinie in transversaler Orientierung (Mittelwerte von 1,23 m/s bei Jungen versus 1,17 m/s bei Mädchen, 95% CI der Mittelwertdifferenz 0,018 – 0,104), gefolgt von Messungen in transversaler Orientierung in der Medioclavicularlinie (Mittelwerte von 1,26 m/s bei Jungen versus 1,20 m/s bei Mädchen, 95% CI der Differenz 0,015 – 0,109).

Die Messergebnisse in der vorderen Axillarinie und in der Medioclavicularlinie jeweils in longitudinaler Schallkopfausrichtung sowie Messungen in transversaler Orientierung im Bereich des linken Leberlappens wiesen kaum Unterschiede zwischen den Geschlechtern auf.

**Tabelle 6: ARFI- Geschwindigkeiten (in m/s) in Abhängigkeit des Geschlechtes**

	Geschlecht	n	Mittelwert	95% CI	SF	SA	Median
ARFI ARFI	männlich	136	1,28	1,26- 1,30	,0113	,1317	1,27
	weiblich	99	1,25	1,13- 1,27	,0125	,1245	1,25
ARFI rechter LL	männlich	136	1,26	1,24- 1,28	,0120	,1398	1,25
	weiblich	99	1,23	1,20- 1,26	,0132	,1309	1,22
ARFI linker LL	männlich	136	1,32	1,29- 1,36	,0173	,2002	1,30
	weiblich	99	1,30	1,26- 1,33	,0178	,1769	1,29

<sup>5</sup> Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind in den Tabellen des Ergebnisteils nicht alle Messpunkte im Einzelnen aufgeführt. Siehe hierzu Tabellenanhang.



**Abbildung 21:**

Box- Plot der im rechten Leberlappen gemessenen ARFI- Geschwindigkeiten aufgeschlüsselt für Jungen und Mädchen

#### 4.2.2 ARFI in Abhängigkeit des Probandenalters

Um eine eventuelle Abhängigkeit der ARFI- Messwerte vom Probandenalter zu prüfen, wurden die Probanden 3 Altersgruppen zugeteilt: Probanden im Alter von 5-9, 10-14 und 15-18 Jahren. Die jeweiligen Gruppenstärken können unten stehender Tabelle entnommen werden, welche die gemittelten ARFI- Messwerte für die jeweiligen Altersgruppen aufführt.

Mit Ausnahme von Messungen in der vorderen Axillarlinie und in der Medioclavicularlinie jeweils in transversaler Orientierung zeigten sich mit zunehmendem Probandenalter tendenziell niedrigere gemittelte ARFI- Geschwindigkeiten (siehe Tabelle 14, Seite 58). Die durchschnittlichen ARFI- Werte in der Gruppe der 5- 9jährigen Probanden lag bei 1,29 m/s. In der Gruppe der 15- 18jährigen ergab sich ein Mittelwert von 1,22 m/s (95 % CI der Differenz: 0,025 – 0,113). Charakteristisch war, dass die Messergebnisse bei Messungen im linken Leberlappen größere Unterschiede zwischen den Altersklassen aufwiesen als die Messergebnisse im rechten Leberlappen (ARFI linker Leberlappen 5-9jährige: 1,36 m/s, 15-18jährige: 1,21 m/s, 95 % CI der Differenz: 0,089 – 0,217; ARFI rechter

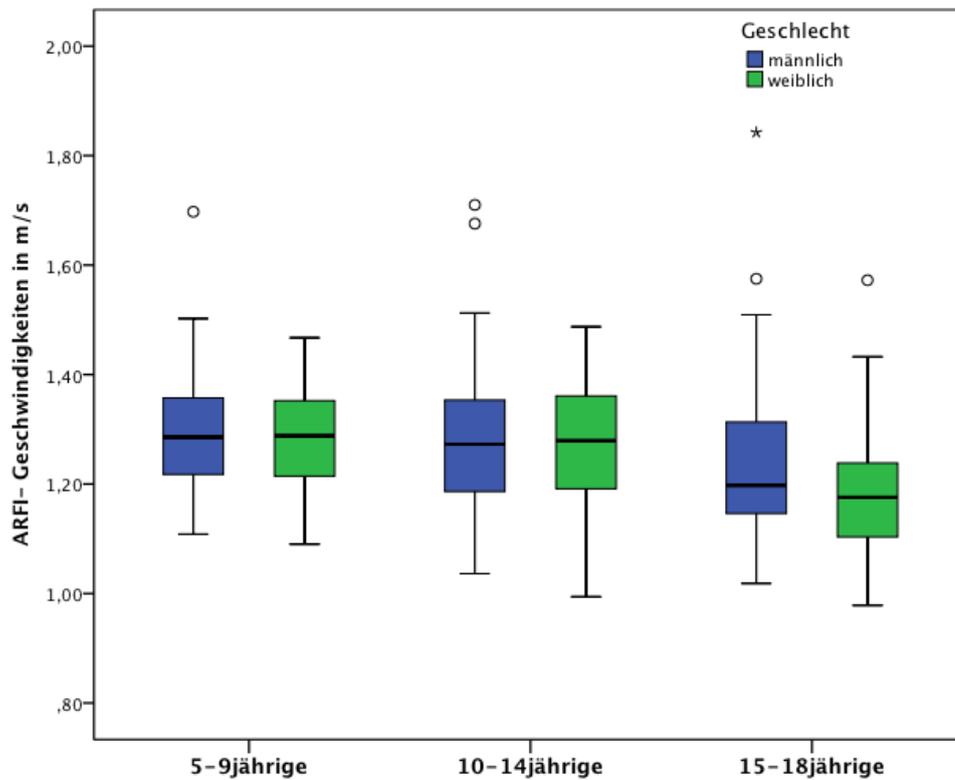
Leberlappen 5-9jährige: 1,26 m/s, 15-18jährige: 1,22 m/s, 95 % CI der Differenz: - 0,014 – 0,082).

Bei geschlechtergetrennter Analyse der ARFI- Werte in den einzelnen Altersklassen zeigte sich, dass im Alter von 5- 14 Jahren kaum Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden bestehen. Erst in der Altersklasse der 15-18jährigen Probanden differieren die gemittelten ARFI- Werte im rechten Leberlappen mit 1,27 m/s bei Jungen (95% CI 1,19- 1,34) und 1,18 m/s bei Mädchen (95% CI 1,12- 1,23) deutlich.

**Tabelle 7: ARFI- Geschwindigkeiten (in m/s) aufgeschlüsselt in 3 Altersklassen und unterteilt in Jungen und Mädchen**

	Geschlecht	Altersgruppen	n	Mittelwert	SF	SA	Median
ARFI	Gesamt	5-9jährige	84	1,29	,0119	,1087	1,29
		10-14jährige	94	1,28	,0125	,1211	1,28
		15-18jährige	57	1,22	,0207	,1563	1,18
	männlich	5-9jährige	53	1,30	,0155	,1130	1,29
		10-14jährige	55	1,29	,0169	,1251	1,27
		15-18jährige	28	1,25	,0325	,1720	1,20
	weiblich	5-9jährige	31	1,28	,0184	,1022	1,29
		10-14jährige	39	1,28	,0187	,1170	1,28
		15-18jährige	29	1,19	,0252	,1358	1,18
ARFI rechter LL	Gesamt	5-9jährige	84	1,26	,0114	,1041	1,26
		10-14jährige	94	1,26	,0133	,1292	1,26
		15-18jährige	57	1,22	,0240	,1815	1,18
	männlich	5-9jährige	53	1,26	,0144	,1049	1,27
		10-14jährige	55	1,26	,0176	,1306	1,26
		15-18jährige	28	1,27	,0389	,2059	1,21
	weiblich	5-9jährige	31	1,24	,0185	,1029	1,24
		10-14jährige	39	1,27	,0206	,1285	1,27
		15-18jährige	29	1,18	,0268	,1441	1,16
ARFI linker LL	Gesamt	5-9jährige	84	1,36	,0205	,1876	1,35
		10-14jährige	94	1,33	,0179	,1726	1,30
		15-18jährige	57	1,21	,0251	,1877	1,24
	männlich	5-9jährige	53	1,36	,0272	,1981	1,34
		10-14jährige	55	1,35	,0249	,1827	1,29
		15-18jährige	28	1,20	,0375	,1948	1,24
	weiblich	5-9jährige	31	1,36	,0308	,1713	1,36
		10-14jährige	39	1,30	,0249	,1557	1,33
		15-18jährige	29	1,22	,0341	,1838	1,23

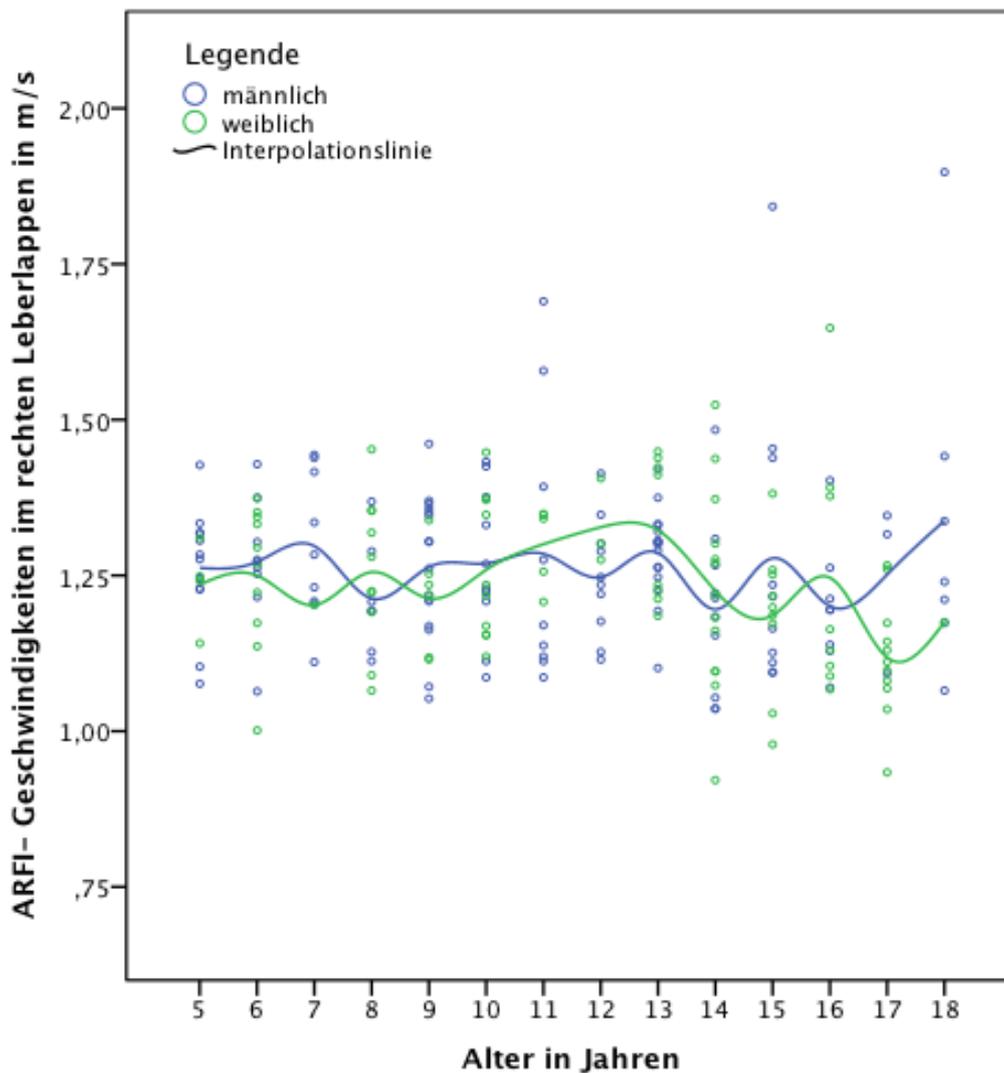
Unten stehende Box- Plots zeigen die über alle Messungen gemittelten ARFI- Werte für die einzelnen Altersklassen.



**Abbildung 22:**

Box- Plots der ARFI- Geschwindigkeiten in den Altersklassen getrennt für Jungen und Mädchen

Für den Zusammenhang zwischen Probandenalter und durchschnittlichen ARFI- Werten ergab sich ein Korrelationskoeffizient nach Spearman von -0,245 für alle Probanden, -0,196 für die Jungen und -0,332 für die Mädchen. Analysiert man lediglich die Messungen im rechten Leberlappen ergeben sich Koeffizienten von -0,269 für die Mädchen, -0,111 für Jungen sowie -0,181 für das Gesamtkollektiv.



**Abbildung 23:**

Gruppierendes Streudiagramm mit Interpolationslinien (Spline-Linien) der im rechten Leberlappen gemessenen ARFI-Geschwindigkeiten in Abhängigkeit des Probandenalters, farblich getrennt für Jungen und Mädchen.

### 4.2.3 ARFI in Abhängigkeit der Körpergröße

Anhand ihrer Körpergröße wurden die Probanden in drei Gruppen aufgeteilt: Die erste Gruppe schließt Probanden mit einer Körpergröße von 100 bis 130 cm ein, die zweite Probanden mit einer Körpergröße von 131-160 cm und die letzte Gruppe erfasst Probanden mit einer Körpergröße ab 161 cm.

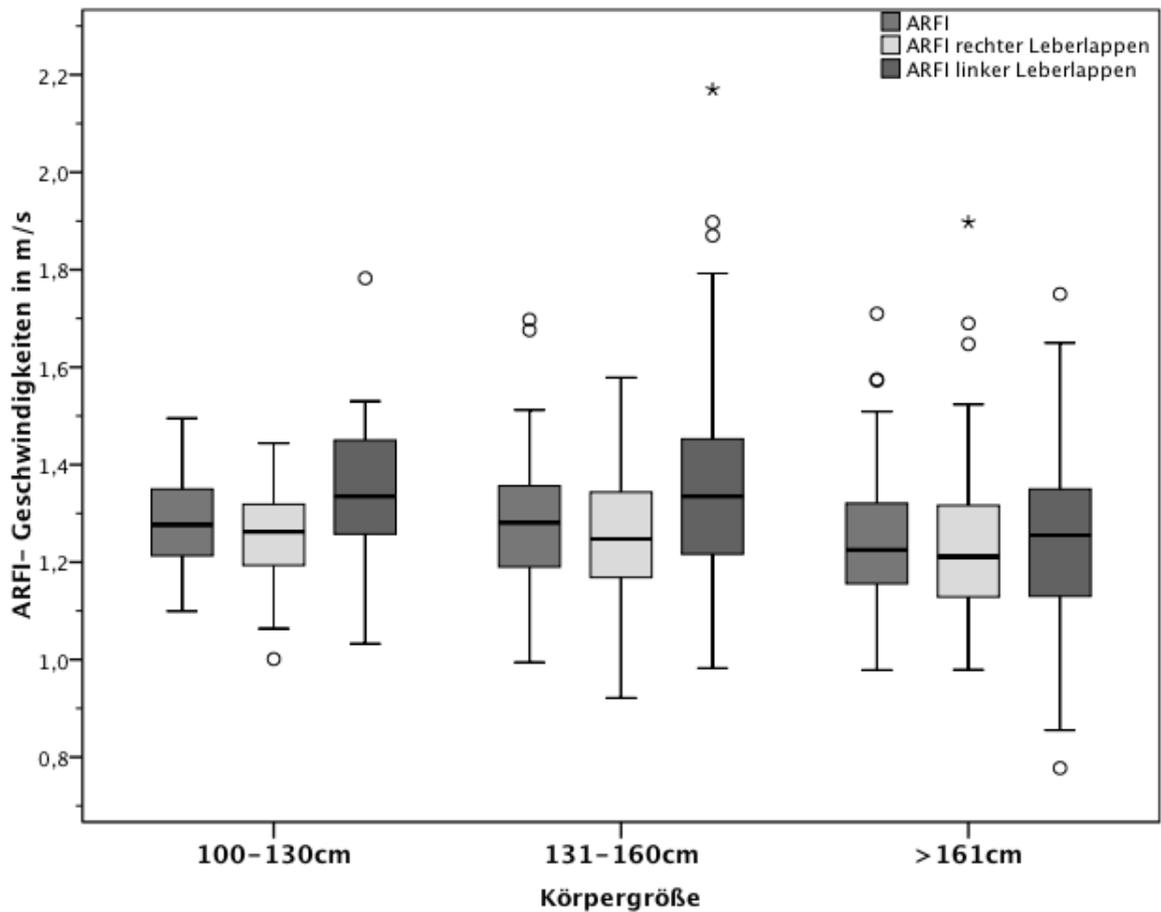
Unten stehende Tabelle gibt eine Übersicht der ARFI- Werte für die einzelnen Körpergrößengruppen gemittelt für alle Messungen sowie gemittelt für Messungen im rechten und im linken Leberlappen.

Die ARFI-Geschwindigkeiten der einzelnen Messungen im rechten Leberlappen zeigten nur geringe Schwankungen zwischen den Größengruppen. Deutlich stärker schwankten die Messergebnisse im linken Leberlappen, insbesondere bei den Messungen mit longitudinaler Schallkopfausrichtung (siehe Tabelle 15, Seite 59). Hier betragen die gemittelten ARFI- Geschwindigkeiten in der Gruppe der 100- 130 cm großen Probanden 1,30 m/s, bei Probanden mit einer Körpergröße von mehr als 161cm liegen die Werte gemittelt bei 1,22 m/s (95% CI der Differenz 0,011- 0,154).

Korreliert man die Körpergröße mit den gemittelten ARFI- Werten ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von -0,189 für die gemittelte ARFI- Geschwindigkeit über alle Messpunkte bzw. -0,23 für Messungen im linken Leberlappen.

**Tabelle 8: ARFI- Geschwindigkeiten (in m/s) in Abhängigkeit der Körpergröße**

	Körpergröße	n	Mittelwert	SA	SF	Median
ARFI	100-130cm	49	1,28	,0939	,0134	1,28
	131-160cm	103	1,29	,1227	,0121	1,28
	≥161cm	83	1,25	,1510	,0166	1,22
ARFI rechter LL	100-130cm	49	1,25	,1036	,0148	1,26
	131-160cm	103	1,25	,1201	,0118	1,25
	≥161cm	83	1,25	,1702	,0187	1,21
ARFI linker LL	100-130cm	49	1,33	,1420	,0203	1,34
	131-160cm	103	1,35	,2012	,0198	1,34
	≥161cm	83	1,24	,1857	,0206	1,26



**Abbildung 24:**

Box- Plots der gemessenen ARFI- Geschwindigkeiten in Abhängigkeit der Körpergröße

#### 4.2.4 ARFI in Abhängigkeit des Körpergewichtes

Um den Einfluss des Körpergewichtes auf die Messwerte zu analysieren, wurden die Probanden in die Gewichtsklassen von 11- 40 kg, 41- 70kg und in eine Gruppe von Probanden mit einem Gewicht von 71kg und mehr sortiert. Die Gruppenstärken können unten stehender Tabelle entnommen werden.

Während die Messwerte im rechten Leberlappen kaum Schwankungen zwischen den Gruppen aufwiesen bestehen dagegen im linken Leberlappen größere Unterschiede mit niedrigeren ARFI- Geschwindigkeiten in den höheren Gewichtsklassen bei jedoch auch größerer Messwertstreuung und nur geringer Probandenanzahl in der Gruppe mit mehr als 70 kg Körpergewicht.

**Tabelle 9: ARFI- Geschwindigkeiten (in m/s) in Abhängigkeit des Körpergewichtes**

	Körpergewicht	n	Mittelwert	SA	SF	P25	P75
ARFI	11- 40 kg	112	1,29	,1073	,0101	1,21	1,36
	41- 70 kg	103	1,25	,1283	,0126	1,16	1,34
	≥ 71 kg	20	1,28	,2155	,0482	1,13	1,43
ARFI rechter LL	11- 40 kg	112	1,26	,1092	,0103	1,19	1,34
	41- 70 kg	103	1,24	,1287	,0127	1,14	1,32
	≥ 71 kg	20	1,28	,2632	,0588	1,08	1,41
ARFI linker LL	11- 40 kg	112	1,35	,1773	,0168	1,23	1,45
	41- 70 kg	103	1,28	,1949	,0192	1,16	1,37
	≥ 71 kg	20	1,24	,2018	,0476	1,05	1,42

#### 4.2.5 ARFI in Abhängigkeit des BMI

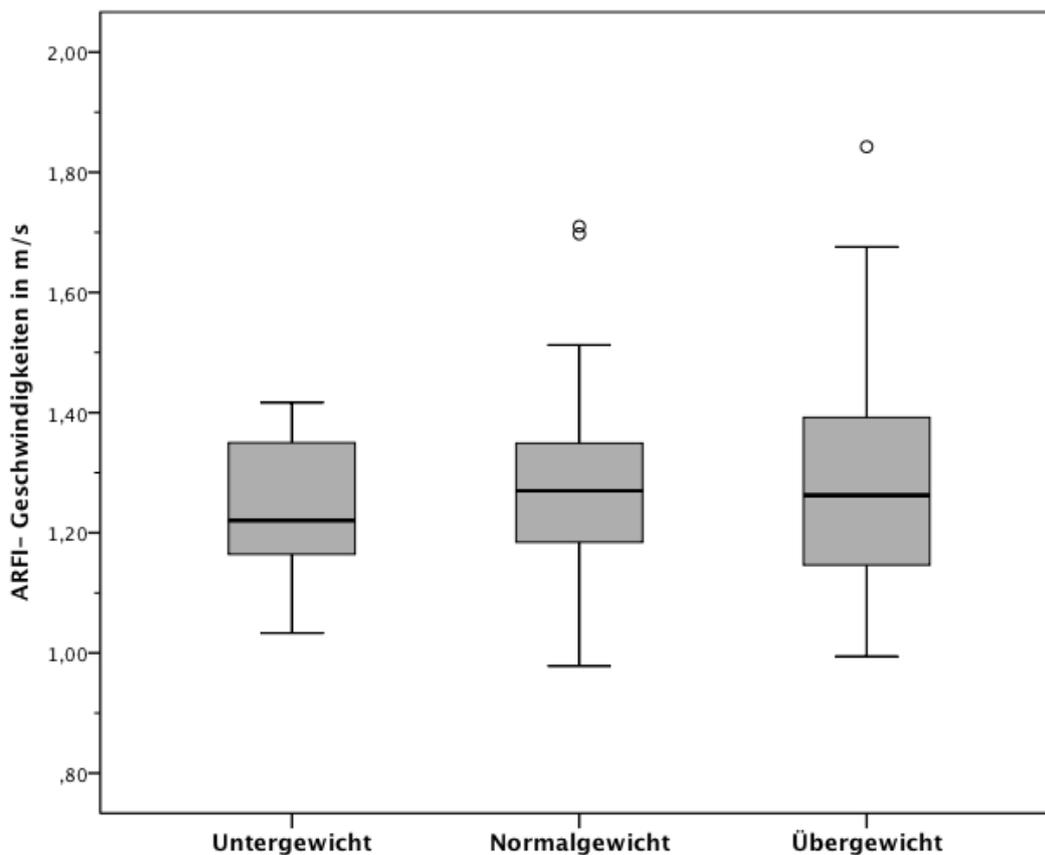
Um den Einfluss des BMI auf die ARFI- Ergebnisse zu prüfen, wurden die Probanden unter Zuhilfenahme altersnormierter, geschlechtergetrennter BMI- Perzentilen in untergewichtige ( $BMI \leq P 10$ ), normalgewichtige und übergewichtige ( $BMI \geq P 85$ ) Probanden kategorisiert (Deutsche-Adipositas-Gesellschaft, 2012).

Die gemittelten ARFI- Messwerte in den Gruppen der Normal- und Übergewichtigen unterschieden sich nicht wesentlich. Die größte Differenz zeigten Messungen in longitudinaler Schallkopforientierung in der Medioclavicularlinie mit 1,32 m/s (95% CI 1,22- 1,41) bei den übergewichtigen und 1,27 m/s (95% CI 1,25- 1,31) bei den normalgewichtigen Probanden. Mit Ausnahme der Messungen in der vorderen Axillarlinie und in der Medioclavicularlinie jeweils in transversaler Orientierung wiesen die untergewichtigen Probanden die niedrigsten ARFI- Geschwindigkeiten auf (siehe Tabelle 17, Seite 61).

Die Korrelation zwischen BMI und gemittelten ARFI- Werten ergab nur einen sehr schwachen positiven Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,031.

**Tabelle 10: ARFI- Geschwindigkeiten (in m/s) in Abhängigkeit des BMI**

	Gewicht	n	Mittelwert	SF	SA	Median
ARFI	Untergewicht	22	1,24	,1024	,0218	1,22
	Normalgewicht	173	1,27	,1163	,0088	1,27
	Übergewicht	40	1,28	,1850	,0293	1,26
ARFI rechter LL	Untergewicht	22	1,24	,1161	,0248	1,23
	Normalgewicht	173	1,25	,1131	,0086	1,25
	Übergewicht	40	1,26	,2190	,0346	1,22
ARFI linker LL	Untergewicht	22	1,25	,1674	,0357	1,24
	Normalgewicht	173	1,32	,1891	,0144	1,30
	Übergewicht	40	1,31	,2081	,0338	1,34

**Abbildung 25:**

Box- Plots der gemessenen ARFI- Geschwindigkeiten für untergewichtige ( $BMI \leq P 10$ ), übergewichtige ( $BMI \geq P 85$ ) und normalgewichtige Probanden

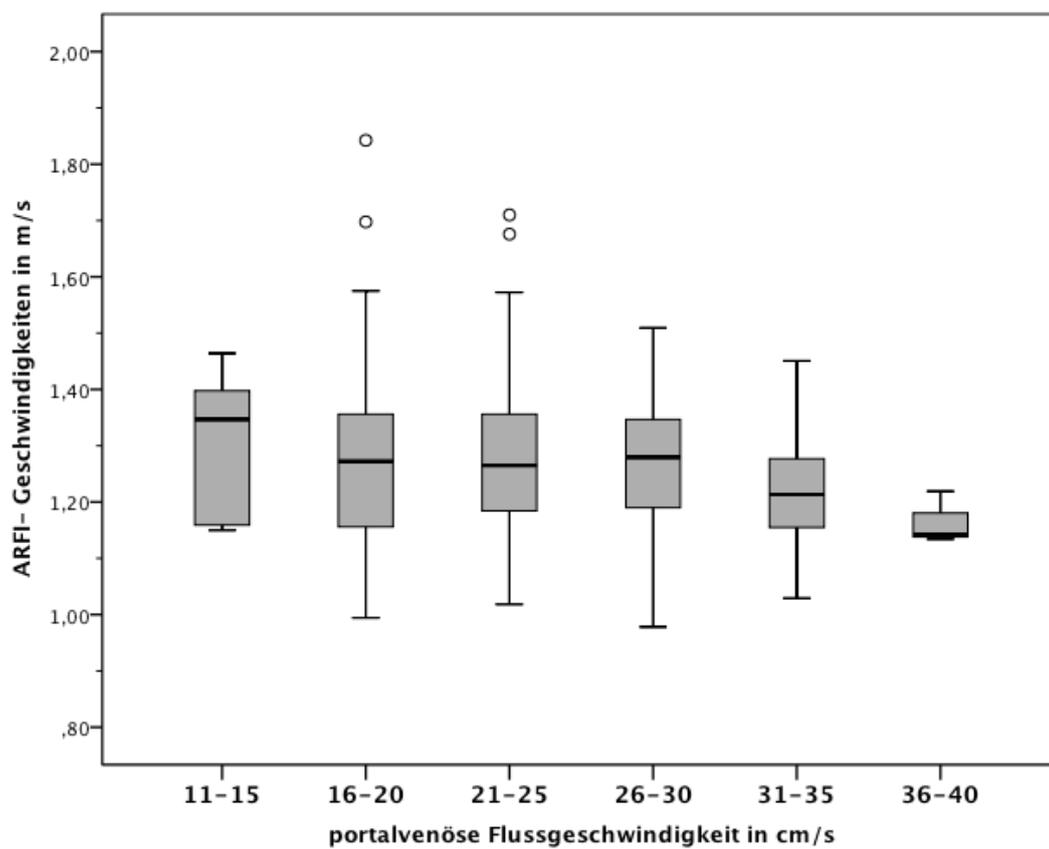
#### 4.2.6 ARFI in Abhängigkeit des Portalfluss

Hinsichtlich der dopplersonographisch gemessenen maximalen portalvenösen Flussgeschwindigkeit wurden die Probanden in sechs Flussgeschwindigkeitsgruppen eingeteilt.

Ein Großteil der Probanden wies Portalflüsse von 16 – 30 cm/s auf, wobei sich in diesen Gruppen nur sehr geringe Schwankungen der ARFI- Mittelwerte zeigten. In der Gruppe von 11-15 cm/s Flussgeschwindigkeit lagen die ARFI- Messwerte etwas höher, in den Gruppen  $\geq 31$  cm/s nahmen die ARFI- Geschwindigkeiten mit zunehmenden Portalfluss ab, bei jedoch nur geringen Gruppenstärken. Der Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang zwischen Portalfluss und gemittelten ARFI- Werten lag bei -0,055.

**Tabelle 11: ARFI- Geschwindigkeiten (in m/s) in Abhängigkeit der maximalen portalvenösen Flussgeschwindigkeit (PVF)**

	PVF in cm/s	Anzahl	Mittelwert	SA	SF	Median
ARFI	11-15	5	1,30	,1422	,0636	1,35
	16-20	48	1,28	,1608	,0232	1,27
	21-25	89	1,28	,1245	,0132	1,27
	26-30	66	1,27	,1157	,0142	1,28
	31-35	19	1,24	,1117	,0256	1,21
	36-40	3	1,16	,0471	,0272	1,14
ARFI rechter LL	11-15	5	1,28	,1763	,0788	1,28
	16-20	48	1,26	,1847	,0267	1,25
	21-25	89	1,25	,1268	,0134	1,23
	26-30	66	1,25	,1129	,0139	1,26
	31-35	19	1,23	,1250	,0287	1,23
	36-40	3	1,16	,0614	,0354	1,17
ARFI linker LL	11-15	5	1,35	,1152	,0515	1,35
	16-20	48	1,31	,2125	,0310	1,29
	21-25	89	1,32	,1892	,0201	1,32
	26-30	66	1,31	,1963	,0242	1,31
	31-35	19	1,24	,1524	,0350	1,25
	36-40	3	1,17	,0875	,0505	1,22



**Abbildung 26:**

Box- Plots der gemessenen ARFI- Geschwindigkeiten in Abhängigkeit der portalvenösen Flussgeschwindigkeiten

### 4.3 Messungen am Phantom

Die Testkörper des Phantomes wurden von 8 Untersuchern jeweils 20mal gemessen. Aus den Einzelmessungen wurden Mittelwerte und Varianzen berechnet, welche in unten stehender Tabelle aufgeführt sind.

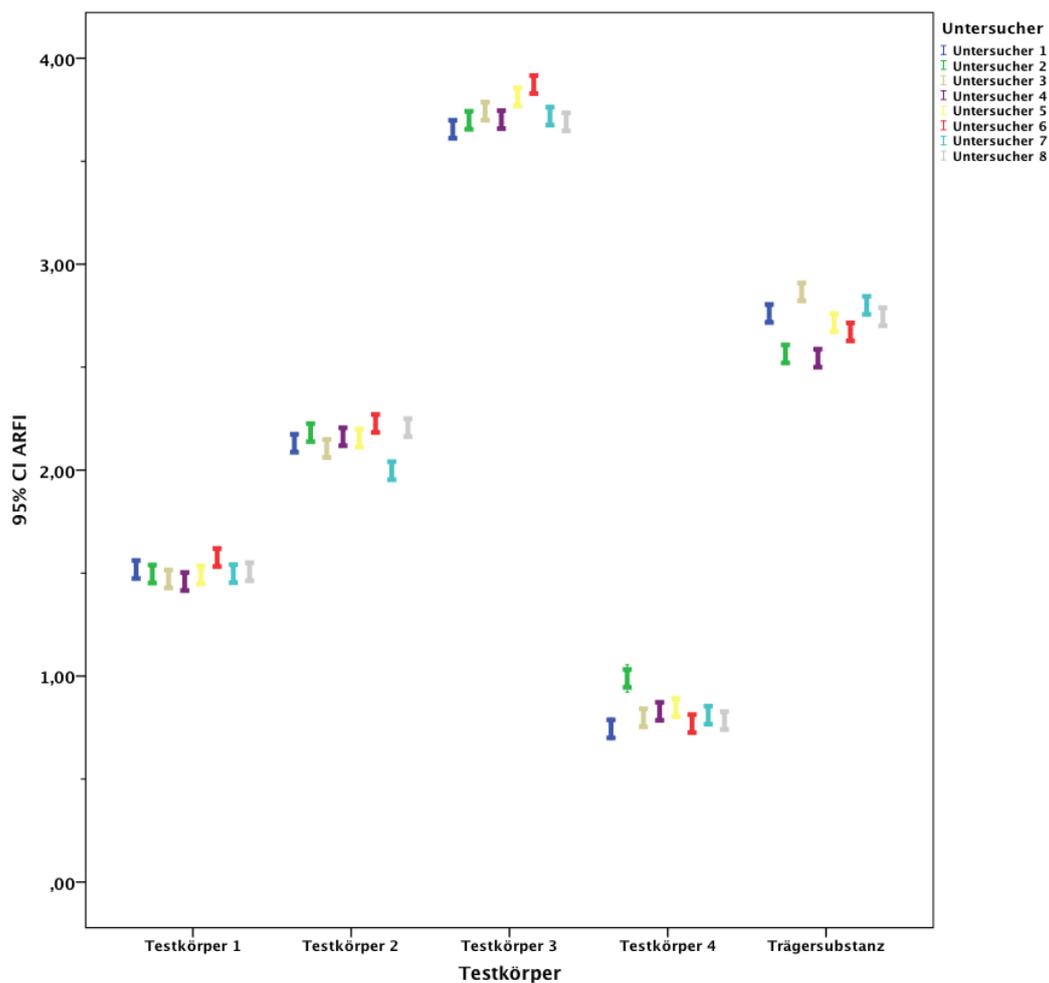
Insgesamt fielen die Varianzen sehr gering aus, wobei charakteristisch war, dass sie im höheren (Testkörper 3) und niedrigerem Geschwindigkeitsbereich (Testkörper 4) größer ausfallen als im Bereich von ca. 1,5 m/s (Testkörper 1), welcher den physiologisch in der Leber zu messenden Geschwindigkeiten von allen Testkörpern am nächsten kommt.

Die Messungen der Trägersubstanz zeigen eine breitere Streuung der Mittelwerte und der resultierenden Varianzen als die Messungen der einzelnen Testkörper.

**Tabelle 12: ARFI- Geschwindigkeiten (in m/s) der Phantommessungen für die Untersucher 1- 8**

(U 1- U 8, U T = Gesamtheit aller Untersucher, M = Mittelwert, V = Varianz, Elastizität der einzelnen Testkörper in Kilopascal laut Herstellerangaben)

		Testkörper									
		Testkörper 1 8 kPa		Testkörper 2 18 kPa		Testkörper 3 48 kPa		Testkörper 4 80 kPa		Trägersubstanz 24 kPa	
		ARFI		ARFI		ARFI		ARFI		ARFI	
		M	V	M	V	M	V	M	V	M	V
Untersucher	U 1	1,52	.0013	2,13	.0044	3,66	.0044	,74	.0121	2,76	.0066
	U 2	1,50	.0041	2,18	.0006	3,70	.0061	,99	.0203	2,56	.0018
	U 3	1,47	.0006	2,11	.0003	3,74	.0031	,80	.0001	2,87	.0066
	U 4	1,46	.0002	2,16	.0035	3,70	.0012	,83	.0017	2,54	.0038
	U 5	1,49	.0007	2,16	.0009	3,81	.0034	,85	.0027	2,72	.0030
	U 6	1,58	.0032	2,23	.0046	3,87	.0027	,77	.0057	2,67	.0006
	U 7	1,50	.0021	2,00	.0013	3,72	.0086	,81	.0085	2,80	.0013
	U 8	1,51	.0008	2,21	.0006	3,69	.0028	,78	.0001	2,74	.0054
	U T	1,50	.0027	2,15	.0064	3,74	.0084	,82	.0111	2,71	.0144



**Abbildung 27:**

95%- Konfidenzintervalle der ARFI- Messungen am Phantom farbig aufgetragen für die verschiedenen Untersucher

---

## 5 Diskussion

### 5.1 Studienaufbau und Probandenkollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Datenerhebung zur Bestimmung von Vergleichswerten für die Anwendung der ARFI- Methode in der Leberultraschallographie bei einem lebergesunden Kollektiv von Kindern und Jugendlichen. Die Probanden wurden aus dem Patientengut der pädiatrischen Stationen des Universitätsklinikums Halle (Saale) rekrutiert, wobei klinisch und anamnestisch das Vorliegen von Lebererkrankungen bzw. Systemerkrankungen mit Beteiligung der Leber ausgeschlossen wurde, insbesondere wurden Patienten mit Infektionen, Stoffwechselerkrankungen sowie Patienten nach erlittenem stumpfen Bauchtrauma gezielt nicht in die Studie eingeschlossen. Laborchemische Parameter zur Evaluation der Leberfunktion wurden nicht gesondert bestimmt. Probanden mit B-Bildsonographischen Auffälligkeiten der Leber wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen.

Hanquinet et. al nutzten in ihrer Studie zur ARFI- Vergleichswerterstellung Patienten, bei denen eine geplante Ultraschalluntersuchung erfolgen musste, wobei Patienten mit fraglichen Leberpathologien ausgeschlossen wurden. Vor der Erstellung der ARFI-Messwerte wurden Leber, Gallenblase und Gallenwege, Pankreas und Milz B-Bildsonographisch beurteilt und Patienten mit Auffälligkeiten in diesen Bereichen wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen (Hanquinet et al., 2013a). Die Studien von Lee, Marginean und Eiler weisen ähnliche Methoden der Probandenrekrutierung auf, wobei bei Marginean zusätzlich paraklinische Leberparameter bestimmt wurden und im Normbereich liegen mussten; in der Studie von Eiler war zusätzlich ein im Normbereich gelegener BMI erforderlich (Eiler et al., 2012; Lee et al., 2013; Marginean und Marginean, 2012). Die Studien zur Erstellung von ARFI- Vergleichswerten für lebergesunde Erwachsene verwenden ebenfalls ganz ähnliche Einschlusskriterien (D'Onofrio et al., 2010; Goertz et al., 2011; Grgurevic et al., 2011; Popescu et al., 2011; Toshima et al., 2011).

Das in dieser Studie untersuchte Probandenkollektiv von 235 Kindern und Jugendlichen ist nach derzeitiger Studienlage das bislang größte pädiatrische Kollektiv in der Erstellung von Vergleichswerten für den Einsatz des ARFI- Verfahrens in der Leberultraschallographie.

Durch die Rekrutierung von Probanden aus einem stationären Patientengut ist jedoch stets von einem gewissen Selektionsbias auszugehen. Die angegebenen Einschlusskriterien versuchen diesen in Bezug auf vorliegende Leberpathologien zu

minimieren, dennoch wäre eine zufällige Selektion von Kindern und Jugendlichen aus der normalen Population gegenüber der Selektion hospitalisierter Patienten vorzuziehen.

Nüchternheit der Patienten bzw. der Zeitpunkt der letzten Mahlzeit wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt, obwohl mittlerweile in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass die ARFI- Werte postprandial höher ausfallen als im nüchternen Zustand (Goertz et al., 2012; Popescu et al., 2013). Diese aufgeführten Studien wurden nach Beginn unserer Datenerhebung veröffentlicht. Eine nachträgliche Änderung des Studiendesigns erschien nicht sinnvoll. Bei zukünftigen Untersuchungen sollte der Ernährungszustand der Patienten/ Probanden jedoch berücksichtigt werden.

Um eine Empfehlung für einen repräsentativen Messpunkt mit der geringsten Variabilität der ARFI- Messergebnisse geben zu können, wurden umfangreiche Messungen im rechten und im linken Leberlappen in verschiedenen Schallkopforientierungen durchgeführt, was als Stärke unserer Studie hervorzuheben ist, insbesondere, da viele Studien zur Erstellung von Vergleichswerten im Erwachsenen- als auch im Kindesalter überwiegend Messungen im rechten Leberlappen durchführen.

Damit die Untersuchung für die Probanden tolerabel blieb, wurden die Messungen pro Messpunkt und Schallkopforientierung nur jeweils zweimal durchgeführt, was kritisch zu betrachten ist. Bei Studien im Erwachsenenalter empfehlen einige Autoren mindestens 10 Messungen pro Messpunkt durchzuführen (Gallotti et al., 2010; Goertz et al., 2011; Grgurevic et al., 2011; Horster et al., 2010; Son et al., 2012). Einige Studien im Kindesalter beziehen sich ebenfalls auf 3 oder mehr Messungen pro Messpunkt, bei jedoch geringerer Anzahl der Messorte (Karlas et al., 2011; Marginean und Marginean, 2012; Noruegas et al., 2012).

Um die Bewegungsartefakte durch Atembewegungen zu minimieren erfolgten die Messungen unter Atemanhalten in milder Inspiration. Um zu gewährleisten, dass diese Anforderung durch die Probanden erfüllt werden kann, wurden lediglich Kinder ab 5 Jahren in die Studie eingeschlossen. Mittlerweile konnten mehrere Studien im Erwachsenenalter zeigen, dass die Atemlage keinen Einfluss auf die ARFI- Geschwindigkeiten in der Leber hat und empfehlen die Messungen ohne spezifische Kommandos in freier Atmung durchzuführen (Goertz et al., 2012; Karlas et al., 2014). Interessanterweise konnte eine Japanische Forschergruppe zeigen, dass die in der Milz gemessenen ARFI- Geschwindigkeiten in Inspiration höher sind als in Expiration (Kaminuma et al., 2011).

## 5.2 Gemittelte ARFI- Geschwindigkeiten

Die gemittelte ARFI- Geschwindigkeit über alle Messpunkte lag im Median bei 1,27 m/s. Im rechten Leberlappen ergaben sich durchschnittliche Messwerte von 1,24 m/s, im linken Leberlappen 1,30 m/s. Hinsichtlich der Differenz der Messergebnisse zwischen linkem und rechtem Leberlappen stimmen unsere Ergebnisse mit der vorhandenen Studienlage überein. Zahlreiche Studien zeigen im Erwachsenen- als auch im Kindesalter signifikant höhere ARFI- Geschwindigkeiten im linken Leberlappen (Eiler et al., 2012; Karlas et al., 2011; Marginean und Marginean, 2012; Toshima et al., 2011).

Dieses Phänomen scheint wahrscheinlich durch rein anatomische Begebenheiten bedingt zu sein: Durch die Nähe zu Herz, Aorta und Zwerchfell sind Messungen im linken Leberlappen störanfälliger als Messungen im rechten Leberlappen (Hanquinet et al., 2013a). Das spiegelt sich auch in der größeren Streuung der Messergebnisse im linken Leberlappen wieder. So haben die Messungen dort in transversaler als auch in longitudinaler Schallkopforientierung mit Werten von 0,23 und 0,22 die höchste Standardabweichung.

Der Messpunkt mit der geringsten Streuung der Ergebnisse war die vordere Axillarlinie in transversaler Schallkopfausrichtung (SD 0,17) gefolgt von Messungen in der Medioclavicularlinie ebenfalls in transversaler Schallkopfausrichtung (SD 0,18). An diesen beiden Messpositionen ergaben sich die niedrigsten ARFI- Geschwindigkeiten von 1,21 m/s im Median. Sowohl diese Werte als auch die gemittelten ARFI- Geschwindigkeiten für die Messungen im rechten und im linken Leberlappen liegen über den bislang veröffentlichten Vergleichswerten für das Kindes- und Jugendalter, wobei Eiler Werte von 1,16 m/s (SD 0,14 m/s), Karlas 1,15 m/s (SD 0,17 m/s), Noruegas 1,11 m/s, Hanquinet 1,12 m/s und Lee 1,12 m/s angeben (Eiler et al., 2012; Hanquinet et al., 2013a; Karlas et al., 2011; Lee et al., 2013; Noruegas et al., 2012). Im Vergleich der einzelnen Studiendesigns fällt auf, dass die Probanden sowohl in der Studie von Karlas als auch in der Studie von Hanquinet mindestens drei Stunden nüchtern sein mussten. Darüberhinaus wurden in allen oben angegebenen Studien mehr als drei Messungen pro Messpunkt durchgeführt. Aus organisatorischen Gründen wurden die Messungen in unserer Studie häufig in den Nachmittagsstunden durchgeführt, sodass die vorangegangene Nahrungsaufnahme Einfluss auf die ARFI- Geschwindigkeiten gehabt haben könnte. Zudem wurden nur jeweils zwei Messungen pro Messpunkt durchgeführt.

### 5.3 Einfluss des Geschlechtes auf die ARFI- Geschwindigkeiten

Es wurden 136 Jungen und 99 Mädchen untersucht, wobei die höhere Anzahl von männlichen Probanden wahrscheinlich dadurch begründet war, dass die Probandenrekrutierung zum großen Teil aus kinderchirurgischem Patientengut erfolgte und Jungen eine höhere Inzidenz an Frakturen aufweisen und folglich auch eine höhere Rate an Hospitalisierungen aufgrund von Unfällen vorliegt (Hart et al., 2006a; Hart et al., 2006b; Hart et al., 2006c; Jones, 2004).

Sowohl hinsichtlich des gemittelten Alters (12,3 Jahre bei den Mädchen und 11,5 Jahre in der Kohorte der Jungen) als auch hinsichtlich gemittelter Körpergröße und Körpergewicht bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Die gemessenen ARFI- Geschwindigkeiten gemittelt über alle Messpunkte waren bei Jungen gering höher als bei Mädchen (1,28 m/s gegenüber 1,25 m/s). Die größte Differenz lag bei Messungen in der vorderen Axillarlinie in transversaler Schallkopforientierung vor (Mittelwerte von 1,23 m/s bei Jungen gegenüber 1,17 m/s bei Mädchen).

Vergleicht man die gemittelten ARFI- Werte zwischen Jungen und Mädchen in den einzelnen Altersklassen fällt auf, dass im Alter von 5- 14 Jahren kaum Unterschiede zwischen den Geschlechter bestehen. In der Altersklasse der 15-18jährigen Probanden differieren die gemittelten ARFI- Werte im rechten Leberlappen jedoch mit 1,27 m/s bei Jungen und 1,18 m/s bei Mädchen deutlich.

Die Studie von Eiler et. al. fand ebenfalls niedrigere Werte bei Mädchen, konnte aber keine Assoziation mit dem Probandenalter feststellen (Eiler et al., 2012). Die Studie von Hanquinet fand mit einer Kohortengröße von 103 gesunden Kindern keinen Einfluss des Geschlechtes auf die Messergebnisse (Hanquinet et al., 2013a). In der Studie mit der bislang größten Kohorte von 202 Probanden von Lee et al wurde der Einfluss des Geschlechtes auf die ARFI- Geschwindigkeiten nicht untersucht (Lee et al., 2013). Auch bei Studien im Erwachsenenalter scheint nach bisheriger Datenlage das Geschlecht keinen Einfluss auf die Ergebnisse zu haben (Horster et al., 2010; Madhok et al., 2013).

In der Literatur finden sich jedoch mehrere Studien, welche unter Verwendung von Fibroscan ebenfalls höhere Werte bei männlichen Probanden in gesunden Kollektiven gefunden haben (Corpechot et al., 2006; Roulot et al., 2008; Sirli et al., 2009). Laut Meinung mancher der Autoren legen die unterschiedlichen Messwerte eine geschlechterspezifische Mikroarchitektur des Lebergewebes nahe (Corpechot et al., 2006). Zusätzlich wird auf Studien verwiesen, in denen eine protektive Wirkung von

Estradiol vor einem fibrotischem Leberumbau gezeigt werden konnte (Bissell, 1999; Yasuda et al., 1999).

Unsere Ergebnisse scheinen diese Hypothese zu erhärten, da die gemessenen ARFI-Geschwindigkeiten in der Gruppe der pubertären bzw. postpubertären Probanden bei Mädchen deutlich niedriger ausfielen als bei den männlichen Probanden. Dennoch bleibt unklar, warum die größeren Studien zur ARFI- Elastographie der Leber keine Geschlechterabhängigkeiten erbrachten.

#### **5.4 Einfluss des Probandenalters und der Körpergröße auf die ARFI-Geschwindigkeiten**

Unsere Messungen zeigen einen schwach negativen Zusammenhang zwischen ARFI-Geschwindigkeiten und Probandenalter, wobei die Unterschiede bei Messungen im rechten Leberlappen deutlich geringer ausfallen als im linken Leberlappen. An den Messpunkten mit der geringsten Streuung (vordere Axillarlinie und Medioclavicularlinie jeweils in transversaler Schallkopforientierung) hat das Probandenalter keinen Einfluss auf die Messergebnisse.

Es ist denkbar, dass die höheren ARFI- Geschwindigkeiten im linken Leberlappen bei den kleineren Kindern auf anatomische und physiologische Ursachen zurückzuführen sind. Durch die exponierte Lage des linken Leberlappens mit nur geringem Abstand zu Herz, Zwerchfell und Aorta führen die physiologischerweise höheren Atem- und Herzfrequenzen bei kleineren Kindern zu Erschütterungen und Bewegungsunruhe des Gewebes (Levy et al., 2014; Lum et al., 2013; Nepal und Paudel, 2012; Perini und Veicsteinas, 2003). Dabei ist bekannt, dass Bewegungsartefakte tendenziell höhere ARFI- Geschwindigkeiten zur Folge haben (Dumont et al., 2011; Giannantonio et al., 2011; Hsu et al., 2009).

Auch bei Untersuchungen an Erwachsenen wurden im linken Leberlappen höhere ARFI- Geschwindigkeiten gemessen als im rechten, wobei die Autoren auch hier die anatomisch exponierte Lage des linken Leberlappens als ursächlich betrachten (Karlas et al., 2011; Toshima et al., 2011). Zusätzlich könnte bei Messungen im linken Leberlappen eine vergleichsweise stärkere manuelle Gewebekompression durch den Schallkopf eine Rolle spielen, welche bei Messungen im rechten Leberlappen durch die Interkostalräume geringer ausfällt (D'Onofrio et al., 2010).

Von den bislang veröffentlichten Studien zur ARFI- Elastographie der Leber im Kindesalter befasste sich die Studie von Lee et al am intensivsten mit einer möglichen Altersabhängigkeit der ARFI- Werte. Die Autoren teilten die Probanden in 3

Altersgruppen ein: Kinder < 5 Jahre, von 5 bis 10 Jahren und Kinder > 10 Jahre. Dabei fand man keine Unterschiede zwischen den ARFI- Werten der beiden ersten Gruppen aber signifikant niedrigere Werte in der Gruppe der älter als 10jährigen Kinder. Eine schlüssige Erklärung für dieses Phänomen bleiben die Autoren schuldig, merken aber an, dass die Verwendung unterschiedlicher Schallköpfe (je nach Probandenalter und Konstitution wurde ein 4 MHz- oder ein 9 MHz – Schallkopf verwendet) und die Messungen in freier Atmung bei kleineren Kindern Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben könnten. Messungen im linken Leberlappen wurden in dieser Studie nicht durchgeführt (Lee et al., 2013).

In den Studien von Eiler et al und Hanquinet et al fanden sich keine Altersabhängigkeiten der ARFI- Geschwindigkeiten (Eiler et al., 2012; Hanquinet et al., 2013a). Auch Studien mit gesunden Probanden im Erwachsenenalter konnten keine Altersabhängigkeit feststellen (Horster et al., 2010; Madhok et al., 2013; Popescu et al., 2011; Son et al., 2012).

Interessanterweise existierte eine Studie mit Fibroscan, in der anhand einer großen pädiatrischen Kohorte Vergleichswerte für die transiente Elastographie erstellt wurden. Während die Messwerte im Alter von 0 bis 11 Jahren keine Altersschwankungen aufwiesen, zeigten sich signifikant höhere Messwerte in der Gruppe der 12 bis 18 Jahre alten Probanden. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen liefern die Autoren nicht (Engelmann et al., 2012).

Ähnlich den Ergebnissen zum Einfluss des Patientenalters auf die ARFI- Geschwindigkeiten zeigt sich ein Rückgang der gemessenen Geschwindigkeiten in der Gruppe der über 160 cm großen Probanden bei Messungen im linken Leberlappen, während die Geschwindigkeiten im rechten Leberlappen keine wesentlichen Schwankungen zwischen den Größenklassen aufweisen. Auch unterscheiden sich die gemittelten ARFI- Geschwindigkeiten im linken Leberlappen in den ersten beiden Größenklassen kaum.

Die Gruppenstärken sind recht inhomogen. in der Gruppe von 131- 160cm Körpergröße befinden sich mehr als doppelt so viele Probanden wie in der Gruppe von 100- 130cm Körpergröße, was einen Einfluss auf die gemittelten ARFI- Geschwindigkeiten haben könnte.

Als ursächlich für die Schwankungen im linken Leberlappen ist wiederum eine Kombination von anatomisch/ physiologischen Begebenheiten – wie im vorherigen Abschnitt beschrieben- anzunehmen.

Als unabdingbar miteinander verbundene Größen müssten für den Einfluss des Probandenalters und der Probandenkörpergröße ähnliche Zusammenhänge vorliegen, was in unserer Studie gezeigt werden konnte. Andere Studien, welche explizit den

Einfluss der Körpergröße auf die ARFI- Geschwindigkeiten untersuchen existieren nach Kenntnis der Autorin bis dato nicht.

### **5.5 Einfluss von Körpergewicht und BMI auf die ARFI- Geschwindigkeiten**

Um den Einfluss des Körpergewichtes auf die Messwerte zu prüfen, wurden die Probanden anhand ihres Gewichtes in drei Gruppen eingeteilt. Die ersten beiden Gruppen von 11- 40 kg und von 41- 70 kg wiesen ähnliche Gruppenstärken auf. Die Gruppe der Probanden mit einem Körpergewicht von mehr als 70 kg war mit einer Gruppenstärke von n= 20 deutlich kleiner. Eine homogenere Verteilung der Probanden wäre aus statistischer Sicht wünschenswert gewesen.

Betrachtet man die durchschnittlichen ARFI- Geschwindigkeiten aus dem rechten Leberlappen aufgeschlüsselt für die einzelnen Gewichtsklassen zeigen sich nur geringe Schwankungen. Die gemittelten Messwerte aus dem linken Leberlappen zeigen stärkere Schwankungen, was jedoch am wahrscheinlichsten auf die allgemein stärkere Schwankung der Messwerte in diesem Bereich zurückzuführen ist.

In einem nächsten Schritt wurden die Probanden anhand ihres Body- Mass- Index in die Kategorien untergewichtig, normalgewichtig und übergewichtig gruppiert. Ein Großteil der Probanden (n= 173) wies einen BMI im normalgewichtigen Bereich auf. 22 Patienten waren untergewichtig, 40 Patienten hatten Übergewicht.

Auch eine Aufschlüsselung der gemittelten ARFI- Geschwindigkeiten für die drei BMI- Gruppen erbrachte keine relevanten Schwankungen der Messergebnisse aus dem rechten Leberlappen. Analog der Messwertverteilung zwischen den Körpergewichtsklassen fielen die Schwankungen im linken Leberlappen größer aus.

Auffällig ist, dass sowohl die Standardabweichungen, als auch die Standardfehler in der Gruppe der Übergewichtigen größer ausfallen als in den übrigen Gruppen, was auf eine größere Streuung der Messwerte hinweist.

Diese Tatsache korreliert sehr gut mit den Ergebnissen aus zwei Studien, welche sich mit möglichen Einflüssen auf die ARFI- Messungen in Kohorten von Erwachsenen beschäftigt haben. So konnten Bota et al und Jaffer et al zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen hohem BMI und unzuverlässigen Messergebnissen besteht (Bota et al., 2013; Jaffer et al., 2012). Auch in verschiedenen Fibroscan-Studien konnte festgestellt werden, dass bei Probanden mit Adipositas ebenfalls eine höhere Streuung der Messwerte und eine höhere Rate misslungener Messungen vorlagen (Roulot et al., 2008; Sirli et al., 2013; Sirli et al., 2009; Wong et al., 2011). In einer 2006 publizierten

Studie in der sich mit fehlgeschlagenen Fibroscan- Messungen beschäftigt wurde, konnte ein BMI > 28 als alleiniger Risikofaktor isoliert werden (Foucher et al., 2006).

Die Studienlage zu einer möglichen Korrelation zwischen BMI und ARFI- Geschwindigkeiten ist bislang kontrovers. In einer 2011 von Palmeri et al publizierten Studie mit einer großen Kohorte erwachsener Probanden konnte keine Korrelation zwischen BMI und ARFI- Geschwindigkeiten festgestellt werden. Auch in dieser Studie wiesen die adipösen Patienten eine höhere Rate an fehlgeschlagenen Messungen auf (Palmeri et al., 2011). Als Ursachen führen die Autoren eine höhere Vorlaufstrecke der Ultraschallwellen durch eine dickere Schicht subkutanen Fettgewebe mit einer damit verbundenen höheren Schwächung der „Pushing- beams“, welche in der ARFI- Akquisition ein schlechteres Signal- zu- Rausch- Verhältnis zur Folge hat. Darüberhinaus kann es durch vermehrtes subkutanen Fettgewebe zu größeren Abweichungen und Störungen der „Tracking- beams“ kommen (Palmeri et al., 2008; Wang et al., 2010). Die Studien von Rizzo, Karlas und Son konnten ebenfalls keine Korrelation zwischen ARFI und BMI feststellen (Karlas et al., 2011; Rizzo et al., 2011; Son et al., 2012).

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse einer 2014 publizierten Studie, welche bei Patienten mit Hepatitis C in den Fibrose- Stadien F0 und F1 eine stark negative Korrelation von ARFI- Geschwindigkeiten und BMI fand. Die Gruppenstärke war mit 31 Patienten jedoch sehr gering. In der histologischen Korrelation bestand keine Korrelation zum Grad der Steatose (Nishikawa et al., 2014). Eine Unabhängigkeit der ARFI- Geschwindigkeiten vom Grad der Steatose konnte bereits 2011 von einer Hannoveraner Forschergruppe gezeigt werden (Rifai et al., 2011). Auch Motosugis Studie konnte keine Korrelation zwischen ARFI- Geschwindigkeiten und sonographischen und CT-morphologischen Zeichen einer gesteigerten Fetteinlagerung in die Leber feststellen (Motosugi et al., 2011).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen keine Korrelation zwischen BMI und ARFI- Geschwindigkeiten. Auch konnte kein Zusammenhang zwischen Gewicht und ARFI – Geschwindigkeiten belegt werden, was auch mit den Ergebnissen von Eiler et al übereinstimmt (Eiler et al., 2012).

Die größeren Messwertschwankungen im linken Leberlappen bei übergewichtigen Probanden lassen sich durch oben beschriebene Schwächungs- und Störungsprozesse der Ultraschallwellen durch vermehrte subkutane Fetteinlagerungen erklären.

## 5.6 Portalvenenfluss und ARFI- Geschwindigkeiten

In der untersuchten Kohorte hatte der portalvenöse Fluss nur geringen Einfluss auf die gemittelten ARFI- Geschwindigkeiten, wobei ein schwach negativer Zusammenhang bestand, d.h. mit zunehmender portalvenöser Flussgeschwindigkeit wurden die ARFI- Werte geringer.

Dieser Zusammenhang ist unter dem Aspekt, dass der portalvenöse Fluss bei einer Zirrhose erniedrigt ist, und die zu messenden ARFI- Geschwindigkeiten bei einem solchen zirrhotischen Gewebeumbau ansteigen, erklärbar (Dietrich, 2012).

Eine koreanische Studie aus dem Jahr 2012 untersuchte an Patienten mit Leberzirrhose den Zusammenhang zwischen dopplersonographischen Parametern (u.a. die gemittelte portalvenöse Flussgeschwindigkeit) und ARFI- Geschwindigkeiten und konnte zeigen, dass die ARFI- Elastographie der Leber als unterstützendes Werkzeug zur Vorhersage einer portalen Hypertension geeignet ist (Han et al., 2012). Auch für die transiente Elastographie (Fibroscan) existieren zahlreiche Studien, welche eine Korrelation der elastographischen Parameter mit dem Vorliegen einer portalen Hypertension belegen (Bureau et al., 2008; Carrion et al., 2006; Castera et al., 2012; Lutz et al., 2012; Ochi et al., 2012).

Unsere Ergebnisse zeigen die gleichen Zusammenhänge wie die oben aufgeführten Studien für Erwachsenenkollektive. Es existieren keine weiteren Studien für das Kindes- und Jugendalter, die ARFI- Geschwindigkeiten mit dem portalvenösen Fluss korrelieren.

## 5.7 Einfluss des Untersuchers auf die ARFI- Messungen

Die erfolgten Messungen am Phantom zeigten nur geringe Varianzen in den Messergebnissen und wiesen insbesondere bei den Messungen von Testkörper 1, dessen Elastizität der Leber am nächsten kommt, nur geringe Schwankungen auf, sodass insgesamt von einer geringen Untersucherabhängigkeit der ARFI- Messungen auszugehen ist.

In unserer Studie wurden die Probanden jeweils nur von einem Untersucher sonographiert. Für vertiefende Aussagen zur Untersucherabhängigkeit und zur Berechnung der Inter- bzw. Intraobserver- Reliabilität wäre ein von mehreren Untersuchern sonographiertes Probandenkollektiv dienlich gewesen.

In zahlreichen Studien konnten jedoch bereits eine geringe Untersucherabhängigkeit des ARFI- Verfahrens und eine ähnlich gute Messwertkonsistenz wie bei der

Anwendung von Fibroscan gezeigt werden (Boursier et al., 2010; Piscaglia et al., 2011). Auch unsere Ergebnisse aus den Phantommessungen belegen eine geringe Untersucherabhängigkeit der ARFI- Messungen. In einer 2012 publizierten Studie von Bota wurden gezielt Faktoren analysiert, welche die Untersucherabhängigkeit beeinflussen. Die Autoren fanden eine größere Streuung der Messergebnisse bei der Untersuchung von Frauen, übergewichtigen Personen und bei vorliegendem Aszites (Bota et al., 2012).

## **6 Zusammenfassung und Ausblick**

In der vorliegenden Studie wurden Vergleichswerte für die ARFI- Elastographie der Leber bei einem gesunden Kollektiv von 235 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 18 Jahren erstellt. Die Messwerte wurden unter Atemanhalten in milder Inspiration in der vorderen Axillarlinie, in der Medioclavicularlinie und im linken Leberlappen jeweils doppelt in longitudinaler und transversaler Schallkopforientierung an einem Siemens Acuson S2000 mit einem 4C1- Schallkopf bestimmt. Die portalvenöse Flussgeschwindigkeit wurde als hämodynamischer Parameter der Leberbeschaffenheit dopplersonographisch erfasst. Um die Untersucherabhängigkeit des Verfahrens einzuschätzen erfolgten Messungen an einem „Leber- Elastizitäts- Phantom“.

Gemittelt ergaben sich ARFI- Geschwindigkeiten von 1,27 m/s, wobei die Werte im rechten Leberlappen mit 1,25 m/s niedriger ausfielen als die Messwerte im linken Leberlappen (1,31 m/s). Messungen in der vorderen Axillarlinie in transversaler Schallkopforientierung ergaben die geringsten ARFI- Geschwindigkeiten und die geringste Messwertstreuung (1,21 m/s; SA 0,17). Demgegenüber zeigten Messungen im linken Leberlappen die größten Messungengenauigkeiten, was auf die exponierte Lage in direkter Nachbarschaft zu Herz, Zwerchfell und Aorta zurückgeführt werden kann. Bei Mädchen fielen die ARFI- Geschwindigkeiten insbesondere nach Beginn der Pubertät niedriger aus als bei Jungen (1,18 m/s vs. 1,27 m/s).

Mit zunehmendem Probandenalter und mit zunehmender portalvenöser Flussgeschwindigkeit nahmen die ARFI- Geschwindigkeiten ab. Körpergewicht und BMI wiesen keine Korrelation mit den ARFI- Werten auf, jedoch zeigen adipöse Probanden höhere Messwertschwankungen.

Die Phantommessungen zeigten insgesamt nur sehr geringe Messabweichungen zwischen den einzelnen Untersuchern, sodass nur von einer sehr geringen Untersucherabhängigkeit des ARFI- Verfahrens auszugehen ist.

Unsere Studie untersuchte das bislang größte pädiatrische Normkollektiv, um Vergleichswerte für die ARFI- Elastographie der Leber zu gewinnen. Zudem wurde erstmals bei gesunden Probanden der portalvenöse Fluss mit ARFI- Werten korreliert.

In zukünftigen Studien sollte der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die ARFI- Ergebnisse mitberücksichtigt werden, was in unserer Studie nicht erfolgte.

Die geschlechterdifferenten ARFI- Geschwindigkeiten nach Beginn der Pubertät stellen einen interessanten Aspekt dar und werfen die Frage auf, ob weibliche Hormone zu einer geschlechterspezifischen Mikroarchitektur des Leberparenchyms beitragen und vor einem fibrotischen Gewebeumbau schützen können. Hierzu sind weitere

Untersuchungen notwendig. Auch bleibt unklar, warum größere ARFI- Studien im Erwachsenenalter keine geschlechterverschiedenen Messwerte ergaben.

## 7 Literaturverzeichnis

- Behrens CB, Langholz JH, Eiler J, Jenewein R, Naehrlich L, Fuchs K, Harth S, Krombach GA, Alzen GF. A pilot study of the characterization of hepatic tissue strain in children with cystic-fibrosis-associated liver disease (CFLD) by acoustic radiation force impulse imaging. *Pediatr Radiol*. 2013; 43: 552-557.
- Benson JF, L. Tissue Strain Analytics - A Complete Ultrasound Solution for Elastography (Siemens White Paper). 2012.
- Bercoff J. ShearWave Elastography (SuperSonic Imagine White Paper). 2008.
- Bissell DM. Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology*. 1999; 29: 988-989.
- Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M, Costachescu D. Intra- and interoperator reproducibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography--preliminary results. *Ultrasound Med Biol*. 2012; 38: 1103-1108.
- Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Jurchis A. Factors which influence the accuracy of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Ultrasound Med Biol*. 2013; 39: 407-412.
- Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Dib N, Lebigot J, Bertrais S, Gallois Y, Cales P, Aube C. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 22: 1074-1084.
- Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, Rouquet O, Dupuis E, Alric L, Vinel JP. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27: 1261-1268.
- Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006; 12: 1791-1798.
- Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol*. 2012; 56: 696-703.
- Catheline S. Interférométrie-speckle ultrasonore: application à la mesure d'élasticité. Paris: Universiät Paris, 1998.
- Corpechot C, El Naggar A, Poupon R. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology*. 2006; 44: 513-514.

- Correas JM, Tissier AM, Khairoune A, Khoury G, Eiss D, Helenon O. Ultrasound elastography of the prostate: state of the art. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94: 551-560.
- D'Onofrio M, Gallotti A, Mucelli RP. Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: Measurement repeatability and normal values in the healthy liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 195: 132-136.
- Deutsche-Adipositas-Gesellschaft. S2- Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Prävention von Adipositas im Kindes- und Jugendalter11: 99 (2012, abgerufen am 01.10.2013).
- Dietrich CF. Ultraschall-Kurs: Organbezogene Darstellung von Grund-, Aufbau- und Abschlusskurs. Nach den Richtlinien von KBV, DEGUM, ÖGUM und SGUM. Deutscher Ärzte-Verlag, 2012.
- Dumont DM, Doherty JR, Trahey GE. Noninvasive assessment of wall-shear rate and vascular elasticity using combined ARFI/SWEI/spectral Doppler imaging system. *Ultrason Imaging*. 2011; 33: 165-188.
- Echosens. FibroScan 502touch - Innovative Konzepte für die Therapie von Lebererkrankungen. Paris: Echosens, 2011.
- Eiler J, Kleinholdermann U, Albers D, Dahms J, Hermann F, Behrens C, Luedemann M, Klingmueller V, Alzen GF. Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. *Ultraschall Med*. 2012; 33: 474-479.
- Engelmann G, Gebhardt C, Wenning D, Wuhl E, Hoffmann GF, Selmi B, Grulich-Henn J, Schenk JP, Teufel U. Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children. *Eur J Pediatr*. 2012; 171: 353-360.
- Fontanilla T, Canas T, Macia A, Alfageme M, Gutierrez Junquera C, Malalana A, Luz Cilleruelo M, Roman E, Miralles M. Normal values of liver shear wave velocity in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging using a convex probe and a linear probe. *Ultrasound Med Biol*. 2014; 40: 470-477.
- Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, Couzigou P, de Ledinghen V. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 18: 411-412.
- Franchi-Abella S, Elie C, Correas JM. Ultrasound elastography: advantages, limitations and artefacts of the different techniques from a study on a phantom. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94: 497-501.
- Frey R. Schwingungs- und Ausbreitungsrichtung einer Transversalwelle und einer Scherwelle. WikiCommons: Wikipedia, 2008.

- Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, Takahashi H, Yoneda M, Suda T, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2012; 19: e212-219.
- Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. *Diagn Interv Imaging.* 2013; 94: 515-534.
- Gallotti A, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) technique in ultrasound with Virtual Touch tissue quantification of the upper abdomen. *Radiol Med.* 2010; 115: 889-897.
- Gennisson JL, Defieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging.* 2013; 94: 487-495.
- Giannantonio DM, Dumont DM, Trahey GE, Byram BC. Comparison of physiological motion filters for in vivo cardiac ARFI. *Ultrason Imaging.* 2011; 33: 89-108.
- Goertz RS, Amann K, Heide R, Bernatik T, Neurath MF, Strobel D. An abdominal and thyroid status with Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry--a feasibility study: Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry of human organs. *Eur J Radiol.* 2011; 80: e226-230.
- Goertz RS, Egger C, Neurath MF, Strobel D. Impact of food intake, ultrasound transducer, breathing maneuvers and body position on acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry of the liver. *Ultraschall Med.* 2012; 33: 380-385.
- Goodman S. A dirty dozen: twelve p-value misconceptions. *Semin Hematol.* 2008; 45: 135-140.
- Grgurevic I, Cikara I, Horvat J, Lukic IK, Heinzl R, Banic M, Kujundzic M, Brkljacic B. Noninvasive assessment of liver fibrosis with acoustic radiation force impulse imaging: increased liver and splenic stiffness in patients with liver fibrosis and cirrhosis. *Ultraschall Med.* 2011; 32: 160-166.
- Han JY, Cho JH, Kwon HJ, Nam KJ. Predicting portal hypertension as assessed by acoustic radiation force impulse: correlations with the Doppler ultrasound. *Br J Radiol.* 2012; 85: e404-409.
- Hanquinet S, Courvoisier D, Kanavaki A, Dhouib A, Anooshiravani M. Acoustic radiation force impulse imaging-normal values of liver stiffness in healthy children. *Pediatr Radiol.* 2013a; 43: 539-544.
- Hanquinet S, Rougemont AL, Courvoisier D, Rubbia-Brandt L, McLin V, Tempia M, Anooshiravani M. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the noninvasive diagnosis of liver fibrosis in children. *Pediatr Radiol.* 2013b; 43: 545-551.
- Hart ES, Albright MB, Rebello GN, Grottkau BE. Broken bones: common pediatric fractures--part I. *Orthop Nurs.* 2006a; 25: 251-256.

- Hart ES, Grottkau BE, Rebello GN, Albright MB. Broken bones: common pediatric upper extremity fractures--part II. *Orthop Nurs*. 2006b; 25: 311-323; quiz 324-315.
- Hart ES, Luther B, Grottkau BE. Broken bones: common pediatric lower extremity fractures--Part III. *Orthop Nurs*. 2006c; 25: 390-407; quiz 408-399.
- Horster S, Mandel P, Zacheval R, Clevert DA. Comparing acoustic radiation force impulse imaging to transient elastography to assess liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010; 46: 159-168.
- Hsu SJ, Bouchard RR, Dumont DM, Ong CW, Wolf PD, Trahey GE. Novel acoustic radiation force impulse imaging methods for visualization of rapidly moving tissue. *Ultrason Imaging*. 2009; 31: 183-200.
- Jaffer OS, Lung PF, Bosanac D, Patel VM, Ryan SM, Heneghan MA, Quaglia A, Sidhu PS. Acoustic radiation force impulse quantification: repeatability of measurements in selected liver segments and influence of age, body mass index and liver capsule-to-box distance. *Br J Radiol*. 2012; 85: e858-863.
- Jones G. Growth, children, and fractures. *Curr Osteoporos Rep*. 2004; 2: 75-78.
- Kaminuma C, Tsushima Y, Matsumoto N, Kurabayashi T, Taketomi-Takahashi A, Endo K. Reliable measurement procedure of virtual touch tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging. *J Ultrasound Med*. 2011; 30: 745-751.
- Karlas T, Lindner F, Troltsch M, Keim V. Assessment of Spleen Stiffness Using Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI): Definition of Examination Standards and Impact of Breathing Maneuvers. *Ultraschall Med*. 2014; 35: 38-43.
- Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, Wittekind C, Neuschulz M, Mossner J, Berg T, Troltsch M, Keim V. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2011; 46: 1458-1467.
- Lee MJ, Kim MJ, Han KH, Yoon CS. Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur J Radiol*. 2013; 82: e290-294.
- Levy PT, Sanchez Mejia AA, Machevsky A, Fowler S, Holland MR, Singh GK. Normal Ranges of Right Ventricular Systolic and Diastolic Strain Measures in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014.
- Lingg C. In: Scherung, Hrsg. WikiCommons: Wikipedia, 2007.
- Lum S, Stocks J, Stanojevic S, Wade A, Robinson P, Gustafsson P, Brown M, Aurora P, Subbarao P, Hoo AF, Sonnappa S. Age and height dependence of lung

- clearance index and functional residual capacity. *Eur Respir J.* 2013; 41: 1371-1377.
- Lutz HH, Gassler N, Tischendorf FW, Trautwein C, Tischendorf JJ. Doppler ultrasound of hepatic blood flow for noninvasive evaluation of liver fibrosis compared with liver biopsy and transient elastography. *Dig Dis Sci.* 2012; 57: 2222-2230.
- Madhok R, Tapasvi C, Prasad U, Gupta AK, Aggarwal A. Acoustic radiation force impulse imaging of the liver: measurement of the normal mean values of the shearing wave velocity in a healthy liver. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7: 39-42.
- Marginean CO, Marginean C. Elastographic assessment of liver fibrosis in children: A prospective single center experience. *Eur J Radiol.* 2012; 81: e870-874.
- McCormack J, Vandermeer B, Allan GM. How confidence intervals become confusion intervals. *BMC Med Res Methodol.* 2013; 13: 134.
- Monpeyssen H, Tramalloni J, Poiree S, Helenon O, Correias JM. Elastography of the thyroid. *Diagn Interv Imaging.* 2013; 94: 535-544.
- Monti L, Manco M, Lo Zupone C, Latini A, D'Andrea ML, Alghisi F, Lucidi V, Toma P, Bonomo L. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging with Virtual Touch Tissue Quantification in liver disease associated with cystic fibrosis in children. *Radiol Med.* 2012; 117: 1408-1418.
- Motosugi U, Ichikawa T, Niitsuma Y, Araki T. Acoustic radiation force impulse elastography of the liver: can fat deposition in the liver affect the measurement of liver stiffness? *Jpn J Radiol.* 2011; 29: 639-643.
- Nepal GB, Paudel BH. Effect of posture on heart rate variability in school children. *Nepal Med Coll J.* 2012; 14: 298-302.
- Nightingale K. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a Review. *Curr Med Imaging Rev.* 2011; 7: 328-339.
- Nightingale KR, Palmeri ML, Nightingale RW, Trahey GE. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *J Acoust Soc Am.* 2001; 110: 625-634.
- Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Mizuno Y, Shimazaki H, Kan T, Nakaoka K, Takagawa Y, Ohki M, Ichino N, Osakabe K, Yoshioka K. Factors correlating with acoustic radiation force impulse elastography in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 1289-1297.
- Noruegas MJ, Matos H, Goncalves I, Cipriano MA, Sanches C. Acoustic radiation force impulse-imaging in the assessment of liver fibrosis in children. *Pediatr Radiol.* 2012; 42: 201-204.

- Ochi H, Hirooka M, Koizumi Y, Miyake T, Tokumoto Y, Soga Y, Tada F, Abe M, Hiasa Y, Onji M. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in nonalcoholic fatty liver diseases. *Hepatology*. 2012; 56: 1271-1278.
- Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 1991; 13: 111-134.
- Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol*. 2008; 34: 546-558.
- Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B, Diehl AM, Nightingale KR. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011; 55: 666-672.
- Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol*. 2003; 90: 317-325.
- Piscaglia F, Salvatore V, Di Donato R, D'Onofrio M, Gualandi S, Gallotti A, Peri E, Borghi A, Conti F, Fattovich G, Sagrini E, Cucchetti A, Andreone P, Bolondi L. Accuracy of VirtualTouch Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging for the diagnosis of cirrhosis during liver ultrasonography. *Ultraschall Med*. 2011; 32: 167-175.
- Popescu A, Bota S, Sporea I, Sirli R, Danila M, Racean S, Suseanu D, Gradinaru O, Ivascu Siegfried C. The influence of food intake on liver stiffness values assessed by acoustic radiation force impulse elastography-preliminary results. *Ultrasound Med Biol*. 2013; 39: 579-584.
- Popescu A, Sporea I, Sirli R, Bota S, Focsa M, Danila M, Nicolita D, Martie A, Sendroiu M, Juchis A. The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects. *Med Ultrason*. 2011; 13: 33-37.
- Ricci P, Maggini E, Mancuso E, Lodise P, Cantisani V, Catalano C. Clinical application of breast elastography: State of the art. *Eur J Radiol*. 2013.
- Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, Bahr MJ, Wedemeyer H, Malinski P, Bantel H, Boozari B, Potthoff A, Manns MP, Gebel M. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Dig Liver Dis*. 2011; 43: 491-497.
- Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, Alessi N, Attanasio M, Petta S, Fatuzzo F, Montineri A, Mazzola A, L'Abbate L, Nunnari G, Bronte F, Di Marco V, Craxi A, Camma C. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 2112-2120.

- Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol.* 2008; 48: 606-613.
- Sandrin LM, V. Vibration- Controlled Transient Elastography (Echosens White Paper): (2009).
- Siemens, 2008: Siemens Integrates ARFI Imaging Into Ultrasound (Pressemitteilung). [http://www.siemens.com/press/pool/de/pressemitteilungen/imaging\\_it/him200811008e.pdf](http://www.siemens.com/press/pool/de/pressemitteilungen/imaging_it/him200811008e.pdf) (Zugriffsdatum: 03.10.2013)
- Siemens. Virtual Touch Imaging and Quantification. Siemens, 2013.
- Siewert JRS, H. J. Chirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012.
- Sirli R, Sporea I, Bota S, Jurchis A. Factors influencing reliability of liver stiffness measurements using transient elastography (M-probe)-Monocentric experience. *Eur J Radiol.* 2013; 82: e313-316.
- Sirli R, Sporea I, Tudora A, Deleanu A, Popescu A. Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness? *J Gastrointestin Liver Dis.* 2009; 18: 57-60.
- Son CY, Kim SU, Han WK, Choi GH, Park H, Yang SC, Choi JS, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Chon CY, Han KH. Normal liver elasticity values using acoustic radiation force impulse imaging: a prospective study in healthy living liver and kidney donors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27: 130-136.
- Stang A, Poole C. The researcher and the consultant: a dialogue on null hypothesis significance testing. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28: 939-944.
- Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Maehara Y. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 705-711.
- Wang MH, Palmeri ML, Rotemberg VM, Rouze NC, Nightingale KR. Improving the robustness of time-of-flight based shear wave speed reconstruction methods using RANSAC in human liver in vivo. *Ultrasound Med Biol.* 2010; 36: 802-813.
- Wenisch T. mediscript Kurzlehrbuch Physik: mit Zugang zur mediscript Lernwelt. Urban & Fischer bei Elsev, 2013.
- Wong GL, Wong VW, Chim AM, Yiu KK, Chu SH, Li MK, Chan HL. Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26: 300-305.

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

## Tabellenanhang

**Tabelle 13: ARFI- Geschwindigkeiten (in m/s) an den einzelnen Messpunkten**

	Geschlecht	n	Mittelwert	SA	SF	Median
ARFI	männlich	136	1,28	,1317	,0113	1,27
	weiblich	99	1,25	,1245	,0125	1,25
ARFI rechter LL	männlich	136	1,26	,1398	,0120	1,25
	weiblich	99	1,23	,1309	,0132	1,22
ARFI linker LL	männlich	136	1,32	,2002	,0173	1,30
	weiblich	99	1,30	,1769	,0178	1,29
AXL L	männlich	136	1,27	,1796	,0154	1,26
	weiblich	99	1,29	,2208	,0222	1,26
AXL T	männlich	136	1,23	,1777	,0152	1,23
	weiblich	99	1,17	,1507	,0151	1,16
MCL L	männlich	136	1,28	,2043	,0175	1,26
	weiblich	99	1,27	,2130	,0214	1,25
MCL T	männlich	136	1,26	,1939	,0166	1,21
	weiblich	99	1,20	,1614	,0162	1,19
LLL	männlich	136	1,30	,2194	,0190	1,29
	weiblich	99	1,26	,2203	,0221	1,29
LLT	männlich	136	1,34	,2492	,0216	1,32
	weiblich	99	1,33	,2026	,0205	1,34

**Tabelle 14: ARFI- Geschwindigkeiten (in m/s) in Abhängigkeit des Probandenalters**

	Alter in Jahren	n	Mittelwert	SA	SF	Median
ARFI	5-9	84	1,29	,1087	,0119	1,29
	10-14	94	1,28	,1211	,0125	1,28
	15-18	57	1,22	,1563	,0207	1,18
ARFI rechter LL	5-9	84	1,26	,1041	,0114	1,26
	10-14	94	1,26	,1292	,0133	1,26
	15-18	57	1,22	,1815	,0240	1,18
ARFI linker LL	5-9	84	1,36	,1876	,0205	1,35
	10-14	94	1,33	,1726	,0179	1,30
	15-18	57	1,21	,1877	,0251	1,24
AXL L	5-9	84	1,30	,1809	,0197	1,31
	10-14	94	1,30	,1915	,0198	1,28
	15-18	57	1,21	,2189	,0290	1,16
AXL T	5-9	84	1,21	,1296	,0141	1,21
	10-14	94	1,21	,1520	,0157	1,21
	15-18	57	1,21	,2375	,0315	1,19
MCL L	5-9	84	1,28	,1916	,0209	1,27
	10-14	94	1,31	,2157	,0223	1,28
	15-18	57	1,23	,2103	,0279	1,19
MCL T	5-9	84	1,23	,1450	,0158	1,21
	10-14	94	1,24	,1888	,0195	1,21
	15-18	57	1,23	,2230	,0295	1,19
LLL	5-9	84	1,33	,1976	,0216	1,33
	10-14	94	1,31	,2064	,0214	1,30
	15-18	57	1,17	,2382	,0318	1,11
LLT	5-9	84	1,39	,2181	,0238	1,38
	10-14	94	1,35	,2163	,0225	1,34
	15-18	57	1,25	,2476	,0334	1,23

**Tabelle 15: ARFI- Geschwindigkeiten (in m/s) in Abhängigkeit der Körpergröße**

	Körpergröße	n	Mittelwert	SA	SF	Median
ARFI	100-130cm	49	1,28	,0939	,0134	1,28
	131-160cm	103	1,29	,1227	,0121	1,28
	≥161cm	83	1,25	,1510	,0166	1,22
ARFI rechter LL	100-130cm	49	1,25	,1036	,0148	1,26
	131-160cm	103	1,25	,1201	,0118	1,25
	≥161cm	83	1,25	,1702	,0187	1,21
ARFI linker LL	100-130cm	49	1,33	,1420	,0203	1,34
	131-160cm	103	1,35	,2012	,0198	1,34
	≥161cm	83	1,24	,1857	,0206	1,26
AXL L	100-130cm	49	1,29	,1460	,0209	1,31
	131-160cm	103	1,29	,1971	,0194	1,28
	≥161cm	83	1,27	,2249	,0247	1,23
AXL T	100-130cm	49	1,21	,1226	,0175	1,21
	131-160cm	103	1,19	,1442	,0142	1,19
	≥161cm	83	1,23	,2157	,0237	1,21
MCL L	100-130cm	49	1,27	,1974	,0282	1,26
	131-160cm	103	1,30	,2021	,0199	1,28
	≥161cm	83	1,26	,2207	,0242	1,23
MCL T	100-130cm	49	1,24	,1548	,0221	1,21
	131-160cm	103	1,23	,1785	,0176	1,23
	≥161cm	83	1,23	,2049	,0225	1,19
LL L	100-130cm	49	1,30	,1541	,0220	1,31
	131-160cm	103	1,33	,2321	,0229	1,32
	≥161cm	83	1,22	,2228	,0248	1,21
LL T	100-130cm	49	1,37	,1737	,0248	1,38
	131-160cm	103	1,37	,2282	,0226	1,36
	≥161cm	83	1,27	,2512	,0281	1,24

**Tabelle 16: ARFI- Geschwindigkeiten (in m/s) in Abhängigkeit des Körpergewichtes**

	Körpergewicht	n	Mittelwert	SA	SF	Median
ARFI	11-20kg	13	1,30	,0940	,0261	1,33
	21-30kg	47	1,29	,0941	,0137	1,29
	31-40kg	52	1,28	,1220	,0169	1,26
	41-50kg	43	1,26	,1053	,0161	1,25
	51-60kg	34	1,24	,1426	,0245	1,24
	61-70kg	26	1,25	,1467	,0288	1,27
	71-80kg	9	1,17	,1349	,0450	1,17
	81-90kg	5	1,24	,1336	,0598	1,16
	91-100kg	3	1,49	,3343	,1930	1,46
	>101kg	3	1,43	,2557	,1476	1,57
ARFI rechter LL	11-20kg	13	1,27	,1301	,0361	1,32
	21-30kg	47	1,27	,0824	,0120	1,27
	31-40kg	52	1,23	,1224	,0170	1,23
	41-50kg	43	1,24	,1028	,0157	1,22
	51-60kg	34	1,23	,1394	,0239	1,22
	61-70kg	26	1,24	,1550	,0304	1,21
	71-80kg	9	1,18	,1247	,0416	1,19
	81-90kg	5	1,18	,1582	,0708	1,09
	91-100kg	3	1,48	,3823	,2207	1,52
	>101kg	3	1,57	,3676	,2122	1,65
ARFI linker LL	11-20kg	13	1,35	,1188	,0330	1,33
	21-30kg	47	1,33	,1686	,0246	1,34
	31-40kg	52	1,37	,1964	,0272	1,36
	41-50kg	43	1,28	,1884	,0287	1,26
	51-60kg	34	1,27	,1980	,0340	1,26
	61-70kg	26	1,27	,2085	,0409	1,29
	71-80kg	9	1,18	,2169	,0767	1,15
	81-90kg	5	1,37	,1201	,0537	1,35
	91-100kg	3	1,36	,0141	,0100	1,36
	>101kg	3	1,13	,2576	,1488	1,05

Tabelle 17: ARFI- Geschwindigkeiten (in m/s) in Abhängigkeit des BMI

	BMI- Gruppen	n	Mittelwert	SA	SF	Median
ARFI	Untergewicht	22	1,24	,1024	,0218	1,22
	Normalgewicht	173	1,27	,1163	,0088	1,27
	Übergewicht	40	1,28	,1850	,0293	1,26
ARFI rechter LL	Untergewicht	22	1,24	,1161	,0248	1,23
	Normalgewicht	173	1,25	,1131	,0086	1,25
	Übergewicht	40	1,26	,2190	,0346	1,22
ARFI linker LL	Untergewicht	22	1,25	,1674	,0357	1,24
	Normalgewicht	173	1,32	,1891	,0144	1,30
	Übergewicht	40	1,31	,2081	,0338	1,34
AXL L	Untergewicht	22	1,25	,1455	,0310	1,21
	Normalgewicht	173	1,28	,1813	,0138	1,27
	Übergewicht	40	1,31	,2778	,0439	1,26
AXL T	Untergewicht	22	1,22	,1444	,0308	1,24
	Normalgewicht	173	1,21	,1430	,0109	1,21
	Übergewicht	40	1,19	,2646	,0418	1,14
MCL L	Untergewicht	22	1,24	,1470	,0313	1,22
	Normalgewicht	173	1,27	,1938	,0147	1,25
	Übergewicht	40	1,32	,2810	,0444	1,28
MCL T	Untergewicht	22	1,24	,1874	,0400	1,20
	Normalgewicht	173	1,23	,1649	,0125	1,21
	Übergewicht	40	1,23	,2498	,0395	1,20
LL L	Untergewicht	22	1,20	,2223	,0474	1,17
	Normalgewicht	173	1,30	,2093	,0159	1,31
	Übergewicht	40	1,28	,2586	,0419	1,27
LL T	Untergewicht	22	1,30	,1766	,0377	1,34
	Normalgewicht	173	1,34	,2360	,0181	1,32
	Übergewicht	40	1,33	,2334	,0379	1,37

**Tabelle 18: ARFI- Geschwindigkeiten (in m/s) in den Phantommessungen**

<b>T</b>	<b>U</b>	<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SA</b>	<b>SF</b>	<b>Median</b>
<b>T 1</b>	U 1	20	1,5180	,03665	,00819	1,5200
	U 2	20	1,4955	,06436	,01439	1,4950
	U 3	20	1,4720	,02397	,00536	1,4600
	U 4	20	1,4595	,01538	,00344	1,4600
	U 5	20	1,4915	,02720	,00608	1,4800
	U 6	20	1,5760	,05698	,01274	1,5850
	U 7	20	1,4975	,04587	,01026	1,4850
	U 8	20	1,5065	,02907	,00650	1,5000
	Gesamt	160	1,5021	,05164	,00408	1,4900
<b>T 2</b>	U 1	20	2,1305	,06629	,01482	2,1250
	U 2	20	2,1825	,02511	,00561	2,1900
	U 3	20	2,1050	,01821	,00407	2,1000
	U 4	20	2,1620	,05944	,01329	2,1400
	U 5	20	2,1555	,03034	,00679	2,1650
	U 6	20	2,2265	,06777	,01515	2,2100
	U 7	20	1,9975	,03552	,00794	1,9900
	U 8	20	2,2060	,02458	,00550	2,2200
	Gesamt	160	2,1457	,08024	,00634	2,1500
<b>T 3</b>	U 1	20	3,6550	,06621	,01481	3,6400
	U 2	20	3,6985	,07795	,01743	3,7150
	U 3	20	3,7435	,05566	,01245	3,7500
	U 4	20	3,7015	,03498	,00782	3,6950
	U 5	20	3,8115	,05833	,01304	3,8150
	U 6	20	3,8720	,05227	,01169	3,8750
	U 7	20	3,7190	,09290	,02077	3,7400
	U 8	20	3,6915	,05304	,01186	3,6850
	Gesamt	160	3,7366	,09140	,00723	3,7300
<b>T 4</b>	U 1	20	,7440	,10995	,02458	,7200
	U 2	20	,9885	,14258	,03188	1,0550
	U 3	20	,7980	,00951	,00213	,8000
	U 4	20	,8290	,04090	,00915	,8400
	U 5	20	,8475	,05220	,01167	,8400
	U 6	20	,7695	,07529	,01683	,7700
	U 7	20	,8100	,09205	,02058	,8100
	U 8	20	,7840	,00883	,00197	,7850
	Gesamt	160	,8213	,10520	,00832	,8000

---

<b>T</b>	<b>U</b>	<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SA</b>	<b>SF</b>	<b>Median</b>
<b>Träger- substanz</b>	U 1	20	2,7610	,08143	,01821	2,7650
	U 2	20	2,5640	,04297	,00961	2,5650
	U 3	20	2,8655	,08095	,01810	2,8950
	U 4	20	2,5440	,06193	,01385	2,5400
	U 5	20	2,7155	,05472	,01224	2,7050
	U 6	20	2,6715	,02477	,00554	2,6750
	U 7	20	2,8000	,03627	,00811	2,8050
	U 8	20	2,7445	,07359	,01646	2,7550
	Gesamt		160	2,7082	,11984	,00947

## 8 Thesen

- 1) Die Acoustic- Radiation- Force- Impulse (ARFI) - Elastographie der Leber ermöglicht die sonographische Evaluation der Lebersteifigkeit und stellt eine potentielle Alternative zur invasiven Leberbiopsie dar.
- 2) Während das ARFI- Verfahren im Erwachsenenalter bereits etabliert ist, existieren für das Kindes- und Jugendalter bislang nur wenige Daten.
- 3) Die ARFI- Elastographie kann problemlos bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden. Um Bewegungsartefakte zu minimieren, sollten die Messungen in Atemstillstand erfolgen.
- 4) Messungen bei unserem Kollektiv von 235 lebergesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 5- 18 Jahren ergaben durchschnittliche ARFI- Geschwindigkeiten von 1,25 m/s im rechten Leberlappen und von 1,31 m/s im linken Leberlappen.
- 5) Die ARFI- Geschwindigkeiten im linken Leberlappen sind höher als die im rechten Leberlappen und weisen eine größere Messwertstreuung auf, was auf die anatomisch exponierte Lage des linken Leberlappens in unmittelbarer Nachbarschaft zu Herz, Zwerchfell und Aorta zurückzuführen ist.
- 6) Die ARFI- Messungen sollten idealerweise in der vorderen Axillarlinie in transversaler Schallkopforientierung durchgeführt werden, da dort die geringsten Messwertstreuungen zu erwarten sind.
- 7) Mädchen zeigen insbesondere nach Eintritt der Pubertät eine geringere Lebersteifigkeit auf als Jungen.
- 8) Mit steigendem Probandenalter und zunehmender portalvenöser Flussgeschwindigkeit nehmen die ARFI- Geschwindigkeiten ab.

- 9) Es besteht keine Korrelation zwischen Körpergewicht bzw. BMI und ARFI-Geschwindigkeiten, wenngleich adipöse Probanden eine größere Messwertstreuung aufweisen.
- 10) Die Untersucherabhängigkeit der ARFI-Elastographie ist als sehr gering anzusehen.

---

## **Tabellarischer Lebenslauf**

### Persönliche Daten

Name: Kristin Weinitschke  
Anschrift: Lafontainestraße 1 , 06114 Halle (Saale)  
Geburtsdatum: 28.04.1986  
Geburtsort: Friedrichroda  
Email: kristin.weinitschke@medizin.uni-halle.de

### Universitäre Ausbildung

2004- 2011 Studium der Humanmedizin an der Martin- Luther- Universität Halle-  
Wittenberg  
2007 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Prädikat: sehr gut)  
2007- 2009 Tätigkeit als studentische Lehrkraft im Seminar „Physiologie für  
Studenten der Ernährungswissenschaften“  
2008- 2009 Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für  
Rehabilitationsmedizin  
2010- 2011 Praktisches Jahr  
1. Abschnitt: Klinik für Diagnostische Radiologie UKH  
2. Abschnitt: Klinik für Gefäßchirurgie St. Elisabeth und St. Barbara  
3. Abschnitt: Klinik für Innere Medizin III UKH  
SS 2011 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Prädikat: gut)

### Beruflicher Werdegang

seit 08/2011 Ärztin in Weiterbildung im Fach Radiologie an der Universitätsklinik für  
Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums  
Halle

Halle (Saale) im Dezember 2014

---

Kristin Weinitschke

---

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Verwendung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken, Daten und Konzepte sind unter Angabe der Autoren gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der Arbeit keine entgeltliche Hilfe in Anspruch genommen habe.

Halle (Saale) im Dezember 2014

---

Kristin Weinitschke

---

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Weiterhin versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift in keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht habe.

Ich stelle den Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens erstmalig an die Medizinische Fakultät der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg. Einen früheren Promotionsversuch meinerseits gab es nicht.

Halle (Saale) im Dezember 2014

---

Kristin Weinitschke

---

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich allen Kindern und Jugendlichen und deren Familien für die Teilnahme an dieser Studie danken. Ohne ihre Mitarbeit hätte diese Arbeit nicht entstehen können.

Herrn Professor Dr. Rolf P. Spielmann danke ich für die Überlassung des Themas und seine stets hilfreichen und konstruktiven Anmerkungen.

Meinem Mentor Dr. Christian Kunze danke ich für die Einarbeitung in die Sonographie, für die zahlreichen Anregungen sowie für seine unermüdliche fachliche Unterstützung.

Herrn Dr. Carsten Rusner danke ich für die kompetente statistische Beratung.

Ein weiterer Dank gilt meinem Kollegen Herrn Martin Rönsch für die Zusammenarbeit während der Untersuchungsphase und die Unterstützung in der Datenauswertung.

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