

Aus dem Lehrstuhl für Radiologie  
Prof. Dr. med. Christian Stroszczyński  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

# Intraoperative Leberfibrosemessung mittels Ultraschall- Elastographie in Korrelation zur Histopathologie

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin  
der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Theresa Maria Roßmann

2024



Aus dem Lehrstuhl für Radiologie  
Prof. Dr. med. Christian Stroszczyński  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

# Intraoperative Leberfibrosemessung mittels Ultraschall- Elastographie in Korrelation zur Histopathologie

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin  
der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Theresa Maria Roßmann

2024

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Natascha Platz Batista da Silva  
2. Berichterstatter: PD Dr. Stephan Schmid  
Tag der mündlichen Prüfung: 07.10.2024

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	11
1.1 Leberfibrose – Ätiologie und Pathogenese	11
1.2 Diagnostik der Leberfibrose und -zirrhose	13
1.2.1 Nicht-invasive Diagnostik	14
1.2.2 Invasive Diagnostik	16
1.3 Sonographie der Leber und ihr diagnostischer Stellenwert	17
1.3.1 B-Bild-Sonographie der Leber	17
1.3.2 Intraoperative Sonographie der Leber	19
2. Ziel der Arbeit	22
3. Material und Methoden	23
3.1 Erfassung des Patientenkollektivs	23
3.2 Technische Grundlagen der Elastographie-Techniken	25
3.2.1 Grundlagen der Elastographie	25
3.2.2 Strain-Elastographie	27
3.2.3 Scherwellen-Elastographie	30
3.3 Intraoperativer Ultraschall - Durchführung	35
3.4 Histopathologische Untersuchung	36
3.5 Auswertung der erhobenen Parameter und Ultraschall-Daten	38
3.5.1 Auswertung der Patientenstammdaten	38
3.5.2 Auswertung des histopathologischen Befundes	38

3.5.3	Auswertung des Ultraschall-B-Bildes	38
3.5.4	Qualitative Auswertung der Strain-Elastographie	39
3.5.5	Semi-quantitative Auswertung der Strain-Elastographie	40
3.5.6	Qualitative Auswertung der Scherwellen-Elastographie	42
3.5.7	Quantitative Auswertung der Scherwellen-Elastographie	43
3.5.8	Statistische Auswertung	45
3.6	Bibliografie	47
4.	Ergebnisse	48
4.1	Patientenbezogene Parameter	48
4.1.1	Geschlechterverteilung der Patienten	48
4.1.2	Altersverteilung der Patienten	48
4.1.3	Präoperative bzw. komplementäre Bildgebung	50
4.1.4	Art der Leberoperation	51
4.1.5	Histopathologischer Befund – ISHAK-Score Verteilung	52
4.2	Qualitative Ergebnisse der Ultraschall-Daten	54
4.2.1	Echogenität im B-Bild	54
4.2.2	Qualitative Bewertung der Strain-Elastographie	55
4.2.3	Qualitative Bewertung der Strain-Elastographie in Korrelation zur Histologie	55
4.2.4	Qualitative Bewertung der Scherwellen-Elastographie	56
4.2.5	Qualitative Bewertung der Scherwellen-Elastographie in Korrelation zur Histologie	57

4.3	Quantitative Ergebnisse der Elastographie-Methoden in Korrelation zur Histologie	58
4.3.1	Korrelation der Strain-Elastographie-Messwerte zur Histologie	58
4.3.2	Korrelation der Scherwellen-Elastographie-Messwerte in m/s zur Histologie	60
4.3.3	Korrelation der Scherwellen-Elastographie-Messwerte in kPa zur Histologie	62
4.3.4	Ergebnisse der Pearson-Korrelation	65
4.3.5	ROC-Analyse und Cut-Off-Werte in Abhängigkeit der Fibrosestadien	66
4.3.5.1	ROC-Analyse und Cut-Off-Werte für ISHAK Score F1	66
4.3.5.2	ROC-Analyse und Cut-Off-Werte für ISHAK Score F2	68
4.3.5.3	ROC-Analyse und Cut-Off-Werte für ISHAK Score F3	71
4.3.5.4	ROC-Analyse und Cut-Off-Werte für ISHAK Score F4	73
4.3.5.5	ROC-Analyse und Cut-Off-Werte für ISHAK Score F5	75
4.3.5.6	ROC-Analyse und Cut-Off-Werte für ISHAK Score F6	77
5.	Diskussion	81
6.	Limitationen der Studie	88
7.	Schlussfolgerung	90
8.	Abstrakt	91
9.	Literaturverzeichnis	92
10.	Anhang	101
10.1	Abbildungsverzeichnis	101
10.2	Tabellenverzeichnis	104

10.3	Formelverzeichnis	105
11.	Erklärung	107
12.	Danksagung und Publikationshinweis	
	Lebenslauf	

## Abkürzungsverzeichnis

AFLD	alcoholic fat liver disease
ARF	Acoustic Radiation Force
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
AUC	Area under the curve
B-Mode	Brightness Modulation
c	Schallgeschwindigkeit
CEUS	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
E	Elastizitätsmodul
F	Kraft
FKDS	farbkodierte Duplex- bzw. Dopplersonographie
F X	Fibrosegrad X
G	Schermodul
GE	General Electric
H	Hard
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
I	Intensität, Gewebsintensität
IOUS	Intraoperative Sonographie

IOE	Intraoperative Ultraschall-Elastographie
IO-CEUS	Intraoperative kontrastmittelverstärkte Sonographie
J	Youden-Index
K	Kompressionsmodul
kHz	Kilohertz
KIS	Krankenhausinformationssystem
kPa	Kilopascal
mmol/l	Millimol pro Liter
m/s	Meter pro Sekunde
Max	Maximalwert
mm	Millimeter
MHz	Megahertz
Min	Minimalwert
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
MWA	Mikrowellenablation
n	Anzahl
N/mm <sup>2</sup>	Newton pro Quadratmillimeter
NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
p	Signifikanzwert
PACS	Picture Archiving and Communication System

PAS	Periodic Acid-Schiff
PET-CT	Positronenemissionstomographie-Computertomographie
PHLF	Post hepatectomy liver failure
pSWE	Punkt-Scherwellen-Elastographie
r	Korrelationskoeffizient
RFA	Radiofrequenzablation
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of interest
RTE	Realtime elastography
S	Soft
SAP	Systemanalyse Programmentwicklung
SD	Standardabweichung
SE	Strain-Elastographie
Sens	Sensitivität
SI	Système International d'Unités
Spez	Spezifität
SPSS	Superior Performing Software System
SWE	Scherwellen-Elastographie
SWS	Scherwellengeschwindigkeit
TE	Transiente Elastographie
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
v	Geschwindigkeit
W/cm <sup>2</sup>	Watt pro Quadratcentimeter

WFUMB	World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology
$\alpha$	(Alpha) Signifikanzniveau
$\alpha^*$	Absorption
$\varepsilon$	(Epsilon) Dehnung
$\rho$	(Rho) Dichte
$\sigma$	(Sigma) Spannung
$\mu\text{m}$	Mikrometer
%	Prozent

# 1. Einleitung

## 1.1 Leberfibrose – Ätiologie und Pathogenese

Das Krankheitsbild der Leberfibrose implementiert eine narbig-fibrotische Veränderung des Organgewebes (1). Die Ätiologie der Fibrose basiert in der Regel auf einer chronischen Entzündung der Leber (Hepatitis), verursacht durch vielzählige Komponenten wie Viren (Hepatitis B-Virus (HBV), Hepatitis C-Virus (HCV), Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)), Alkoholkonsum (AFLD), Fetteinlagerungsstörungen wie der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH), nichtalkoholische Fettlebererkrankungen (NAFLD), Autoimmunerkrankungen sowie cholestatische Lebererkrankungen (1–3).

Hepatische Sternzellen (HSCs), welche mit am Aufbau der Lebergefäße beteiligt sind, verwandeln sich unter Einfluss von Entzündungsmediatoren zu Myofibroblasten. Die Fibroblasten verursachen die Ablagerung von Kollagen, was eine Fibrose zur Folge hat. (1,3) Dieser Vorgang ist zunächst reversibel. Handelt es sich jedoch um einen chronisch-entzündlichen, langwierigen Prozess, führt dies zur weiteren Expansion der extrazellulären Matrix. Dies resultiert in einer Narbenbildung mit konsekutiver Architekturstörung der Leber. (2,3) Der daraus hervorgehende Regenerationsverlust der Hepatozyten führt zunächst zur Deregulierung der physiologischen Tätigkeit und letztendlich zum irreversiblen Versagen des Organs. (3,4). Die Endphase einer chronisch-entzündlichen Lebererkrankung wird als Leberzirrhose bezeichnet, welche von 20 bis 30 % der Betroffenen entwickelt wird (2,5). Die Histopathologie beschreibt das Vorliegen von Regeneratknoten und einer Akkumulation von fibrotischem Fasergewebe. Dies resultiert in einer Störung des hepatischen Gefäßkomplexes mit zunehmender portaler Hypertension im weiteren Krankheitsverlauf bis zum Funktionsverlust der Leber. (6) Drei Prozent der westlichen Population erkranken im Verlauf ihres Lebens an einer Leberzirrhose bei steigender Inzidenz. Dies lässt sich unter anderem auf eine zunehmende Fallzahl chronischer Virushepatitiden (B und C), auf eine steigende Patientenzahl mit Diabetes mellitus sowie mit metabolischem Syndrom zurückführen. (2,7)

Die aktuelle Therapie des kompletten Funktionsverlustes stellt die Transplantation des Organs dar. Weitere, aktuelle Forschungsentwicklungen fokussieren sich zudem auf pharmakologische Therapieverfahren. (6,8)

Die Beurteilung des Fibrosegrades ist unabdingbar, um eine adäquate Therapie durchführen zu können. Insbesondere die Kontrolle der Progression und auch das Erkennen von Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine fortgeschrittene Fibrose stellen wichtige Faktoren für die Prognose der Erkrankung dar. (5,9) Zur Diagnostik werden neben klinischen und anamnestischen Parametern laborchemische und bildgebende Befunde berücksichtigt, wenn auch bis dato als Goldstandard die histopathologische Einstufung nach bioptischer Sicherung gilt (2,10).

Für die Einteilung der Leberfibrosestadien stehen mehrere histopathologische Klassifikationen gemäß aktueller Literatur zur Verfügung. Der METAVIR- und der ISHAK-Score gehören dabei zu den gängigsten Einstufungen. (11) Diese stufen das Stadium der Leberfibrose anhand Faservermehrungen bzw. Architekturstörungen durch Septenbildungen der Portalfelder ein. Der METAVIR-Score stuft die Fibrose hierbei von F0-F4 ein. Dagegen wird bei dem ISHAK-Score eine feinere Aufgliederung der Erkrankungsgrade, von F0-F6, festgelegt. (12) Dies wird auch als modifiziertes Staging beschrieben, welches Veränderungen in der Parenchymarchitektur berücksichtigt (13).

In den folgenden Tabellen werden die einzelnen Stadien mit ihren Charakteristika in den METAVIR- und ISHAK-Scores dargelegt.

<b>METAVIR-Score</b>	
<b>F0</b>	Keine Fibrose - Keine Faservermehrung
<b>F1</b>	Geringgradige Fibrose - Portale Faservermehrung, keine Septen
<b>F2</b>	Signifikante Fibrose - inkomplette oder komplette porto-portale Fasersepten
<b>F3</b>	Hochgradige Fibrose - septenbildende Faservermehrung mit Architekturzerstörung
<b>F4</b>	Zirrhose - wahrscheinlicher oder definitiver zirrhotischer Leberumbau

**Tabelle 1:** Histopathologische Stadieneinteilung gemäß METAVIR-Score, modifiziert nach (12)

<b>ISHAK-Score</b>	
<b>F0</b>	Keine Fibrose
<b>F1</b>	Fibröse Expansion einzelner Portalfelder +/- kurze fibröse Septen
<b>F2</b>	Fibröse Expansion der meisten Portalfelder +/- kurze fibröse Septen
<b>F3</b>	Fibröse Expansion der meisten Portalfelder mit einzelnen porto-portalen Septen
<b>F4</b>	Fibröse Expansion der meisten Portalfelder mit deutlicher Brückenbildung (porto-portal, porto-zentral)
<b>F5</b>	Deutliche Brückenbildung (porto-portal, porto-zentral) mit einzelnen Knoten (inkomplette Zirrhose)
<b>F6</b>	Zirrhose (wahrscheinlich oder definitiv)

**Tabelle 2:** Histopathologische Stadieneinteilung gemäß ISHAK-Score, modifiziert nach (13)

<b>ISHAK-Score</b>	<b>METAVIR-Score</b>	<b>Schweregrad der Fibrose</b>
<b>F0</b>	<b>F0</b>	keine Fibrose
<b>F1-2</b>	<b>F1</b>	geringgradige Fibrose
<b>F3</b>	<b>F2</b>	signifikante Fibrose
<b>F4-5</b>	<b>F3</b>	schwere Fibrose
<b>F6</b>	<b>F4</b>	Zirrhose

**Tabelle 3:** Gegenüberstellung ISHAK-Score und METAVIR-Score, modifiziert nach (12)

## 1.2 Diagnostik der Leberfibrose und -zirrhose

Die Klassifikation der Leberfibrose hat eine besondere Bedeutung in der adäquaten Behandlung. Zunächst ist es wichtig, den Schweregrad des Schadens zu beurteilen, um ein möglichst passendes Therapiekonzept zu entwickeln. (2,9) Des Weiteren kann dadurch ein therapieassoziiertes Monitoring des Fibrosegrades während der Behandlung erfolgen (12,14). Zudem ermöglicht ein genaues Staging eine optimierte Nachsorge von Patienten mit schwerwiegender Fibrose oder Zirrhose, bei denen Komplikationsrisiken durch z.B. Ösophagusvarizen und hepatozelluläres Karzinom bestehen. (2,7) Auch im Rahmen von hepatobiliären Operationen leistet die Fibrosediagnostik einen wichtigen Beitrag zum postoperativen Erfolg (15–17). Fibrotische Lebern weisen eine stark verminderte Regenerationsfähigkeit auf und erhöhen somit das Risiko eines postoperativen akuten Leberversagens (16,18). Die

Kenntnis über eine vorliegende Fibrose bzw. Zirrhose kann in vielen Fällen zur Modifikation des Eingriffs führen (15).

### 1.2.1 Nicht-invasive Diagnostik

Obwohl als aktueller Goldstandard der Leberfibrosediagnostik noch immer die histologische Sicherung gilt, etablierten sich in den letzten Jahren zunehmend nicht-invasive, hochsensitive bildgebende Verfahren (2,7,14,19,20).

Die nicht-invasiven bildgebenden Schnittbildverfahren zeigen sich im Vergleich zur Leberbiopsie weniger anfällig für Stichprobenfehler, da das gesamte Organ betrachtet wird (2,21). Darüber hinaus stellen sie im Vergleich zur Leberbiopsie eine einfachere und kosteneffizientere Möglichkeit nahezu ohne Nebenwirkungen bzw. Komplikationsrisiken zur Diagnose schwerwiegender Leberparenchymveränderungen dar (5,14,22). Somit ist die Compliance zur nicht-invasiven Diagnostik, sowohl bei den Patienten als auch bei den Behandlern größer, als im Vergleich zur invasiven Leberbiopsie (5,14).

Zu den verschiedenen, in Studien evaluierten bildgebenden Schnittbildverfahren zur non-invasiven Fibrosediagnostik zählen die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Sonographie (US) (5,20,22–24).

Die konventionelle Computertomographie dient der morphologischen Analyse des Leberparenchyms (25). Die funktionelle Computertomographie wie die Kontrastmittel-CT weist neben den Vorteilen einer hohen Detektionsquote von Parenchymveränderungen und einer kurzen Scandauer, zudem eine hohe Präzision bei der Diagnose von hochgradiger Fibrose oder Zirrhose auf (5,22). In einer Studie von 2020 konnten die Autoren mithilfe der Kontrastmittel-CT für die Detektion einer hochgradigen Fibrose (METAVIR  $\geq$  F3) eine Sensitivität von 94,6 % und eine Spezifität von 95,5 % und für die Detektion einer Zirrhose (METAVIR = F4) eine Sensitivität von 84,6 % und eine Spezifität von 96,6 % aufzeigen (5). Limitierend können bei der Computertomographie der Einsatz ionisierender Strahlung sowie relative und absolute Kontraindikationen für die Kontrastmittelgabe angeführt werden (5,22,26).

Mithilfe der konventionellen Magnetresonanztomographie können strukturelle und morphologische Abweichungen des Leberparenchyms im Zuge einer höhergradigen Leberfibrose detektiert werden (22,25,27). Die Magnetresonanztomographie weist eine gute Reproduzierbarkeit bei hoher Objektivierbarkeit auf und bietet den Vorteil des Fehlens ionisierender Strahlung (5,27). Die MR-Elastographie (MRE) zeigt eine hohe Genauigkeit für die Diagnose einer hochgradigen Fibrose oder einer Zirrhose (5,22,28). Zur Detektion einer hochgradigen Fibrose ( $\geq$  F3) konnten in der bereits erwähnten Studie von 2020 mithilfe der MRE eine Sensitivität von 90,5 % und eine Spezifität von 93,3 % aufgezeigt werden. Für die Diagnose einer Zirrhose (= F4) wurden eine Sensitivität von 88,9 % und eine Spezifität von 91,4 % ermittelt. (5) Sowohl die konventionelle MRT als auch die MRE zeigen eine geringe Sensitivität für die Detektion von Fibrosemanifestationen im Anfangsstadium (25). Bei der MRT handelt es sich zudem um ein zeitaufwendiges Verfahren, wobei der Einsatz bei Patienten mit metallenen Fremdkörpern oder manchen Implantaten sowie mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion im Falle einer notwendigen Kontrastmittelgabe in der Regel kontraindiziert ist (5,22).

Der konventionelle B-Bild-Ultraschall bietet für den Untersucher den Vorteil eines schnell verfügbaren und kostengünstig einsetzbaren Echtzeit-Verfahrens, um einen Überblick über das Leberparenchym zu erlangen (29). Dabei stellt die Sonographie ein wegweisendes, initiales Tool zur Beurteilung morphologischer Veränderungen der Leber dar (22,25,30). In der aktuellen Literatur ist jedoch eine relativ niedrige Sensitivität zur Diagnose einer Leberfibrose mittels B-Bild-Ultraschall von maximal 25 % angegeben (25). Zur Erkennung fibrotischer Umbauvorgänge in frühen Stadien gelangt der konventionelle B-Bild-Ultraschall an seine Grenzen (5,25). Zudem ist die Methode bedienerabhängig und weist eine Subjektivität des Untersuchers auf (22,30).

Neben dem konventionellen B-Bild-Ultraschall wurden darüber hinaus zunehmend moderne US-Techniken wie die Elastographie, welche eine reproduzierbare, objektivierbare Quantifizierung struktureller Leberparenchymschäden durch Erfassung der Elastizität ermöglichen, etabliert (14,31–33). Mittels verschiedener Elastographie-Techniken können hierdurch, je nach Verfahren, semiquantitative, quantitative und qualitative reproduzierbare Parameter erhoben werden (24,34,35). Dies ermöglicht eine Objektivierung der Leberfibrosediagnostik, so dass die Subjektivität der Methode „Sonographie“ keine Limitation hierfür darstellt (24,32).

Die physikalischen Grundprinzipien sowie verschiedene US-Techniken werden unter dem Abschnitt 3 erörtert.

### **1.2.2 Invasive Diagnostik**

Die Leberbiopsie mit anschließender histopathologischer Untersuchung gilt wie bereits erwähnt nach wie vor als Goldstandard in der Leberfibrosediagnostik (10,19,21,36). Durch die Gewebentnahme und anschließende histologische Untersuchung kann eine Faservermehrung der Leber direkt visualisiert und die Schwere der Pathologie beurteilt werden (12,37). Zur invasiven Biopsieentnahme gibt es mehrere Methoden. Die häufigste Vorgehensweise ist die perkutane Biopsie, bei der US- oder CT-gesteuert eine Biopsienadel direkt perkutan in die Leber eingeführt wird, um damit eine Gewebeprobe zu entnehmen. (12,37,38) Daneben finden die transvenöse Biopsie mithilfe eines Katheters und die laparoskopische Biopsie mittels konventioneller Laparoskopie durch die Bauchdecke Anwendung in der klinischen Praxis (12,37,38). Mithilfe der Leberbiopsie erhält der Behandler bei ca. 90 % der Patienten eine exakte Diagnose und Stadieneinteilung der Lebererkrankung (38).

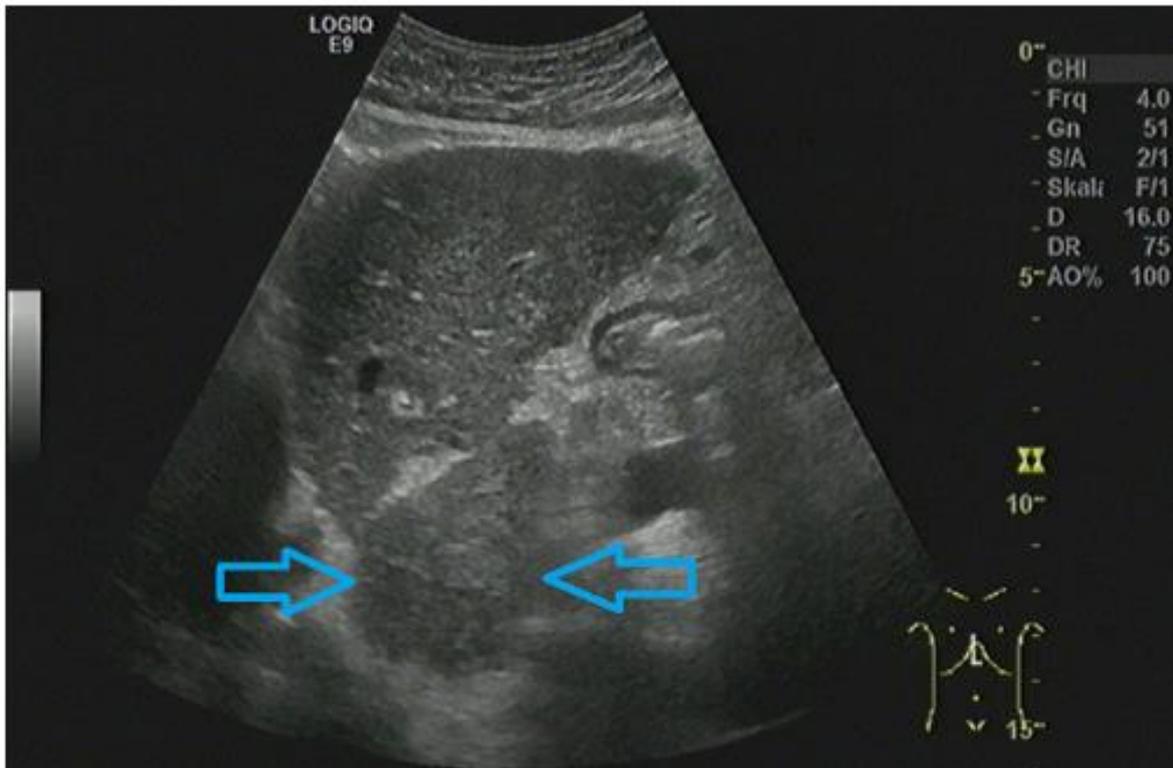
Trotz ihrer hohen Sensitivität weist die invasive Leberbiopsie als diagnostischer Goldstandard verschiedene Nachteile auf. Es handelt sich hierbei um einen invasiven Eingriff, der entsprechende Risiken und Nebenwirkungen im Sinne von Schmerzen und peri- oder postinterventionellen Blutungen birgt. (14,19,20,38) Bis zu 25 % der Patienten berichten anschließend über postbiopsische lokalisierte Schmerzen (7). Studien berichten ferner über gravierende Komplikationen wie peri- oder postinterventionelle Blutungen bei 0,8 – 1,7 % der Patienten (28). Darüber hinaus können Stichprobenfehler durch das in der Regel kleine Probenvolumen, meist nur 1/50.000 des Gesamtvolumens, auftreten (2,19,38). Dies kann wiederum zu einer Verfälschung des histopathologischen Ergebnisses führen, da einerseits die Faservermehrung in der Leber üblicherweise nicht homogen auftritt (2,12,19). Andererseits besteht eine hohe Variabilität in der mikroskopischen Probenbeurteilung zwischen mehreren Untersuchern mit einer falsch negativen Ergebnisrate von bis zu 30 % (2,7,12,14,21).

## 1.3 Sonographie der Leber und ihr diagnostischer Stellenwert

### 1.3.1 B-Bild-Sonographie der Leber

Die Sonographie basiert auf dem Prinzip der Übertragung von Ultraschallwellen in das Gewebe und die anschließende Detektion der Intensität und Geschwindigkeit des Echosignals (29,30,39). Die Ultraschallwellen werden von Piezokristallen durch periodisch ablaufende Verformung im Schallkopf erzeugt. Diese Kristalle werden vom reflektierten Echo verformt. Moderne Ultraschallsonden sind hierbei sowohl Sender als auch Empfänger. Dies wird als Puls-Echo-Methode bezeichnet. (29,30,40) In der Sonographie der Leber werden üblicherweise Sonden mit einer Frequenz von 1-6 MHz verwendet (29). Im B-Mode (B = Brightness) oder Modus wird das detektierte Echo im Verhältnis zur Intensität als Punkt mithilfe von Graustufen dargestellt. Dabei wird ein starkes Echosignal als weiß (echoreich) und ein schwaches Echosignal als schwarz (echoarm bis echofrei) abgebildet. (29,30,40) Entsprechend der Laufzeit im Gewebe entsteht durch die Punkte ein zweidimensionales Bild, welches im Live-Modus wie ein Film dargestellt wird (29,30,40). In der B-Bild-Darstellung kann durch unterschiedliche Echogenitätsmuster das Leberparenchym qualitativ beurteilt werden (30,41).

Eine Leberzirrhose kann im B-Bild anhand einer veränderten Kontur (stumpf, unregelmäßige Berandung, Vergrößerung des Lobus caudatus) und eines inhomogenen, knotigen und eventuell auch echoreicheren Leberparenchyms identifiziert werden (30,41). Abbildung 1 zeigt die typische Erscheinung einer Leberzirrhose im B-Bild.



**Abbildung 1:** Charakteristisches B-Bild einer Leberzirrhose. Das Leberparenchym zeigt eine inhomogene Erscheinung auf. Die Leberkapsel weist eine unregelmäßige Kontur auf. Der Lobus caudatus ist vergrößert (blaue Pfeile). (41) Hinweis: Nutzungslizenz über den Springer Verlag eingeholt.

Ergänzend zum B-Modus kann die Vaskularisation der Leber sowie die Perfusion der Lebergefäße mittels farbkodierter Duplex-Sonographie sowie Dopplerverfahren (FKDS) evaluiert werden (29,42). Im Duplex-Modus können die Richtung des Blutflusses sowie die Strömungsgeschwindigkeit bestimmt werden (29,43). Dabei werden die von in Bewegung befindlichen Erythrozyten reflektierten Signale gemessen (29). Die Strömungsgeschwindigkeiten und ggf. -richtungen werden farblich dargestellt (29). Bei einer zirrhotischen Leber können hier veränderte Flussprofile der Lebervenen sowie ein unregelmäßiger und reduzierter Pfortaderfluss im Dopplermodus verzeichnet bzw. quantifiziert werden (30,41). Aber auch Gefäßrarifizierung und Umgehungskreisläufe deuten auf einen fibrotischen bzw. zirrhotischen Umbauprozess hin (30).

### 1.3.2 Intraoperative Sonographie der Leber

Sowohl die konventionelle Sonographie als auch die US-Elastographie sind nicht wegzudenkende, etablierte präoperative Methoden zur Leberdiagnostik (5,14,22,25). Dennoch weist die Elastographie im perkutanen Einsatz eine Schwäche auf. Mit steigendem Body-Mass-Index (BMI) kommt es zu deutlichen Verfälschungen der Messwerte (14,44,45). Auch andere überlagernde Strukturen wie Rippen oder Darmgas können zu einer Verminderung der Bildqualität sowie ggf. der quantitativen Messungen führen (44). In der aktuellen Literatur wird bei Adipositas eine Fehlerquote von 30-50 % berichtet (14). Durch den intraoperativen und damit direkten Einsatz der Sonographie bzw. Elastographie auf der Organoberfläche ist eine artefaktfreie morphologische Darstellung bzw. Elastizitätsmessung möglich (44,45). Die intraoperative Sonographie (IOUS) gilt heutzutage bereits als Goldstandard in der Leberchirurgie (44,46,47).

Zum IOUS kann ein Ultraschallgerät verwendet werden, welches mit Matrix-, Vektor- und Linearsonden bestückt ist. Sonden mit einer T-Form wurden eigens für den intraoperativen Einsatz entwickelt. (45) Empfohlen wird der Einsatz von Hochfrequenzschallköpfen von 6-10 MHz, in der Regel Multifrequenzlinearschallsonden, da mit diesen eine optimale Auflösung zur feindiagnostischen Beurteilung erzielt werden kann (44). Diese sollten Funktionen der FKDS, der Elastographie und für den intraoperativen Einsatz der kontrastmittelverstärkten Sonographie besitzen (45). Aber auch Schallköpfe mit niedrigeren Frequenzen können vorteilhaft sein, um eine Gesamtübersicht über das Organ und angrenzende Strukturen zu erlangen (44). Idealerweise sollten die Sonden möglichst klein sein, um sie auch in tiefen Regionen gut anwenden zu können. Zudem sollten die Sonden eine gewisse Größe haben, um ein breites Untersuchungsfeld zu ermöglichen. Insbesondere bei verhärteten und inhomogenen Organoberflächen, wie bei der Leberzirrhose, kann die Anwendung des IOUS erschwert sein. Dabei stellt die Sondenform einen bedeutenden Faktor dar. (46) Somit sollten verschiedene Sonden während des Scanvorgangs miteinander kombiniert werden, um ein möglichst aussagekräftiges Ergebnis zu erlangen (44).

Der IOUS ermöglicht eine hochauflösende Darstellung ohne Überlagerung von Artefakt-erzeugenden Strukturen, da hierbei die Sonde direkt auf die Organoberfläche

gesetzt wird (45). Nach einer Mobilisation der Leber ist es mittels IOUS möglich, annähernd das komplette Organ zu untersuchen (44). Dies hilft dabei, Leberläsionen sowie Parenchymveränderungen zu detektieren, zu beschreiben und zu lokalisieren (45,47). Außerdem benötigt die intraoperative B-Bild- und Duplex-Sonographie keine großen technischen Anforderungen und kann in einigen Fällen zu einer Modifikation der operativen Strategie führen (45,46). Mithilfe des IOUS können zusätzliche Läsionen detektiert werden, die bei der präoperativen Bildgebung (US, CT und MRT) unentdeckt blieben (45). In einer Studie von 2012 mit 50 Patienten wird berichtet, dass durch IOUS bei 56 % der Patienten bisher unentdeckte Leberläsionen nachgewiesen werden konnten, was wiederum bei 54 % aller Patienten zu einer unmittelbaren Modifikation der Operation führte (45). Mittlerweile ist diese Vorgehensweise ein unverzichtbarer Bestandteil der bildgestützten Resektion (45–47). Aber auch andere interdisziplinäre therapeutische Maßnahmen wie die intraoperative Mikrowellenablation (MWA) und die Radiofrequenzablation (RFA) können mithilfe des IOUS gesteuert werden (44). Da bei kolorektalen Lebermetastasen 10-45 % der Läsionen im B-Bild-Ultraschall isoechogen erscheinen, ist es unerlässlich, zusätzliche US-Tools anzuwenden (47). In den letzten Jahren erhielten der kontrastmittelverstärkte IOUS (IO-CEUS) und die IOUS-Elastographie (IOE), als Erweiterungen der sonographischen B-Bild-Untersuchung, hierbei immer mehr Bedeutung (44). Zuvor ermöglichte lediglich die manuelle Palpation dem Operateur einen Eindruck über detektierte Leberläsionen und das umgebende Leberparenchym zu erlangen, welcher subjektiv und erfahrungsabhängig ist (48). Durch die Echtzeit-Gewebeelastographie (RTE) ist eine Objektivierung der Elastizität sowie eine Echtzeitvisualisierung mittels B-Bild-Überlagerung möglich, so dass sowohl eine Einschätzung der Dignität von Leberläsionen als auch eine Evaluation von Leberparenchymveränderungen, noch während hepatobiliärer Operation, erfolgen kann (45,48,49). Somit ersetzt die intraoperative Elastographie die manuelle durch eine virtuelle Palpation (32,49). In einer Studie von 2019 wurde die diagnostische Wertigkeit der IOE zur Detektion von fokalen Leberläsionen analysiert. Die Autoren konnten dabei eine Sensitivität von 83 % und eine Spezifität von 70 % ermitteln. (50) Die IOE zeigt sich als ein erfolgreiches Tool bei der Lebertumordiagnostik (46,49,50).

Bisher gibt es noch keine Studien dazu, ob der Einsatz der IOE auch nützlich in der intraoperativen Leberfibrosediagnostik ist. Der Zustand des Leberparenchyms im

Rahmen hepatobiliärer Eingriffe stellt durchaus einen therapie relevanten Faktor dar. Das Vorhandensein einer Fibrose oder Zirrhose bei hepatobiliären Operationen nimmt einen besonderen Stellenwert bei der Problematik des akuten postoperativen Leberversagens nach partieller Hepatektomie (post hepatectomy liver failure, kurz PHLF) ein (15). Die Inzidenzwerte des PHLF schwanken in der Literatur zwischen 0,7 % und 35 %. Neben dem intraoperativen Blutverlust und residuellem Organvolumen nach Leberteileresektion stellt die präoperative Funktionalität des Leberparenchyms einen erheblichen Risikofaktor dar. (18) Das Vorliegen einer Fibrose oder Zirrhose kann nach ausgedehnter Resektion zu einer akuten hepatischen Insuffizienz führen, im Rahmen eines sog. Small-for-Size-Syndroms (51). Dies bedeutet, dass das Restlebervolumen im Verhältnis zum zirkulierenden Blutvolumen des Patienten zu klein ist. Dadurch entsteht eine portale Hyperperfusion, welche zu einer Überlastung der größenreduzierten Leber führt. (52) Der Regenerationsablauf, bei welchem durch die Ausschüttung von Transkriptionsfaktoren die Erneuerung von Hepatozyten induziert wird, ist in diesem Zustand drastisch gestört, so dass die Leberfunktion insuffizient wird (18). Diverse Veränderungen in Laborparametern, wie die Senkung der Prothrombinzeit unter 50 % und die Erhöhung der Gesamtbilirubinkonzentration von über 50 mmol/l am fünften Tag nach dem Eingriff, stellen mögliche Indikatoren für eine Störung in der Leberfunktion dar. Die Mortalität nach Leberteileresektionen liegt bei über 50 %. (53) Daher ist eine möglichst detaillierte Diagnostik von Leberparenchymerkrankungen und ihrem Ausmaß essenziell in der Planung von hepatobiliären Eingriffen. Hierdurch kann eine Abschätzung des patientenindividuell benötigten Leberrestgewebes erfolgen und dadurch die nötige Modifikation der Operation vorgenommen werden, so dass ein Small-for-Size-Syndrom ggf. noch intraoperativ verhindert werden kann. (15,52)

## 2. Ziel der Arbeit

Das Leberfibrosestaging mittels Ultraschall-Elastographie ist bisher lediglich präoperativ und somit perkutan in der klinischen Praxis etabliert. Der erfolgreiche Einsatz der Technik in der intraoperativen Tumordiagnostik bringt die Fragestellung auf, ob sich der IOE auch für den Einsatz des Leberfibrosestagings eignet. Ziel dieser Promotionsarbeit soll die Evaluation der Wertigkeit der intraoperativen Ultraschall-Elastographie (Strain-Elastographie (SE) und Scherwellen-Elastographie (SWE)) zum Leberfibrosestaging in Korrelation zur Histopathologie als Goldstandard sein.

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Erfassung des Patientenkollektivs

Die Datenanalyse erfolgte zunächst mithilfe des Krankenhausinformationssystems (KIS; SAP ERP 6.0, EHP 8, IS-H 6.18/34).

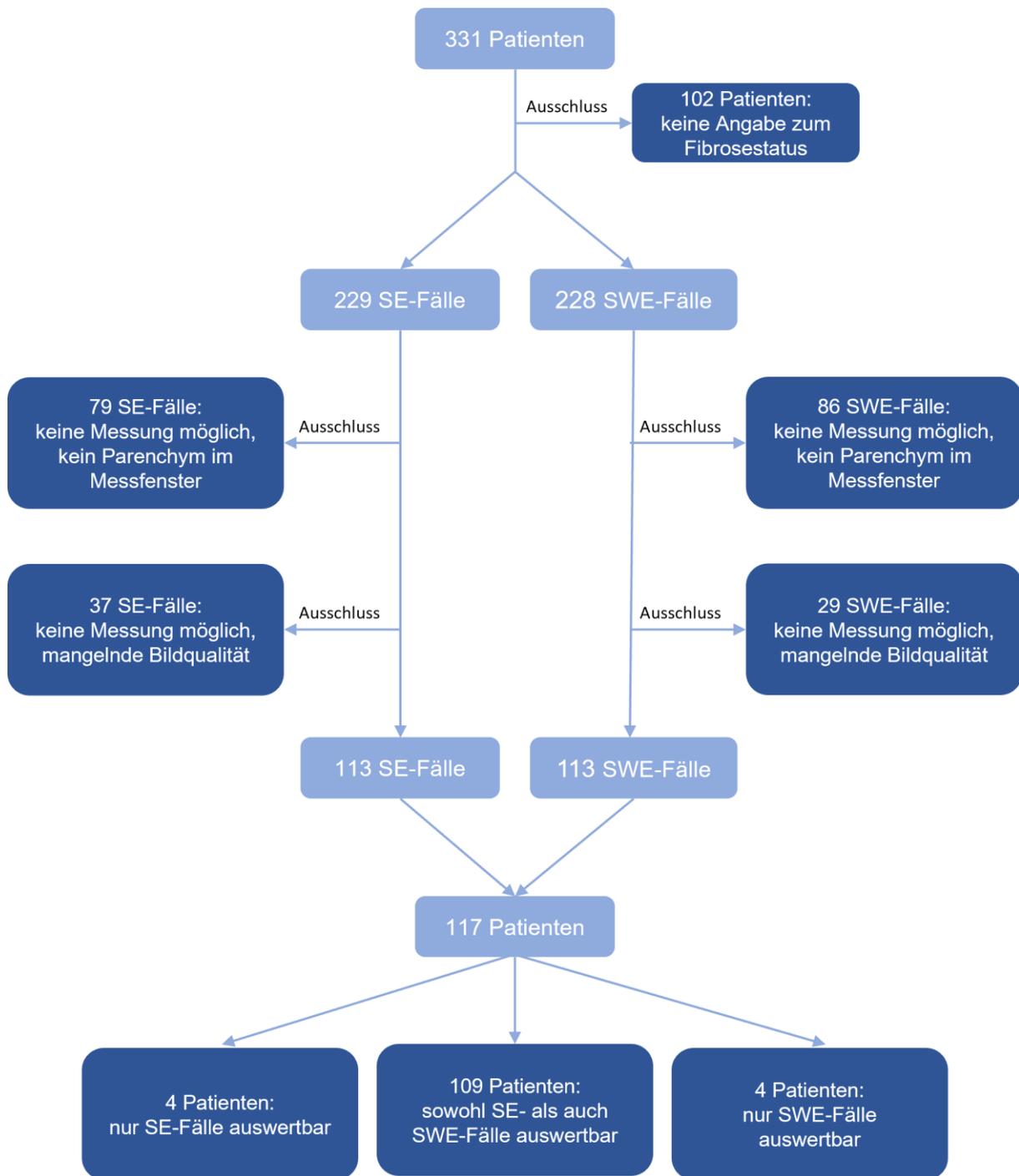
Zunächst wurden retrospektiv 331 Patienten erfasst, welche jeweils im Rahmen einer Leberoperation zwischen Januar 2017 und September 2020 einen IOUS und somit eine intraoperative Ultraschall-Elastographie am Universitätsklinikum Regensburg erhielten.

Es erfolgte der Ausschluss von 102 Patienten aufgrund fehlender Angaben zum detaillierten Fibrosestatus im histopathologischen Befund.

Somit wurden in der weiteren Erhebung die US-Bilddaten der verbliebenen 229 Patientenfälle analysiert. Bei einem der Patientenfälle wurde lediglich eine SE und keine SWE durchgeführt. Somit ergaben sich 229 SE-Bilder und 228 SWE-Bilder zur weiteren Analyse.

Da auf Grund mangelnder Qualitätsindikatoren in der SE oder SWE oder insuffizienter Ausdehnung des Elastographie-Messbereichs weitere 116 SE und 115 SWE-Fälle ausgeschlossen wurden, ergab sich eine Gesamtzahl von 113 SE-Fällen und 113 SWE-Fällen bei insgesamt 117 Patienten zur abschließenden Auswertung. Davon konnten bei 109 Patienten sowohl die SE-Fälle als auch die SWE-Fälle ausgewertet werden. Bei vier Patienten konnten nur die SE-Fälle und bei weiteren vier Patienten konnten nur die SWE-Fälle ausgewertet werden, aufgrund bereits genannter grafikbedingter Mängel der elastographischen Darstellungen.

Abbildung 2 zeigt den Prozess der Erfassung des Patientenkollektivs und die Diskrepanz zwischen Patientenzahl und auswertbaren SE- und SWE-Fälle in einem Flussdiagramm auf.



**Abbildung 2:** Erfassung des Patientenkollektivs für die Elastographie-Daten

## 3.2 Technische Grundlagen der Elastographie-Techniken

### 3.2.1 Grundlagen der Elastographie

Durch die moderne Technik der Ultraschall-Elastographie kann eine semi-quantitative bzw. quantitative Evaluation der Elastizität von Lebergewebe erfolgen (24,35,54). Die Ultraschall-Elastographie wurde erstmals 1991 von Ophir et al. als quantitative Methode zur Darstellung der Dehnung und Elastizität von Geweben auf der Grundlage von externer Kompression beschrieben (55). Hierdurch ermöglicht die Elastographie eine Alternative zur manuellen Palpation, welche durch den subjektiven Eindruck limitiert ist in der exakten Gewebsbeurteilung (32,56).

Im Rahmen von Leberparenchymerkrankungen treten Veränderungen in der Gewebesteifheit auf. Der zunehmende Elastizitätsverlust des Leberparenchyms bei fibrosierenden Erkrankungen kann elastographisch qualitativ und quantitativ dargestellt werden. (31,54)

Der Elastizitätsmodul E, auch als Youngscher Modul (E-Modul) bekannt, ist eine Materialkonstante mit der SI-Einheit N/mm<sup>2</sup> (31,35,57). Er stellt eine optimale Beschreibung der Unterschiede in der Elastizität verschiedener biologischer Gewebe dar und wird somit in der Elastographie-Technik als eine Quantifizierung der Gewebesteifheit genutzt (31,54,58). Je größer der E-Modul, desto steifer das untersuchte Gewebe (35,54,59). Damit stellt der E-Modul ein reproduzierbares, gleichgestelltes Instrument im Vergleich zur Palpation mit einem hohen diagnostischen Stellenwert dar (35,54,57,58).

Der E-Modul wird über das Hooksche Gesetz charakterisiert (54,57). Dies wird durch folgende Formel definiert:

$$E = \sigma / \varepsilon$$

**Formel 1:** Hooksches Gesetz, E = Elastizitätsmodul,  $\sigma$  = Spannung,  $\varepsilon$  = Dehnung. (54,57)

Der Schermodul G stellt einen weiteren wichtigen Kennwert bei der Untersuchung der Gewebselastizität dar (35,54,58). Er setzt sich zusammen aus dem Verhältnis der Schubspannung und Schubdehnung (35,54). G ermöglicht eine Aussage zur

Verformbarkeit eines Körpers (31). Der Schermodul stellt einen relevanten Parameter zur Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit  $c$  dar (31,35,54). Dabei gilt: Je größer der Schermodul  $G$ , desto größer ist auch die Scherwellengeschwindigkeit  $c$  (35,54).  $c$  wird durch folgende Formel beschrieben:

$$c = \sqrt{G / \rho}$$

**Formel 2:** Berechnung der Scherwellengeschwindigkeit  $c$ ,  $\rho$  = Dichte,  $G$  = Schermodul. (35,54)

Überdies definiert der Kompressionsmodul  $K$  den erforderlichen Druck in Kilopascal (kPa), um eine Körperverformung hervorzurufen (31,35). Somit kann die Elastizität auch durch den Kompressionsmodul  $K$  charakterisiert werden (31,54).

Auf der Grundlage dieser drei Module kann bei der Vorgehensweise der Elastographie die Geschwindigkeit der Scherwelle (in m/s) und der Youngsche Modul (in kPa) durch das Ultraschallgerät berechnet und angezeigt werden (31,35,58,59).

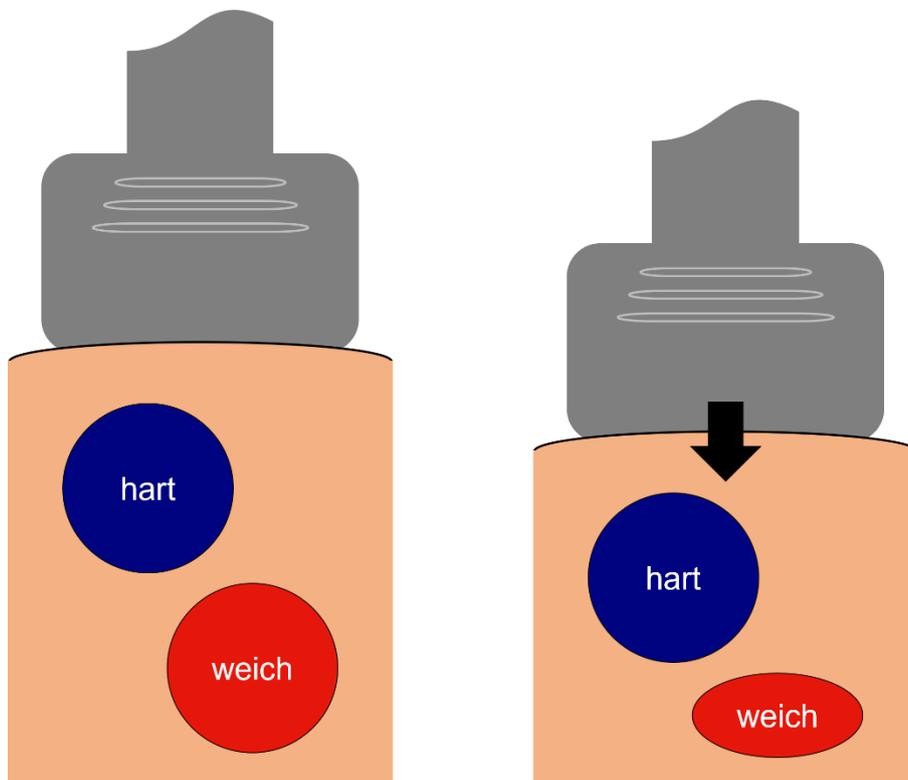
In der Praxis heißt das nun: es wird auf das untersuchte Gewebe eine äußere Kraft appliziert, wobei die dadurch verursachten Bewegungen detektiert werden. Die von außen zugeführte Kraft kann zwei verschiedenen Impulsursachen zugeordnet werden: den statischen und den dynamischen Methoden. (54,58)

Die statische Methode (Strain-Elastographie) zeichnet sich durch die manuelle Kompression des Gewebes aus (35,54). Die dynamische Herangehensweise zeichnet sich durch die Messung der Ausbreitungsgeschwindigkeit von Scherwellen im Gewebe aus (31,32). Diese Scherwellen können sowohl durch äußere Vibration, als auch durch ultraschallindizierte Schallstrahlungskraft (acoustic radiation force, ARF) erzeugt werden (31,35).

Derzeit finden gemäß aktueller Literatur insbesondere folgende Elastographie-Techniken Einsatz in der klinischen Anwendung: die Transiente Elastographie (TE), das ARFI-Imaging, die Punkt-Scherwellen-Elastographie (pSWE) und die 2D-Scherwellen-Elastographie (SWE) (7,34,60).

### 3.2.2 Strain-Elastographie

Mittels Wechsel von Kompression und Relaxation kann eine Deformierung des untersuchten Gewebes durch manuell zugeführten Druck mit der Ultraschallsonde auf die Körper- bzw. Organoberfläche erzielt werden (31,35,60,61). Die hierbei messbaren Elastizitätsunterschiede werden in Echtzeit graphisch erfasst, weshalb das Verfahren auch als Realtime-Elastographie (RTE) bezeichnet wird (31,60,61). Diese Methode wird als Dehnungs-, Kompressions-, oder Strain-Elastographie bezeichnet (35). Dabei gilt das Prinzip, dass weiche Gewebsteile leichter komprimiert werden als harte Gewebsteile (32,60,61). Abbildung 3 zeigt eine schematische Übersicht über die Applikation der Strain-Elastographie.



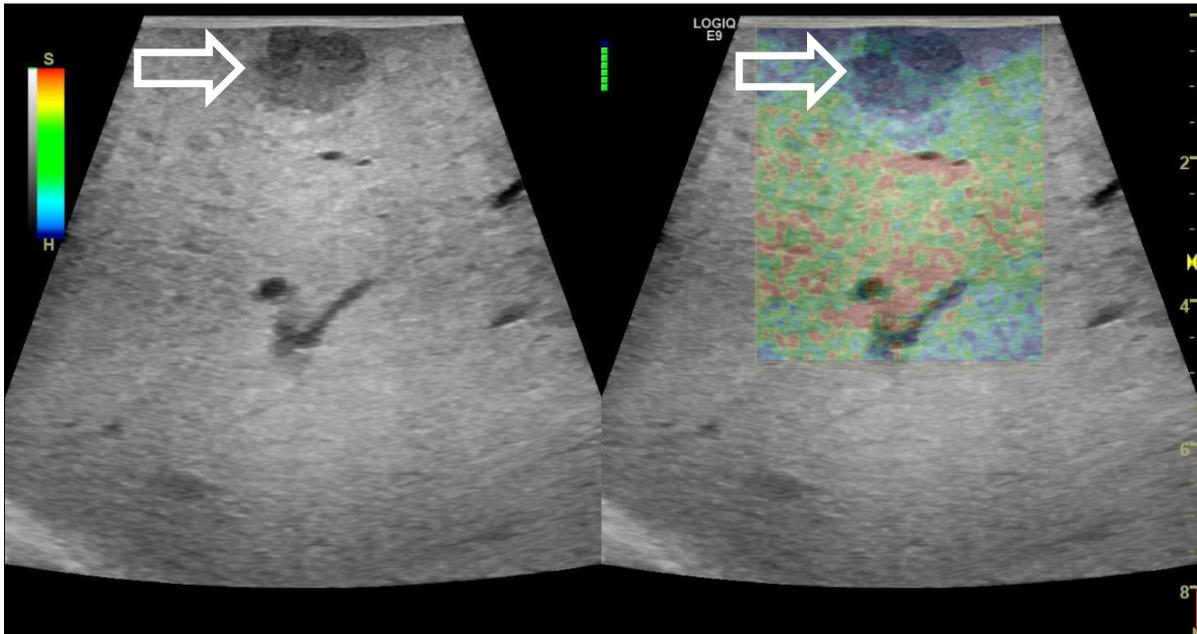
**Abbildung 3:** Schematische Darstellung des Kompressionscharakters von unterschiedlichen Geweben bei der Strain-Elastographie. Weiche Gewebeteile (hier rot dargestellt) können durch die Ultraschallsonde leichter komprimiert werden als harte Gewebeteile (hier blau gekennzeichnet). Modifiziert nach (31,35,54)

Durch Gegenüberstellung des Ultraschallechosignals im relaxierten und komprimierten Zustand kann die Gewebsverschiebung an jedem Punkt errechnet werden (35). Aus dem Verhältnis der Verformung zweier angrenzender Strukturen wird anschließend die Dehnung  $\epsilon$  ermittelt (35). Mithilfe der Dehnung  $\epsilon$  und der Spannung  $\sigma$  kann der E-Modul bestimmt werden (35,62). Die Dehnung repräsentiert die relative Steifheit, da Bereiche mit einem großen E-Modul über eine kleine Dehnung verfügen (31,35,62).

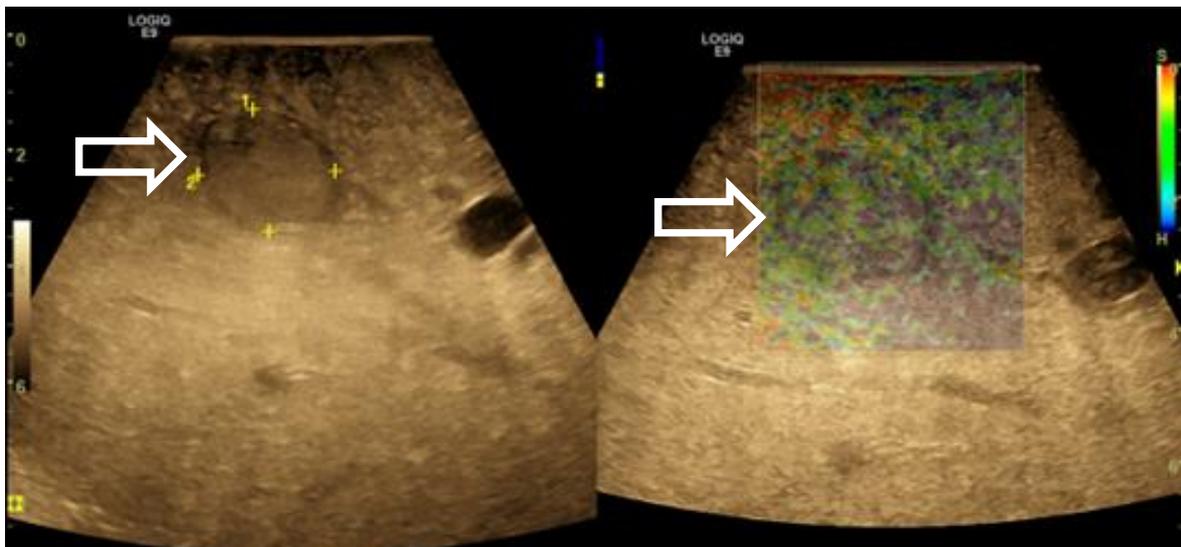
Die Darstellung der Elastizitätsunterschiede erfolgt durch ein sogenanntes Elastogramm in Form einer Farbkarte (2,60,61). Die berechnete Dehnung wird als Mittelwert im Rahmen eines zuvor festgelegten Bereichs (region of interest, kurz ROI) angezeigt, um ein Live-Bild zu bekommen (35). In der Regel wird das B-Bild mit einer durchscheinenden Farbmappe überlagert oder es erfolgt eine Darstellung im Doppelbildmodus (60,61). Dies zeigt sich in der klinischen Anwendung als sehr hilfreich, da die Elastizitätsbildgebung direkt mit der Morphologie im B-Bild-Modus verglichen werden kann (2,35). Zurzeit werden verschiedene Farbcodierungen je nach Gerätehersteller verwendet (60).

In dieser Studie wurde das System LOGIQ E9 (GE Healthcare, Chicago, IL) verwendet.

Abbildungen 4 und 5 zeigen beispielhaft die Strain-Elastographie-Darstellung bei einer Patientin mit Fibrosestatus F0 und einem F6-Fibrose Patienten, welche aufgrund eines malignomsuspekten Lebertumors operiert wurden.



**Abbildung 4:** Strain-Elastographie mit LOGIQ E9 (GE Healthcare) einer 72-jährigen Patientin mit Fibrosestatus F0 und Verdacht auf eine Lebermetastase (weißer Pfeil). Links ist das B-Bild dargestellt. Rechts in der Abbildung erkennt man das überlagerte B-Bild mit der SE-Farbmappe. Mittig zwischen beiden Bildern ist die Qualitätssäule abgebildet. Grün steht für eine sehr gute Bildqualität. Rot zeigt eine mangelnde Bildqualität an. Am linken Abbildungsrand ist die Farbcodierungssäule dargestellt. Rot gilt als weich (S für soft) und blau steht für hartes Gewebe (H für hard). Der Lebertumor imponiert durch eine blaue Farbdarstellung, also verhärtet. Das umgebende Leberparenchym zeigt sich jedoch überwiegend rot auf grünem Grund, also weich. Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg



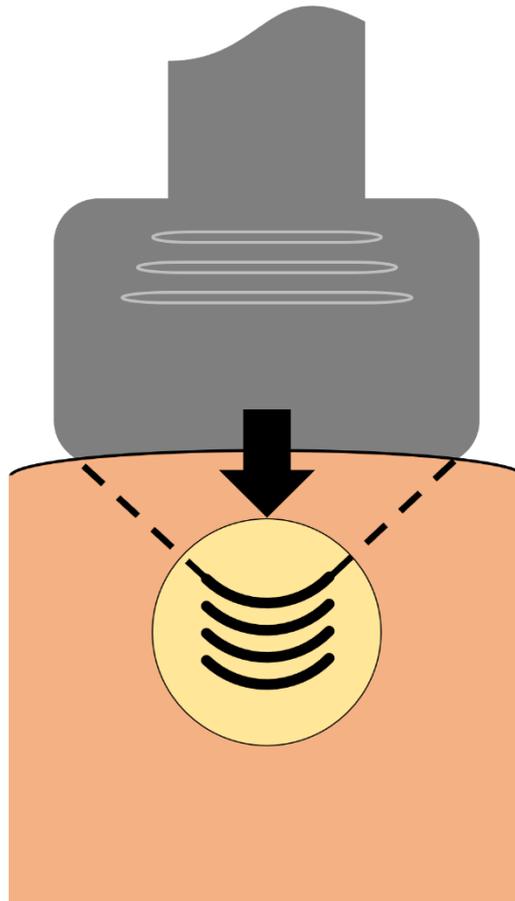
**Abbildung 5:** Strain-Elastographie mit LOGIQ E9 (GE Healthcare) eines 66-jährigen Patienten mit einer Leberzirrhose (F6). Hier imponiert der Tumor (weißer Pfeil) durch ein blau/grün gesprenkeltes Farbmuster, also fleckig hart. Auch das umgebende Leberparenchym zeigt sich überwiegend blau-grün, also verhärtet. Im linken B-Bild-Ultraschall wurde vom behandelnden Radiologen eine Größenmessung vorgenommen (gelbe Längenmarkierung). Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg

Die Vorteile der SE liegen in der visuellen Kontrolle der Messungen und der sofortigen Verfügbarkeit der Ergebnisse (2,35). Jedoch bestehen Limitationen in der untersucherabhängigen, subjektiven Ausführung der Kompressionstechnik und erlaubt herstellerabhängig oftmals eine rein qualitative bzw. semi-quantitative Diagnostik (2,31).

### **3.2.3 Scherwellen-Elastographie**

Die Methode der ultraschallinduzierten Impulserzeugung basiert auf dem Prinzip der ARF (2,35,58). Hierbei werden fokussierte Impulse, auch als "beams" bezeichnet, vom Ultraschallkopf ausgesandt (63). Zunächst werden „pre-push reference-beams“ emittiert, welche auch als A-Linien bezeichnet werden. Diese Referenzstrahlen erkennen den physiologischen Gewebeszustand und werden zur späteren Berechnung der Gewebsdeformation benötigt. (63) Anschließend entsendet die Sonde den „pushing-beam“ längs der A-Linien, welcher nun eine größere Intensität aufweist (63). Dieser Impuls, welcher eine Dauer von 0,1-0,5 ms, eine Stärke von 1400 W/cm<sup>2</sup> und eine Frequenz von 2-7 MHz aufweist, erzeugt durch das Auftreffen im Gewebe die ARF (63).

Abbildung 6 zeigt schematisch das Prinzip der ARF-Erzeugung.



**Abbildung 6:** Schematische Darstellung der ARF-Erzeugung. Durch die Entsendung der „pushing-beams“ entsteht im Gewebe die Schallstrahlungskraft. Modifiziert nach (31,35,54)

Die Strahlungskraft  $F$  erregt das Parenchym und deformiert es im Rahmen von wenigen Mikrometern. Die Kraft breitet sich in Form von Scherwellen senkrecht zu den Ultraschallwellen mit einer Geschwindigkeit von 1-10 m/s aus. (2,35) Das Ausmaß der Verschiebung wird von verschiedenen Aspekten beeinflusst. So kann ARF durch folgende Formel definiert werden:

$$F = (2 \cdot \alpha^* \cdot I) / c$$

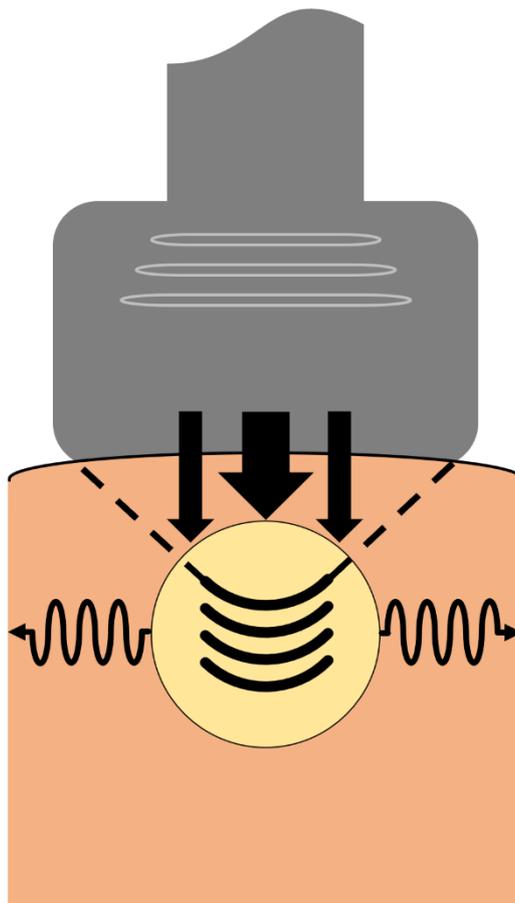
**Formel 3:** Berechnung der Kraft  $F$ ,  $c$  = Schallgeschwindigkeit,  $I$  = Gewebeintensität,  $\alpha^*$  = Absorption. (35)

Besonders in weichem Gewebe ist die Absorption des einfallenden Impulses groß. (35,63)

Nach der Aussendung der „pushing-beams“ emittiert der Ultraschallkopf schließlich die „tracking-beams“. Diese sind übliche B-Mode Ultraschallstrahlen, welche eine

Impulsfrequenz von 5-10 kHz für 3-5 ms aufweisen. Diese Strahlen erfassen nun die entstandene Verformung des Gewebes. (63)

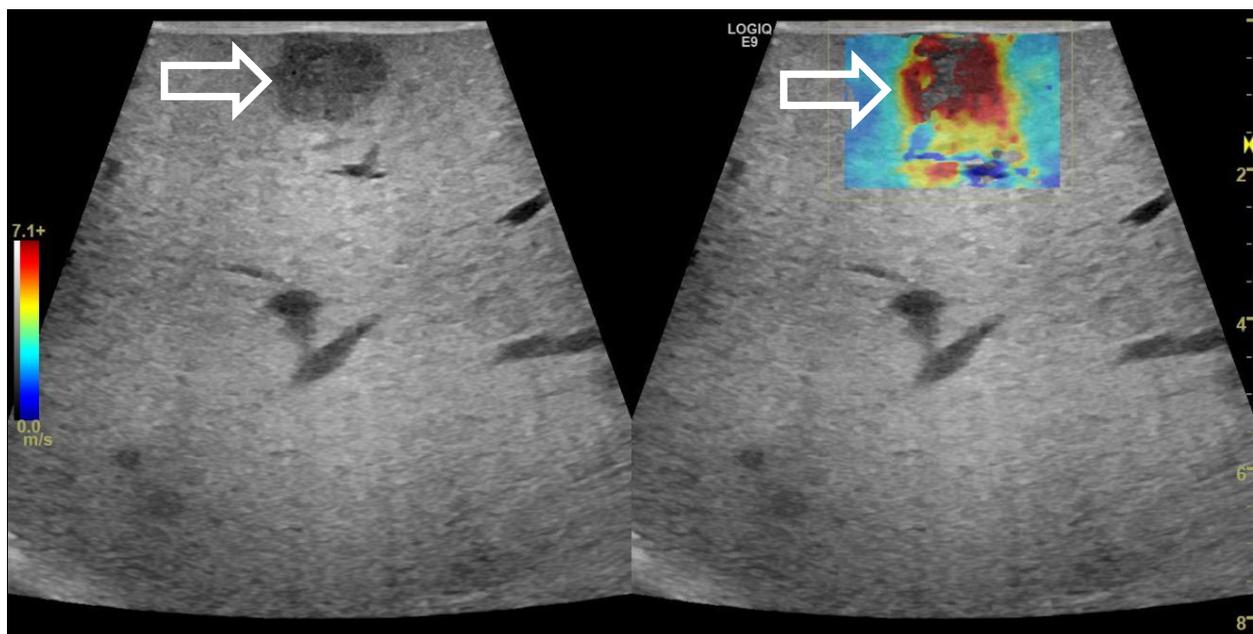
Die in dieser Studie untersuchte 2D-Scherwellen-Elastographie (2D-SWE) zeigt eine Weiterentwicklung des ARFI-Systems. Hierbei können zwei- oder dreidimensionale SWE-Bilder erzeugt und sowohl qualitativ als auch quantitativ ausgewertet werden. (21,31) Dabei wird zunächst ein bestimmter Bereich ausgewählt (die sogenannte Q-Box). Im Vergleich zur ursprünglichen ARFI-Methode werden in diese Region zeitgleich mehrere Impulse (die „push-pulses“) in verschiedene Tiefen entsendet. (2) Die „push-pulses“ verlaufen hierbei vertikal von der US-Sonde mit 1350-1600 m/s und somit wesentlich schneller als die erzeugten Scherwellen, welche lediglich eine Geschwindigkeit von maximal 10 m/s aufweisen und sich in horizontaler Richtung ausbreiten (21). Abbildung 7 zeigt dieses Prinzip in vereinfachter Form.



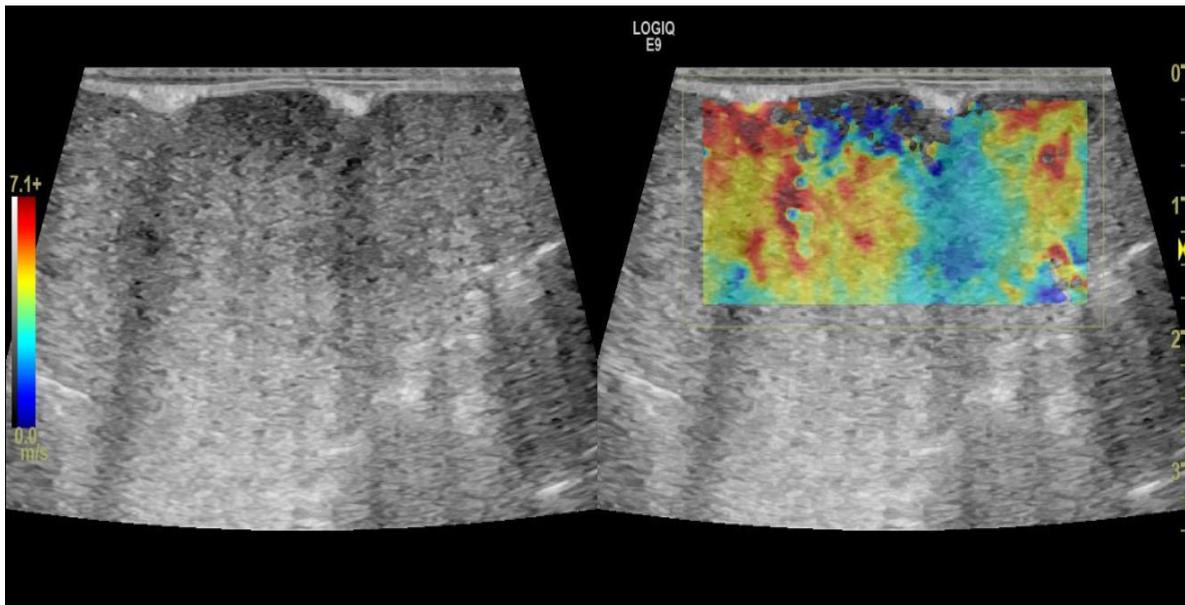
**Abbildung 7:** Schematische Darstellung der SWE. Hier werden parallel mehrere Impulse vertikal in verschiedene Tiefen gesendet. Die daraus resultierenden Scherwellen verlaufen langsamer als die Schallimpulse und breiten sich in horizontaler Richtung aus. Modifiziert nach (31,35,54)

Durch das „ultra-fast-imaging“ kann die Ausbreitung der Wellen in Echtzeit erfasst und mit bis zu 20.000 Bilder pro Sekunde detektiert werden. Der Detektionsvorgang dauert nur wenige Millisekunden, wodurch das Resultat unabhängig von Bewegungen ist. (2,31) Anhand des E-Moduls werden die entsprechenden Elastizitäten errechnet (21,31). Diese werden einerseits als Farbfenster über das B-Bild gelegt, so dass man bereits einen qualitativen Eindruck der Gewebsteifigkeit erhält; andererseits können durch die Platzierung von ROIs in die Q-Box quantitative Parameter wie die Geschwindigkeit der Scherwellen in m/s oder die Gewebesteifigkeit in kPa erhoben werden (2,21,31).

Abbildung 8 und 9 zeigen beispielhaft die Darstellung des Elastogramms der SWE des Ultraschallgeräts LOGIQ E9 von GE Healthcare einer Patientin mit Fibrosestatus F0 und eines Patienten mit einer Leberzirrhose (F6), welche angesichts eines malignomsuspekten Lebertumors operiert wurden.



**Abbildung 8:** 2D-SWE mit LOGIQ E9 (GE Healthcare) einer 72-jährigen Patientin mit Fibrosestatus F0 und Verdacht auf eine Lebermetastase (weißer Pfeil). Hier ist analog zur SE-Darstellung links in der Abbildung das B-Bild dargestellt. Rechts befindet sich das B-Bild überlagert mit der SWE-Farbmappe. Links am Abbildungsrand befindet sich die Farbcodierung. Blau steht für weiches Gewebe (0.0 m/s) und rot codiert verhärtetes Gewebe (7.1+ m/s). In diesem Fall imponiert der Tumor durch ein rotes/gelbes Farbmuster. Diese Struktur wird durch die SWE folglich als verhärtet gezeigt. Das umgebende Lebergewebe wird als blau/türkis dargestellt. Somit wird das Leberparenchym als weich aufgezeigt. Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg



**Abbildung 9:** 2D-SWE mit LOGIQ E9 (GE Healthcare) eines 58-jährigen Patienten mit einer Leberzirrhose (F6). Hier imponiert das Lebergewebe in einem überwiegend orange/gelben Farbmuster. Folglich zeigt die SWE das Gewebe hier als verhärtet an. Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg

Die Messungen können auch retrospektiv an digital gespeicherten Loops oder Bildern erfolgen (2,31). Außerdem erlaubt das Echtzeit-SWE Verfahren eine optische Überwachung der Messlokalisierung (2). Zudem ist die Technik weniger abhängig vom Bediener als bei der Strain-Elastographie, da die Gewebsverschiebung durch den Ultraschallstrahl erfolgt (21,31).

### 3.3 Intraoperativer Ultraschall - Durchführung

Der intraoperative Ultraschall erfolgte in allen Fällen im Rahmen einer onkologischen Leberoperation am Universitätsklinikum Regensburg durch einen erfahrenen Radiologen. Dies erfolgte nach schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten.

Nach explorativer Laparotomie und vollständiger Mobilisation der Leber in situ wurde die intraoperative Ultraschalluntersuchung unter sterilen Bedingungen direkt auf dem mobilisierten Organ durchgeführt. Die manuelle Sondenführung erfolgte durch den jeweiligen Operateur. Der IOUS wurde unter Einsatz einer modernen US-Maschine (LOGIQ E9, GE Healthcare) mit einer Multifrequenz-Linearsonde (6-9 MHz) und einer T-förmigen OP-Sonde (3-9 MHz) durchgeführt. Es wurden jeweils Einzelbilder sowie Cine-Loops von 5-60 Sek, je nach US-Technik, digital auf dem Ultraschallgerät sowie im PACS gespeichert.

Zunächst erfolgte die Untersuchung der Leber mittels B-Bild-Sonographie, um die Morphologie des Tumorgewebes und des umgebenden Parenchyms zu beurteilen. Mittels anschließender FKDS wurde die Vaskularisation von Tumoren sowie die Perfusion der Lebergefäße intraoperativ dokumentiert. Zur Beurteilung der Elastizitätseigenschaften der Lebertumore sowie des Leberparenchyms wurden die Strain-Elastographie und Scherwellen-Elastographie angewandt. Zunächst wurde das Messfenster über die zu beurteilende Zielläsion gelegt und anschließend zwei oder mehr SE- bzw. SWE-Schleifen erfasst. Dabei wurde auf die maximale Ausdehnung des Elastographie-Fensters geachtet, um das umgebende Leberparenchym möglichst großflächig mit einzuschließen. Hierdurch konnten die elastischen Eigenschaften der Leberläsion und des angrenzenden Leberparenchyms mithilfe der Farbcodierung qualitativ bewertet werden. Durch direkte Messungen in den gespeicherten Elastographie-Loops konnten zudem auch semi-quantitative bzw. quantitative Messwerte der Elastizität des Lebertumors und des umgebenden Lebergewebes dokumentiert werden.

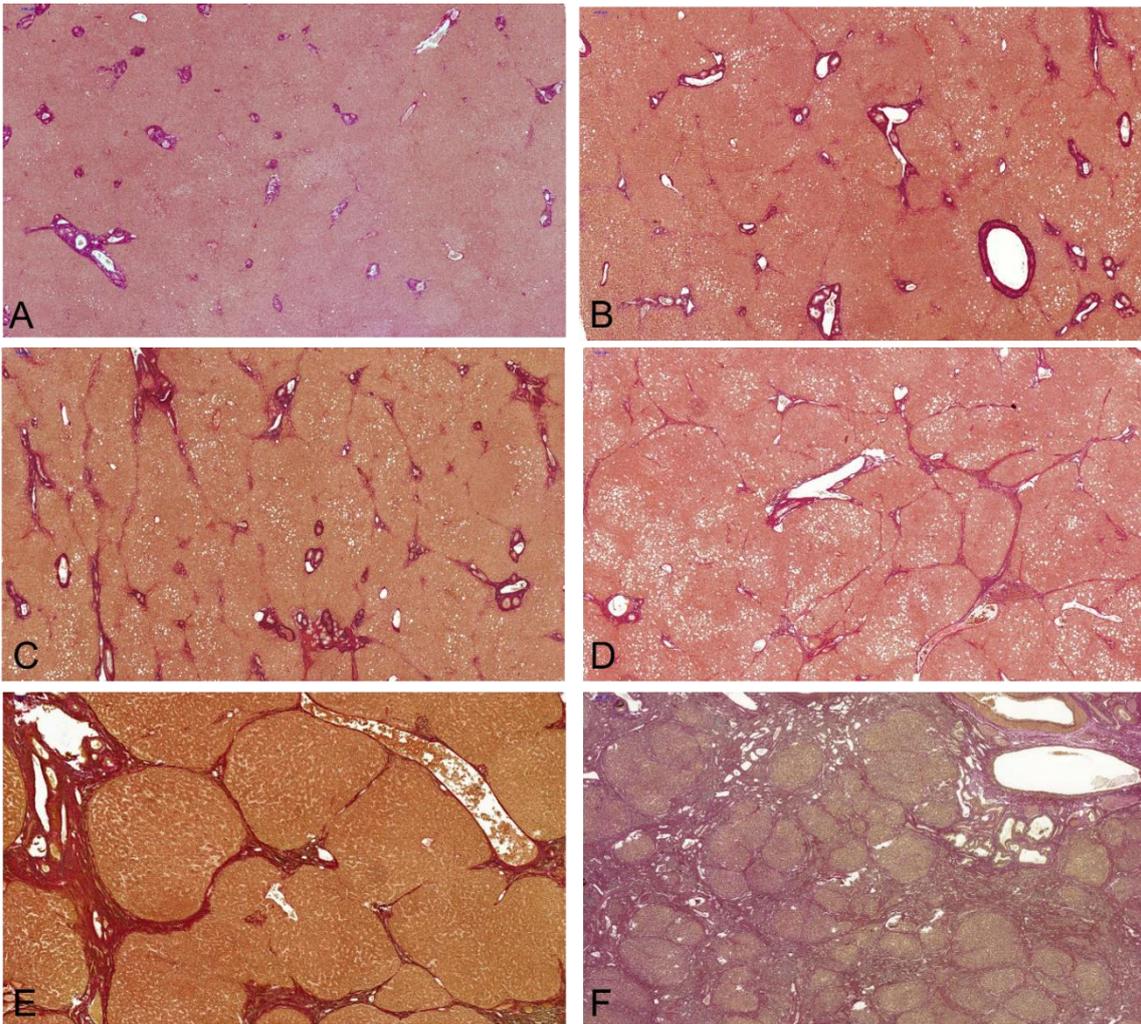
Die digital gespeicherten US-Daten wurden sekundär deskriptiv, semi-quantitativ (SE) bzw. quantitativ (SWE) ausgewertet.

### 3.4 Histopathologische Untersuchung

In allen eingeschlossenen Fällen lagen endgültige histopathologische Befunde der Tumore sowie der Beschaffenheit des Leberparenchyms nach Leberteilresektion vor.

Für die histopathologische Untersuchung wurden zunächst Schnitte angefertigt und diese mit Elastica-van-Gieson-Färbung, Periodic-Acid-Schiff-(PAS)-Färbung, Berliner-Blau-Färbung und/oder Sirius-Färbung behandelt. Neben der Deskription des Tumorgewebes, insbesondere der Dignität und der Ausdehnung im Resektat, erfolgte die Beurteilung des umgebenden Leberparenchyms. Es wurde eine ggf. vorhandene Siderose, Steatose (in %) oder Fibrose/Zirrhose (klassifiziert nach ISHAK-Score F0-F6) im histopathologischen Befund dokumentiert.

Abbildung 10 zeigt charakteristische Beispielbilder der histopathologischen Erscheinung der unterschiedlichen Fibrosegrade nach ISHAK.



**Abbildung 10:** Repräsentative mikroskopische Erscheinung der Leberfibrosegrade. Färbung: Elastica-van-Gieson. Dargestellt sind die Grade nach ISHAK F0, F2 - F6. Sehr gut erkennbar ist hier die konstante Zunahme des bindegewebigen Umbaus des Lebergewebes bei steigendem Fibrosegrad. Kollagenfasern erscheinen in dieser Färbung rot. A = F0, B = F2, C = F3, D = F4, E = F5, F = F6. Bildquelle: Institut für Pathologie Universitätsklinikum Regensburg

### **3.5 Auswertung der erhobenen Parameter und Ultraschall-Daten**

#### **3.5.1 Auswertung der Patientenstammdaten**

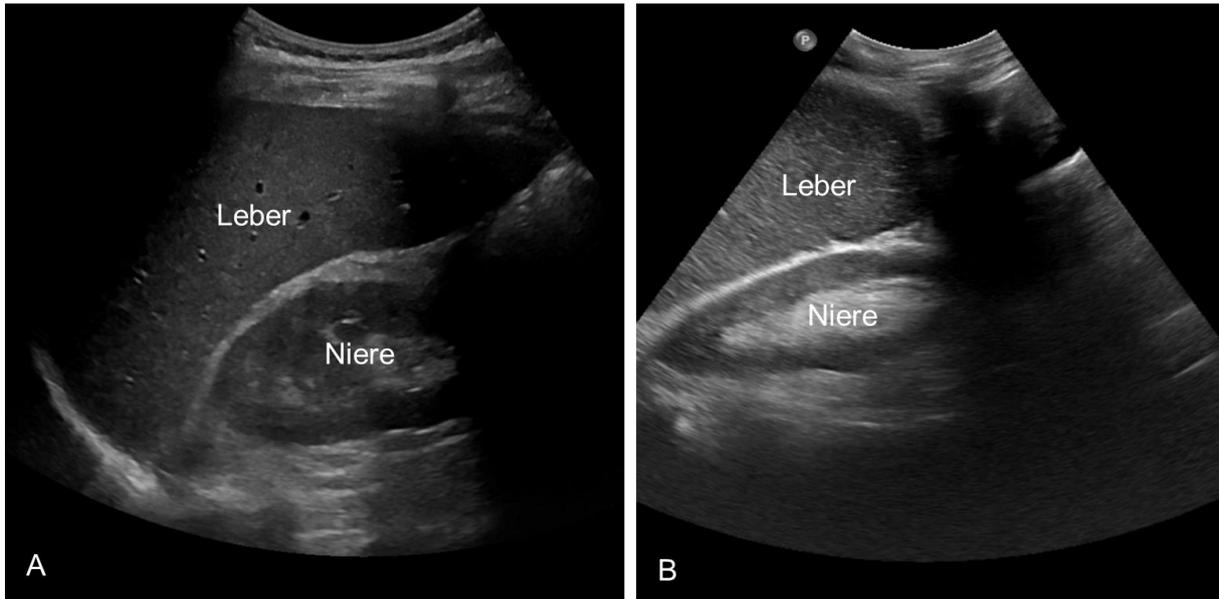
Es wurden von allen 117 Patienten Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, Datum der Operation/Untersuchung, präoperative bzw. komplementäre Bildgebung und Art der Operation aus den im KIS hinterlegten Arztbriefen und Operationsberichten tabellarisch dokumentiert.

#### **3.5.2 Auswertung des histopathologischen Befundes**

Aus dem im KIS hinterlegten Pathologiebefund wurde der Fibrosegrad des Leberparenchyms nach Resektion oder Probeexzision ermittelt. Dieser wurde als Korrelationswert/Goldstandard herangezogen. Hierbei wurde der ISHAK-Score (F0-F6) angewandt.

#### **3.5.3 Auswertung des Ultraschall-B-Bildes**

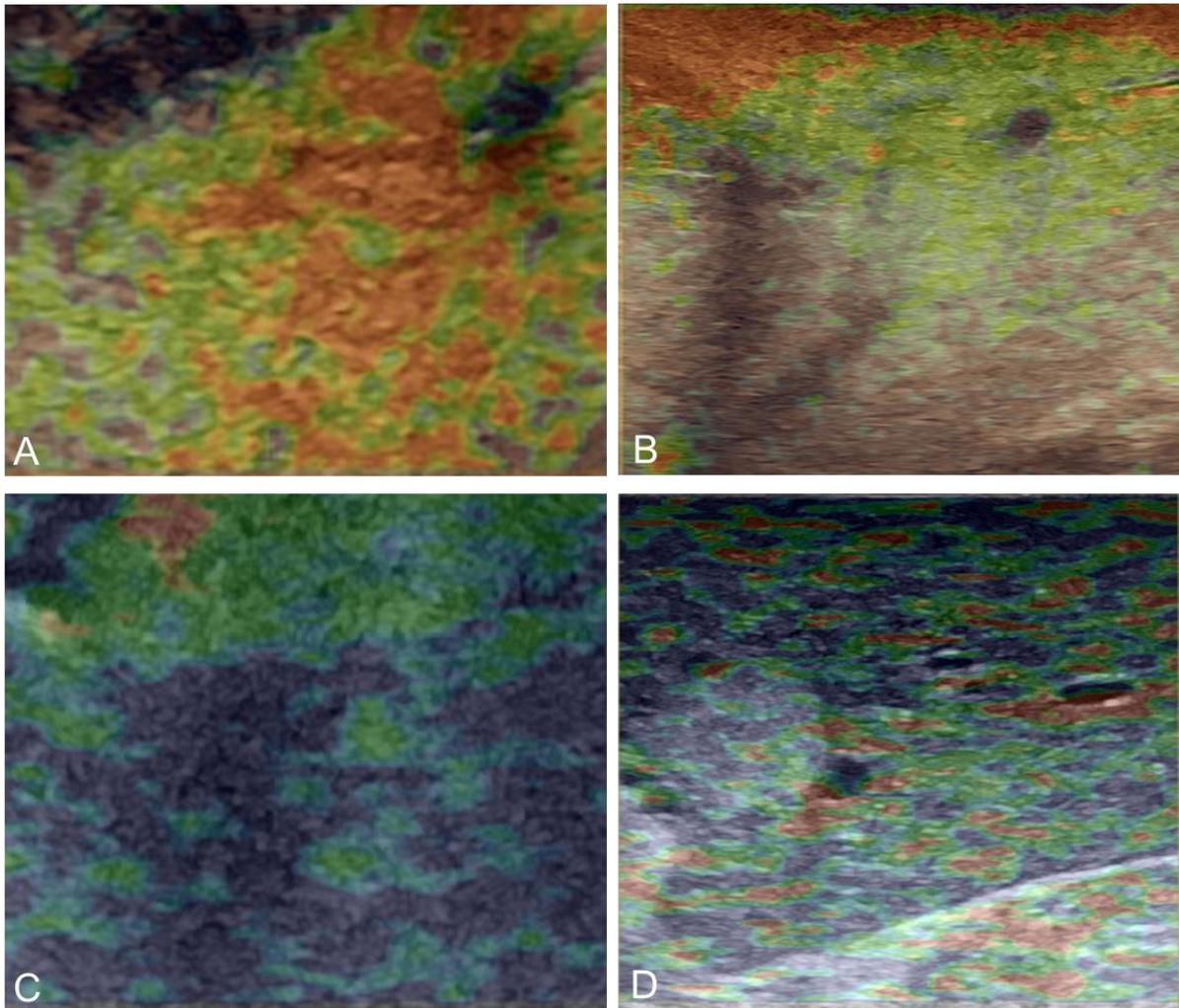
Die Auswertung des B-Bildes eines jeden Patienten erfolgte retrospektiv mittels Evaluation der Echogenität des Leberparenchyms. Eine visuelle Einteilung des Parenchyms in „echogleich“, „echoreich“ oder „echoarm“ wurde in allen 117 Fällen zur qualitativen Einschätzung des Fibrosegrades durchgeführt. Je echoreicher das Leberparenchym, desto verhärteter ist das Gewebe (41,64). Abbildung 11 zeigt beispielhaft eine Gegenüberstellung der Echogenität einer gesunden Leber und einer zirrhotisch veränderten Leber im B-Bild im Vergleich zur Niere.



**Abbildung 11:** Charakteristische Darstellung der Echogenität der Leber im B-Bild im Vergleich zur Niere. Bild A zeigt eine gesunde Leber, welche etwa echogleich wie die angrenzende Niere erscheint. Im Vergleich dazu ist im Bild B eine Zirrhose abgebildet, welche echoreicher, d.h. strukturdichter als die angrenzende Niere wirkt. Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg

### 3.5.4 Qualitative Auswertung der Strain-Elastographie

Die qualitative Auswertung der 113 SE-Fälle erfolgte analog zum B-Bild visuell anhand des Bildeindrucks der Farbkarte des Elastogramms. Hierbei wurde das Farbmuster des untersuchten Leberparenchyms in „weich“ (min. 50 % rot, gelb), „anteilig verhärtet“ (als Übergangsform, teilweise blau, grün und rot), „verhärtet“ (min. 50 % blau, türkis) und „inhomogen“ (diffuse Farbverteilung) eingeteilt und der Befund tabellarisch dokumentiert. Anhand dieser Einteilung erfolgte die qualitative SE-Bewertung verschiedener Fibrorestadien in jedem Fall in Korrelation zur abschließenden Histopathologie. Abbildung 12 zeigt repräsentative Farbmuster der verschiedenen Fibrorestadien.

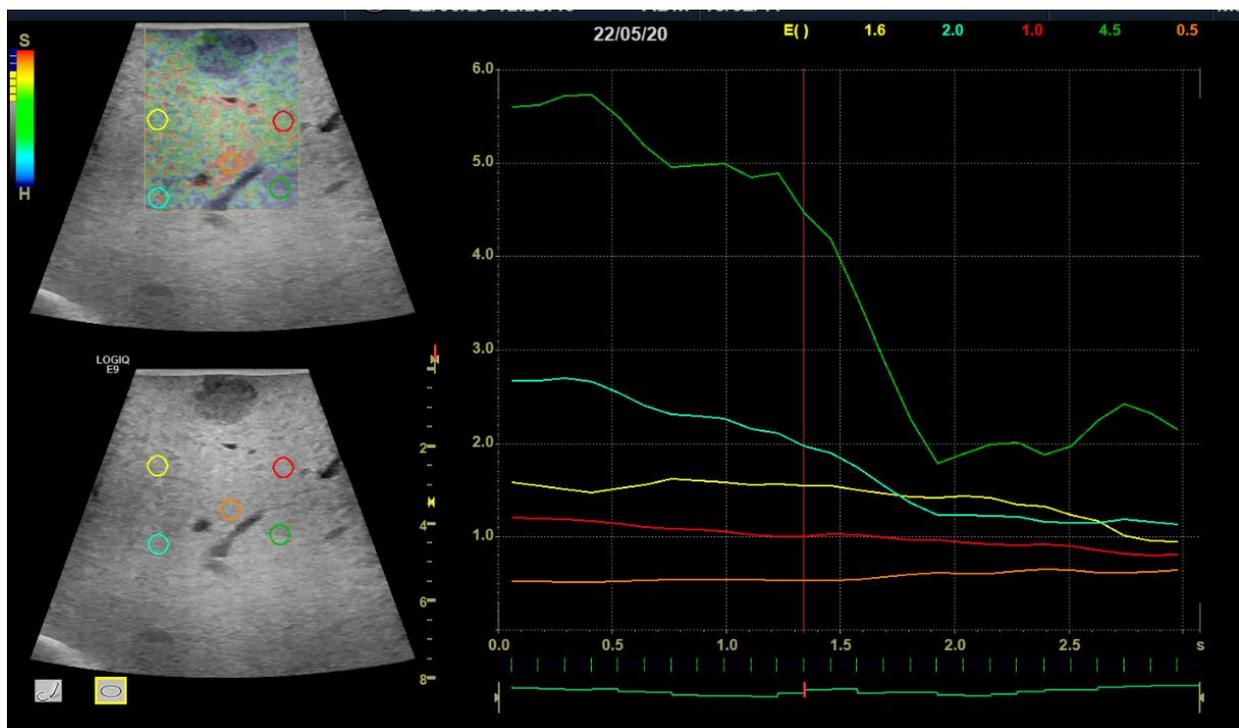


**Abbildung 12:** Repräsentative Farbmuster zur qualitativen Beschreibung der SE. Bild A zeigt das Farbmuster „weich“ (min. 50 % rot, gelb) eines SE-Falls einer 49-jährigen Patientin mit Fibrosestatus F0. Bild B zeigt das Farbmuster „anteilig verhärtet“ (Übergangsform, teilweise blau, grün und rot) eines 65-jährigen Patienten mit einer F5-Fibrose. Bild C zeigt die Farbdarstellung „verhärtet“ (min. 50 % blau, türkis) eines 71-jährigen Patienten mit einer Leberzirrhose (F6). Bild D zeigt die Farbdarstellung „inhomogen“ (diffuse Farbverteilung) eines 81-jährigen Patienten mit einer Leberzirrhose (F6). Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg

### 3.5.5 Semi-quantitative Auswertung der Strain-Elastographie

Zur Objektivierung des qualitativen Bildeindrucks erfolgte die semi-quantitative Auswertung der 113 SE-Cine-Loops mittels Q-Analyse. Die Q-Analyse ermöglicht die semi-quantitative Evaluation durch Umrechnung der Elastizitätsdifferenzen des untersuchten Gewebes zwischen komprimiertem und relaxiertem Zustand in Abhängigkeit der Zeit. Hierfür wurden innerhalb des Farbelastogramms jeweils fünf

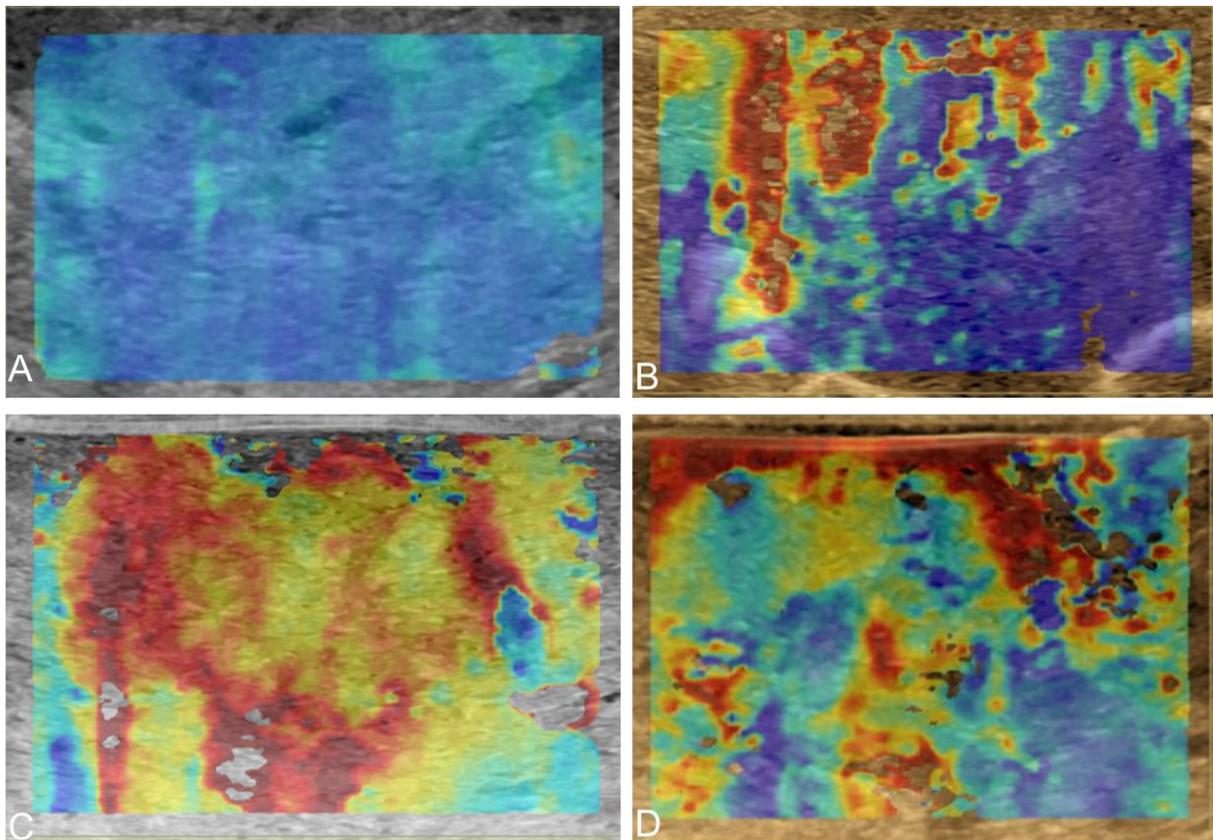
ROIs der Größe 5 x 5 mm im untersuchten Leberparenchym platziert. Bei der Platzierung wurde in allen Fällen ein ausreichender Abstand zu Läsionen, Gefäßen und Gallenwegen eingehalten sowie auf eine repräsentative Verteilung der ROIs geachtet. Für jeden der fünf ROIs wurden die semi-quantitativen Messwerte zwischen 0 und 6 zu fünf verschiedenen Zeitpunkten erhoben und dokumentiert. Es wurde zu ROI 1-5 jeweils ein Mittelwert berechnet sowie ein Gesamtmittelwert aller 25 Messungen pro Fall dokumentiert. Die gemessenen Werte wurden in jedem Fall zum histopathologischen Befund korreliert. Als Qualitätsindikator der SE-Auswertung galt eine Punkteskala von mindestens einem roten bis zu sieben grünen Punkten (rot = unzureichend; grün = hohe Qualität). Ein rotkodierter Qualitätsindikator galt als Ausschlusskriterium vorab. Abbildung 13 zeigt ein entsprechendes Beispiel.



**Abbildung 13:** Q-Analyse der Strain-Elastographie einer 72-jährigen Patientin mit Fibrosegrad F0. In der Abbildung links unten ist das B-Bild mit den fünf eingelegten bunten ROIs im Leberparenchym erkennbar. Darüber das überlagerte B-Bild mit der SE-Farbmappe und den ROIs. Rechts in der Abbildung ist die Analyse Grafik dargestellt. Farblich passend zu den ROIs werden die SE-Werte gegen die Zeitachse als Verlaufslinien aufgetragen. Dabei wurden die Werte zu fünf verschiedenen Zeiten im Loop festgehalten. Daraus ergaben sich 25 Messwerte pro Fall. Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg

### 3.5.6 Qualitative Auswertung der Scherwellen-Elastographie

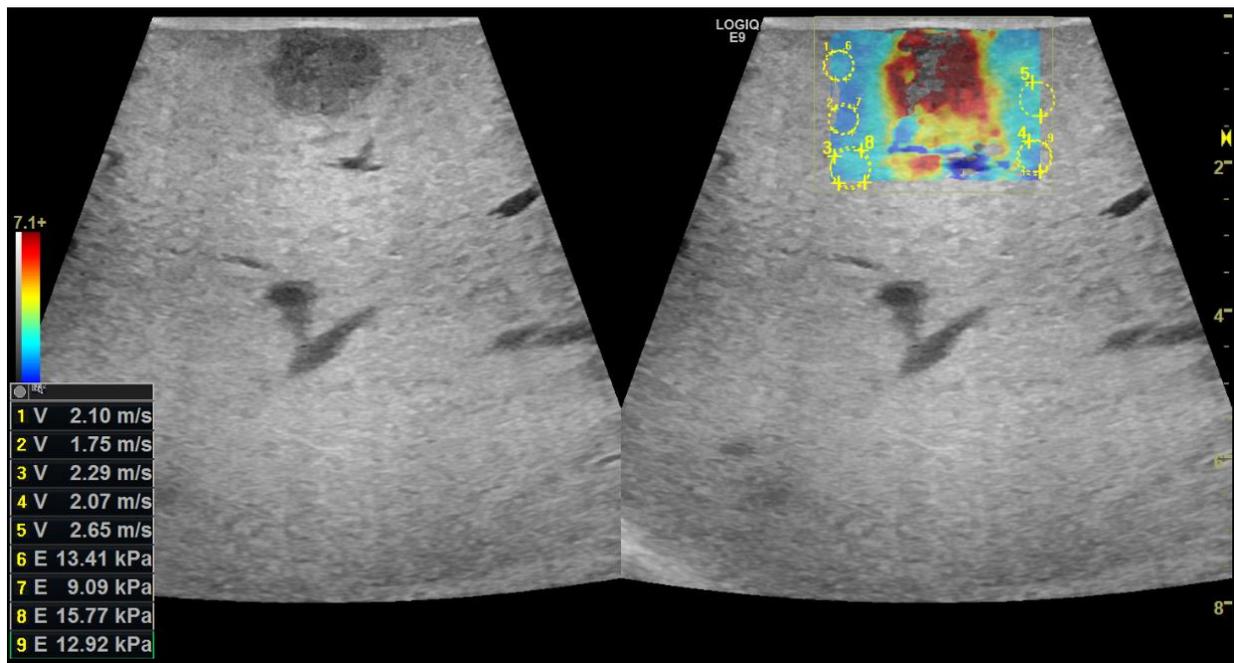
Die qualitative Auswertung der 113 Scherwellen-Elastographie-Fälle erfolgte analog zur SE-Analyse durch Beschreibung des visuellen Farbeindrucks der Elastogramme. Die jeweiligen Elastogramme wurden basierend auf ihrer dominierenden Farbcodierung in „weich“ (min. 50 % blau, türkis), „anteilig verhärtet“ (als Übergangsform, teilweise rot, teilweise blau), „verhärtet“ (min. 50 % rot, gelb) und „inhomogen“ (diffuse Farbverteilung) eingeteilt. Die dokumentierte Eingruppierung wurde in allen Fällen zum histopathologischen Befund korreliert. Abbildung 14 zeigt repräsentative Farbmuster der verschiedenen Fibrosegrade in der SWE.



**Abbildung 14:** Repräsentative Farbmuster zur qualitativen Beschreibung der SWE. Bild A zeigt die farbliche Darstellung „weich“ (min. 50 % blau, türkis) bei einem 56-jährigen Patienten mit einer F1-Fibrose. Bild B zeigt die Farbmappe „anteilig verhärtet“ (Übergangsform, teilweise rot, teilweise blau) eines 72-jährigen Patienten mit einer F4-Fibrose. Bild C zeigt das Farbmuster „verhärtet“ (min. 50 % rot, gelb) bei einem 58-jährigen Patienten mit einer F6-Fibrose. Bild D zeigt das Farbmuster „inhomogen“ (diffuse Farbverteilung) eines 75-jährigen Patienten mit Fibrosestatus F5. Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg

### 3.5.7 Quantitative Auswertung der Scherwellen-Elastographie

Zur quantitativen Auswertung der SWE wurden jeweils fünf ROIs innerhalb eines digital gespeicherten Elastogramms in ausreichendem Abstand zu hepatischen Läsionen, Gefäßen, Gallenwegen oder Randbereichen platziert. Die ROI-Größe entsprach mit ca. 5 x 5 mm der der Q-Analyse der Strain-Elastographie. Es wurden jeweils fünf Messwerte für die Scherwellengeschwindigkeit (SWS in m/s) als auch für die Festigkeit (SWE in kPa) des Leberparenchyms erhoben. Insgesamt ergaben sich zehn Werte je Untersuchung. Aus den dokumentierten Einzelwerten wurde jeweils ein Mittelwert für die Geschwindigkeit als auch für die Steifigkeit gebildet. Die Mittelwerte wurden zu den Fibrosestadien der abschließenden Histopathologie nach Leberteileresektion korreliert. In Abbildung 15 wird die Messung der SWE-Werte an einem Beispiel gezeigt.



**Abbildung 15:** Messungen der Scherwellen-Elastographie in m/s und kPa bei einer 72-jährigen Patientin mit Fibrosegrad F0. Links in der Abbildung befindet sich das B-Bild. Rechts befindet sich das überlagerte B-Bild mit der SWE-Farbmappe. Darin wurden jeweils fünf Ringe für m/s- und kPa-Messung in das Leberparenchym gelegt. Links am Rand der Abbildung ist die ausgegebene Tabelle mit den Messwerten in m/s und kPa dargestellt. Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die Art der Dokumentation der vorangegangenen Daten.

Kriterium	Art der Datenerfassung
<b>Name</b>	Nachname, Vorname
<b>Geschlecht</b>	m/w
<b>Geburtsdatum</b>	TT/MM/JJJJ
<b>Datum US-Elastographie</b>	TT/MM/JJJJ
<b>Alter</b>	in Jahren (zum Zeitpunkt der Untersuchung)
<b>Präoperative bzw. komplementäre Bildgebung</b>	CEUS/CT/PET-CT/US-Abdomen/MRT
<b>Operation</b>	Bezeichnung der Operation(-en)
<b>Histopathologischer Befund (ISHAK-Score)</b>	F0-F6
<b>Echogenität Parenchym</b>	echogleich/echoreicher/echoärmer
<b>Qualitative Beschreibung der US-Elastographie (SE/SWE)</b>	weich/verhärtet/ anteilig verhärtet/inhomogen
<b>US-Elastographie-Messung: SE</b>	P1.1 - P1.5 ... P5.1 - P5.5
<b>US-Elastographie-Messung: SWE</b>	P1 in m/s, kPa ... P5 in m/s, kPa

**Tabelle 4:** Übersicht über die erfassten Parameter

### 3.5.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mittels Microsoft Excel (Version 2019) und IBM SPSS Statistics (Version 28.0.0.0) durchgeführt.

Absolute Häufigkeiten wurden deskriptiv dargestellt. Für die Elastographie-Werte wurden die Zentralmaße Mittelwert mit Standardabweichung ( $\pm$  SD), Median, Minimum und Maximum bestimmt. Die Messwerte der intraoperativen Elastographie wurden zu den Fibrorestadien der endgültigen Histopathologie mithilfe der Pearson-Korrelation gegenübergestellt. Die Darstellung der Verteilung der Elastographie-Messwerte entsprechend den Fibrorestadien erfolgte als Liniendiagramm und in Form von Box-Plot Diagrammen.

In einem weiteren Schritt wurde die Pearson-Korrelation angewandt. Dabei ist von einer sehr starken Korrelation auszugehen bei einem Korrelationskoeffizienten  $r$  nahe eins. Es handelt sich um eine starke Korrelation, wenn  $r$  zwischen 0,6 und 0,8 liegt. Eine mittelstarke bis schwache Korrelation liegt bei einem Koeffizienten von 0,4 bis 0,6 vor. Werte unter 0,4 deuten auf eine sehr schwache Korrelation hin. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 5 \%$  definiert. So galt ein Wert als statistisch signifikant, wenn der Signifikanzwert  $p \leq 0,05$  betrug.

Um den jeweils sensitivsten Cut-Off-Wert für die einzelnen Fibrorestadien unter den erhobenen Elastographie-Werten zu ermitteln, wurden mittels Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurven ergänzt durch den Youden-Index (J) angewandt. Hierbei wurden jeweils ROC-Kurven für alle drei Messwerte (SE, SWS und SWE) erstellt. Die ROC-Kurve ist repräsentativ für das Verhältnis der Sensitivität zu 1-Spezifität für alle potenziellen Cut-Off-Werte. In den aufgeführten Tabellen werden die AUCs (Areas-Under-The-Curve) der jeweiligen Messwerte aufgelistet. Je größer die Fläche unter der Kurve ist, desto besser kann das Modell zwischen „gesund“ und „krank“ und somit dem korrespondierenden Fibrosegrad unterscheiden. Nähert sich der AUC-Wert der Zahl 1,0, so bedeutet dies höchste diagnostische Genauigkeit.

Ergänzend wurde mithilfe der ausgegebenen Koordinaten der ROC-Kurven der Youden-Index J berechnet:

$$J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

**Formel 4:** Berechnung des Youden-Index (J)

Durch Ermittlung des maximalen Youden-Wertes, d.h. gleichzeitig größtmögliche Sensitivität und Spezifität, wurden die optimalen Cut-Off-Werte für jedes potenzielle Fibrorestadium berechnet.

### **3.6 Bibliografie**

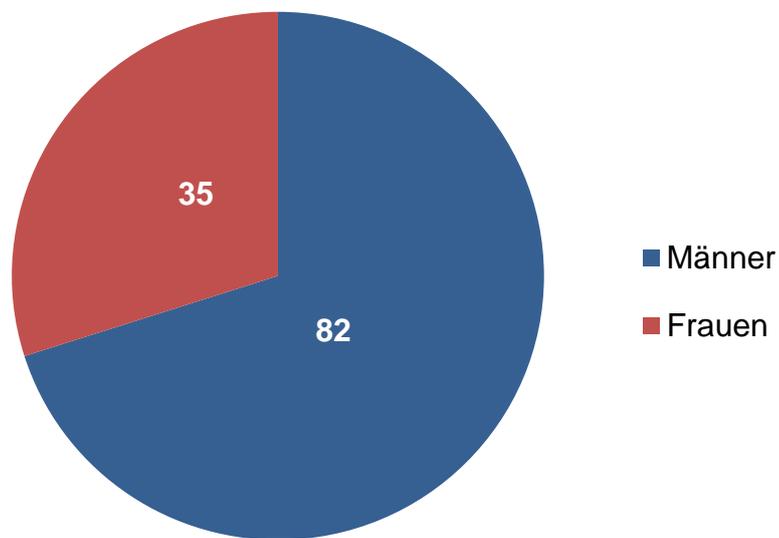
Zur Literaturverwaltung wurde das Programm Citavi (Version 6.18.0.1) verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenbezogene Parameter

#### 4.1.1 Geschlechterverteilung der Patienten

82 der 117 eingeschlossenen Patienten (70,1 %) waren männlich und 35 (29,9 %) waren weiblich. Abbildung 16 veranschaulicht die Geschlechterverteilung der Patienten.



**Abbildung 16:** Geschlechterverteilung der Patienten, (n)

#### 4.1.2 Altersverteilung der Patienten

Es wurden die Daten von Patienten im Alter von 10 - 84 Jahren zum Zeitpunkt des IOUS ausgewertet. Das Durchschnittsalter lag bei 62 Jahren (Mittelwert = 62,17 Jahre  $\pm$  14,02 Jahre, Median = 63 Jahre). Eine Einteilung nach den Lebensdekaden zeigt Abbildung 18.

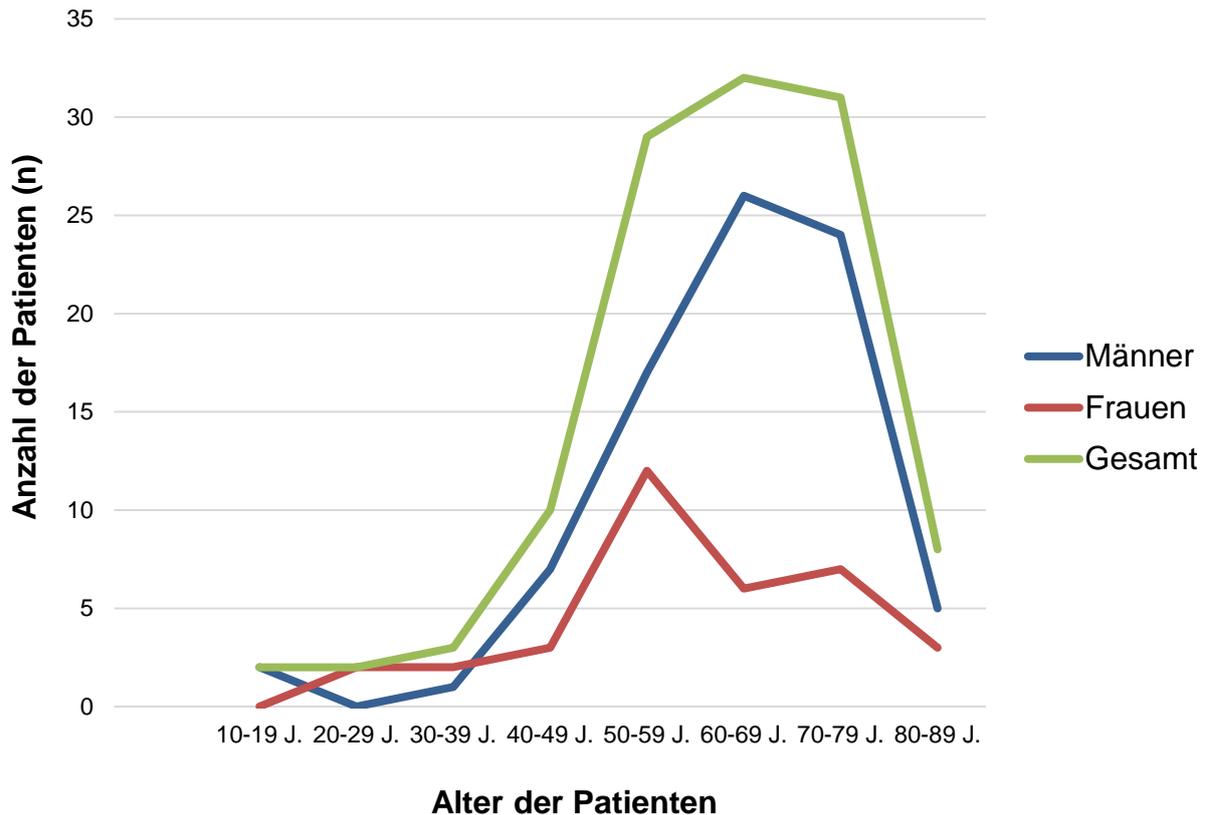
Zunächst wird das Alter der Patienten unabhängig vom Geschlecht aufgeschlüsselt. 32 Patienten der 117 Fälle (27,4 %) befanden sich zum Zeitpunkt des intraoperativen Ultraschalls in der Lebensdekade 60 - 69 Jahre. Die Gruppe der 70- bis 79-Jährigen zeigt sich mit 31 Personen (26,5 %). Der Anteil der 50- bis 59-Jährigen weist 29

Personen (24,8 %) auf. Zehn Patienten (8,5 %) befanden sich in der fünften Lebensdekade. Acht Personen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 80 - 89 Jahre (6,8 %) alt. Drei Patienten befanden sich in den Dreißigern (2,6 %). Jeweils zwei Personen befanden sich in der Gruppe der 20 - 29 (1,7 %) und 10 - 19-Jährigen (1,7 %).

Bei gesonderter Analyse der 81 Männer wird ein Altersgipfel in den Sechzigern mit 26 Patienten (31,7 %) deutlich. 24 der untersuchten Männer (29,3 %) waren zwischen 70 und 79 Jahre alt und bildeten somit die zweitgrößte Gruppe. Im sechsten Lebensjahrzehnt befanden sich 17 männliche Patienten (8,5 %). Auf die älteste Gruppe, die der 80- bis 89-Jährigen, entfielen fünf Männer (6,1 %). Zwei Personen waren 10 bis 19 Jahre alt (2,4 %) und keiner der analysierten Männer befand sich zum Untersuchungszeitpunkt in der dritten Lebensdekade.

Bei den 35 untersuchten Frauen ergab sich eine Altersspitze mit zwölf Personen (34,3 %) im sechsten Lebensjahrzehnt. An zweiter Stelle kamen die sieben Frauen im Alter von 70 bis 79 Jahren (20 %). Sechs Patientinnen befanden sich in den Sechzigern (17,1 %). Sowohl die Gruppe der 80- bis 89-Jährigen als auch die Einheit der 40- bis 49-jährigen Frauen ergab jeweils drei Personen (8,6 %). Je zwei Patientinnen befanden sich in den Zwanzigern und Dreißigern (5,7 %). Keine der untersuchten Frauen war zwischen 10 und 19 Jahre alt.

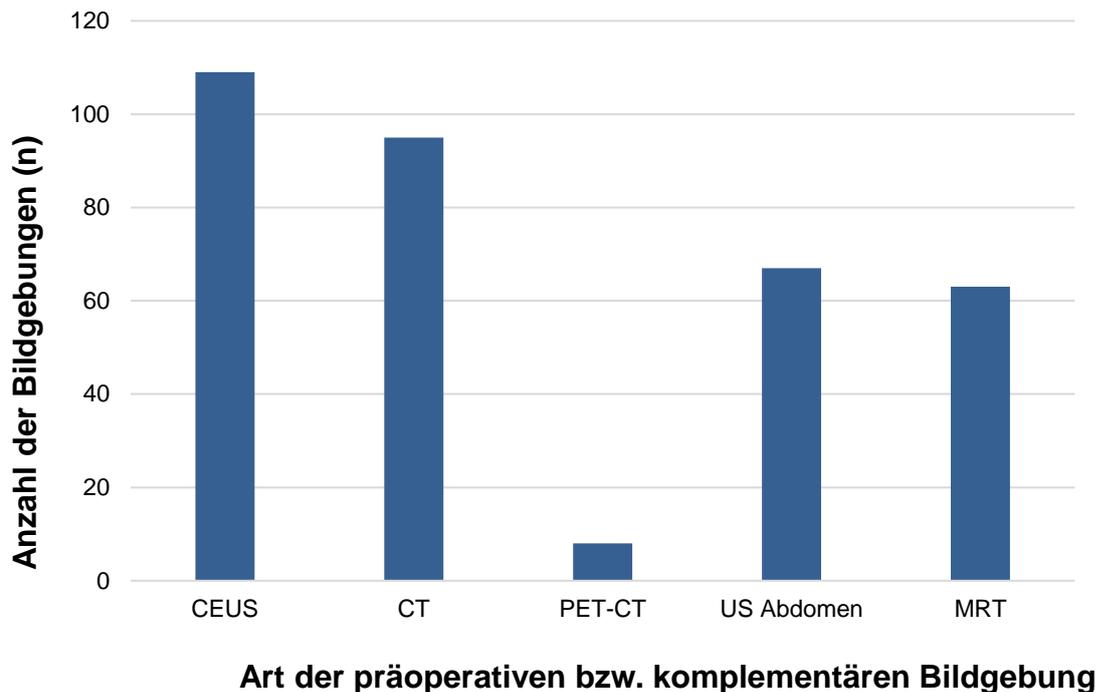
Abbildung 17 veranschaulicht die Altersverteilung der Patienten.



**Abbildung 17:** Altersverteilung der Patienten, aufgegliedert in Lebensdekaden, (n)

#### 4.1.3 Präoperative bzw. komplementäre Bildgebung

Das ausgewertete Kollektiv erhielt neben der intraoperativen Elastographie weitere radiologische Untersuchungen. So erhielt jede Person mehrere weiterführende Bildgebungen. 109 der 117 Patienten (93,2 %) erhielten zusätzlich eine CEUS. Es wurden zudem 95 Patienten (81,2 %) präoperativ mittels CT untersucht. Acht Personen (6,8 %) des Kollektivs erhielten ein PET-CT. 67 Patienten (57,3 %) erhielten eine präoperative Ultraschalluntersuchung des Abdomens. 63 Personen (53,8 %) erhielten ein präoperatives MRT. Abbildung 18 zeigt die Anzahl der präoperativen bzw. komplementären Bildgebungen.



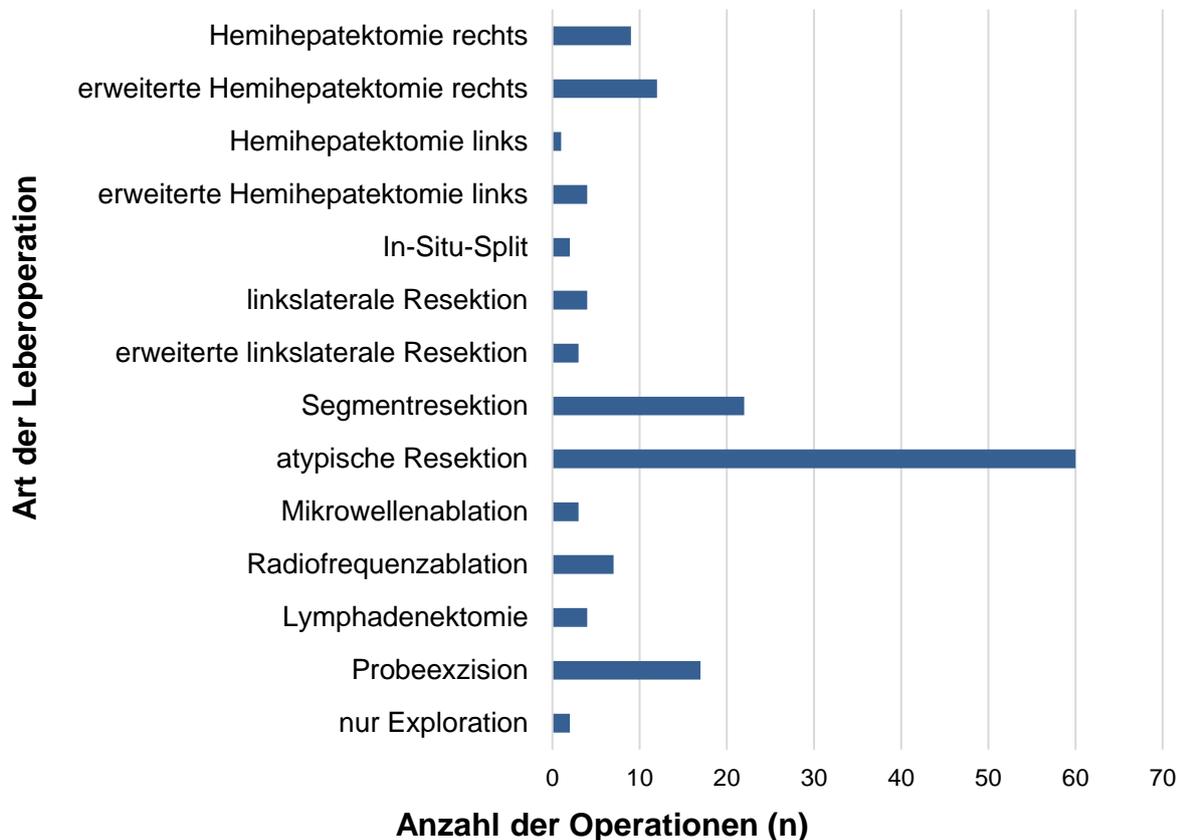
**Abbildung 18:** Präoperative bzw. komplementäre Bildgebung, CEUS = intraoperative Kontrastmittelsonographie, CT = Computertomographie, PET-CT = Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, (n)

#### 4.1.4 Art der Leberoperation

Die Patienten erhielten verschiedene, teils modifizierte Lebertumorresektionen oder Leberteilresektionen (z.B.: In-Situ-Split mit atypischer Resektion singularer Läsionen).

Neun Patienten (7,7 %) erhielten eine Hemihepatektomie rechts. In 12 Fällen (10,3 %) wurde eine erweiterte Hemihepatektomie rechts durchgeführt, in einem Fall (0,9 %) eine Hemihepatektomie links. Bei vier Patienten (3,4 %) wurde eine erweiterte Hemihepatektomie links durchgeführt. Zwei Patienten (1,7 %) erhielten ein In-Situ-Split-Verfahren zur nachfolgenden Hemihepatektomie. Eine linkslaterale Resektion wurde bei vier Patienten (3,4 %) vorgenommen. Bei drei Personen wurde eine erweiterte linkslaterale Resektion durchgeführt (2,6 %). Bei 22 Patienten (18,8 %) wurden typische Segmentresektionen durchgeführt. 60 (51,3 %) der 117 untersuchten Personen erhielten atypische Segmentresektionen. In drei Fällen (2,6 %) wurde eine Mikrowellenablation und in sieben Fällen (6,0 %) eine Radiofrequenzablation intraoperativ vorgenommen. Vier Patienten (3,4 %) erhielten zusätzlich eine Lymphadenektomie. Probeexzisionen erfolgten bei 17 Personen (14,5 %). In zwei

Fällen (1,7 %) wurde die geplante Operation nach Exploration der Leber und IOUS abgebrochen. Abbildung 19 veranschaulicht die verschiedenen Operationsarten.



**Abbildung 19:** Art der Leberoperation, (n)

#### 4.1.5 Histopathologischer Befund – ISHAK-Score Verteilung

Die Beurteilung der Pathologie wurde im weiteren Verlauf der Studie als Goldstandard angesehen. Die Verteilung auf die entsprechenden Fibrosegrade F0-F6 zeigt die Abbildung 20.

Bei der größten Gruppe mit 67 Patienten (57,3 %) konnte der Fibrosegrad F0, d.h. laut Pathologie keine Fibrose, festgestellt werden. In 14 Fällen (12,0 %) zeigte sich eine leicht beginnende Fibrose einzelner Portalfelder (F1). In zehn Fällen (8,5 %) stellte sich eine leichte fibröse Expansion der meisten Portalfelder (F2) dar. Sechs Personen (5,1 %) wiesen zum Zeitpunkt der Operation/Ultraschalluntersuchung einen

Fibrosegrad von F3 auf, d.h. mittelgradige Faservermehrung der meisten Portalfelder mit gelegentlichem portal-portal Bridging. Es zeigten zwei Gewebeproben der insgesamt 117 (1,7 %) einen Fibrosegrad von F4 auf, d.h. deutliche Fibrose der meisten Portalfelder mit Bridging. Die vorletzte Gruppe erwies sich mit sieben Schnitten (6,0 %) als inkomplette Zirrhose (F5). Eine komplette Zirrhose (F6) wurde bei elf Patienten (9,4 %) im histologischen Schnitt erkannt.

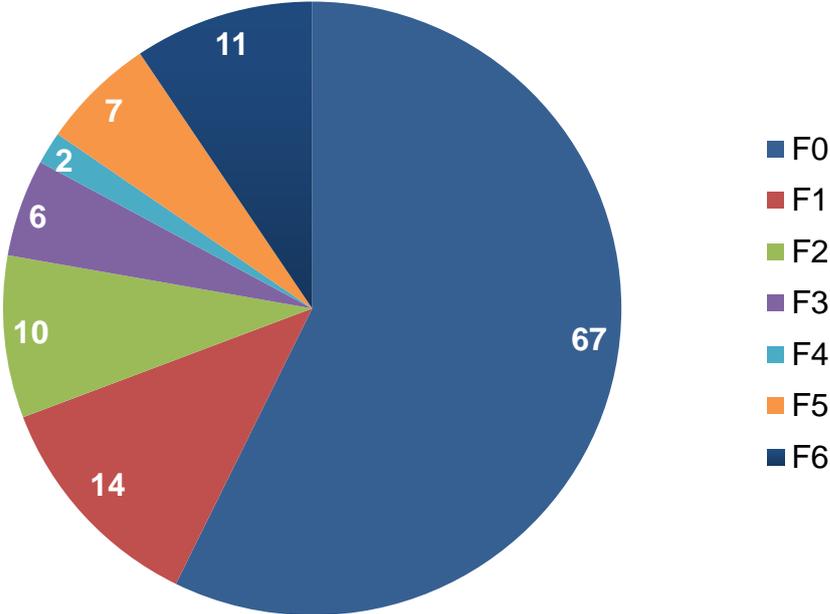


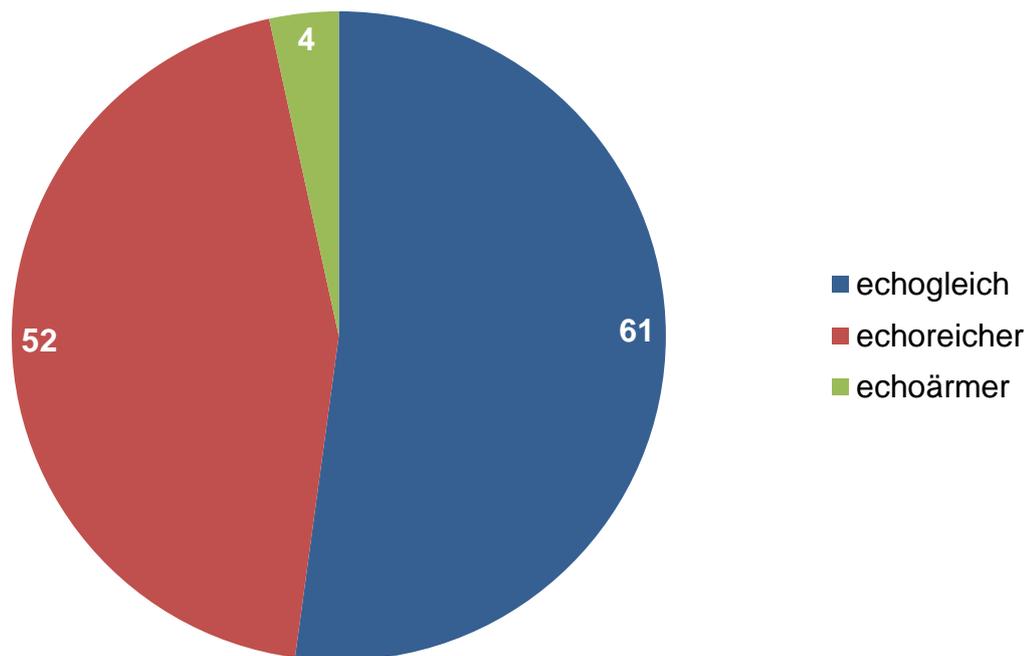
Abbildung 20: ISHAK-Score Verteilung, (n)

## 4.2 Qualitative Ergebnisse der Ultraschall-Daten

### 4.2.1 Echogenität im B-Bild

Es wurde die Echogenität des Leberparenchyms im B-Bild beurteilt. Abbildung 21 veranschaulicht die Verteilung der Echogenitätsmuster „echogleich“, „echoreicher“ und „echoärmer“ des Leberparenchyms.

Bei 61 Fällen (52,1 %) zeigte sich ein echogleiches Bild des Lebergewebes in Korrelation zur Niere. Eine echoreichere Darstellung wiesen 52 der analysierten Patienten im B-Bild-US (44,4 %). Vier Patienten (3,4 %) zeigten eine echoärmere Darstellung der Leber als die der Niere.



**Abbildung 21:** Echogenität Parenchym vgl. zur Niere, (n)

#### 4.2.2 Qualitative Bewertung der Strain-Elastographie

56 der 113 SE-Fälle (49,6 %) wurden als „weich“ beurteilt. Elf (9,7 %) wurden aufgrund der farblichen Darstellung als „anteilig verhärtet“ beschreiben. In elf weiteren Fällen (9,7 %) wurden die Leberparenchymveränderungen als „verhärtet“ bewertet. Es wurden 35 SE-Fälle (31,0 %) als „inhomogen“ beurteilt.

#### 4.2.3 Qualitative Bewertung der Strain-Elastographie in Korrelation zur Histologie

Bei Patienten mit Fibrosegrad F0 (n = 65) wurden in 44 Fällen (67,7 %) die Leber als „weich“, in fünf Fällen (7,7 %) als „anteilig verhärtet“, in zwei Fällen (3,1 %) als „verhärtet“ und in 14 Fällen (21,5 %) als „inhomogen“ klassifiziert.

Bei der Patientengruppe mit Fibrorestadium F1 (n = 14) wurde folgende quantitative Zuordnung getroffen: als „weich“ wurden sechs Elastogramme (42,9 %), als „anteilig verhärtet“ bzw., als „verhärtet“ jeweils eines (7,1 %) und sechs (42,9 %) als „inhomogen“ bewertet.

In der Gruppe der Patienten mit Fibrosegrad F2 (n = 10) zeigten vier Patienten (40 %) einen qualitativ „weichen“ Farbeindruck der Leber elastographisch. Die Leber eines Patienten (10 %) wurde im Elastogramm als „anteilig verhärtet“ bewertet. Fünf Leberparenchyme (50 %) wurden elastographisch als „inhomogen“ beschrieben.

Bei der Gruppe mit Fibrosegrad F3 (n = 6) wurden fünf Fälle (83,3 %) mit „inhomogen“ und ein Fall (16,7 %) mit „anteilig verhärtet“ beschrieben.

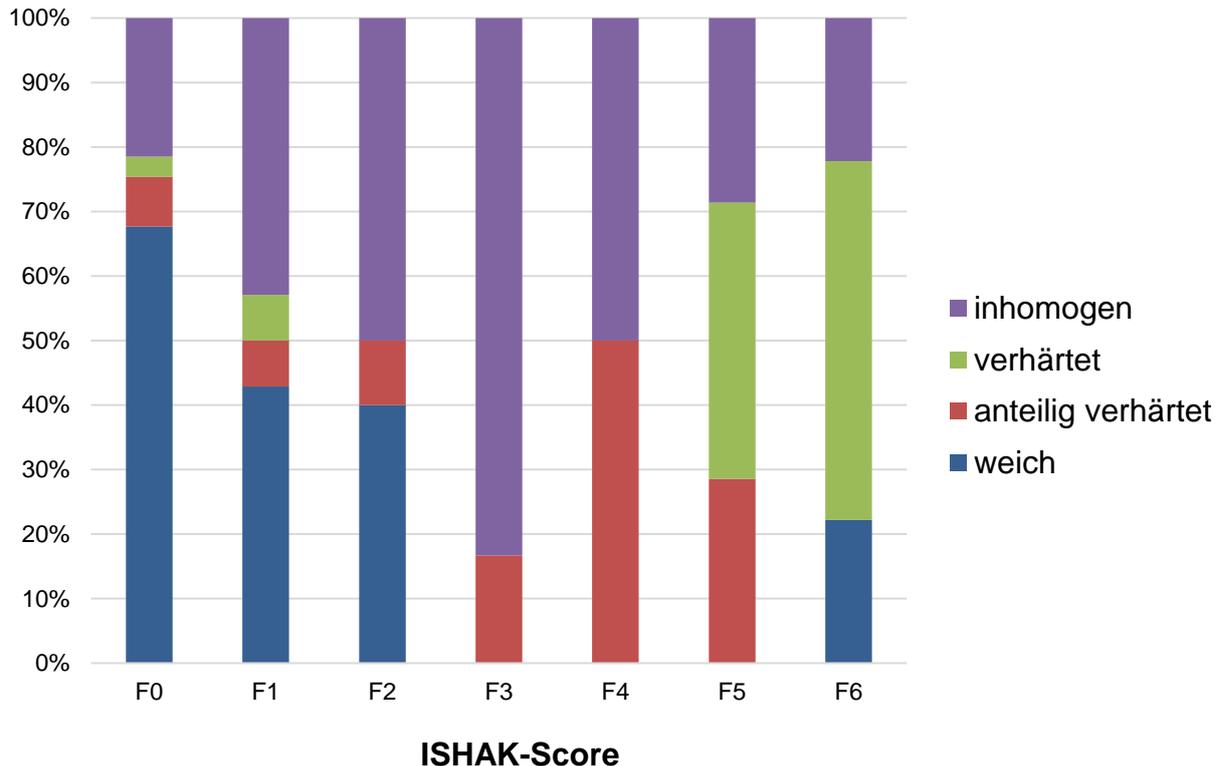
Die Patienten der F4-Fibrosegruppe (n = 2) zeigten ein entweder „anteilig verhärtetes“ (50%) oder „inhomogenes“ (50 %) Elastogramm.

Die Festigkeit der Patientenlebern im Fibrorestadium F5 (n = 7) wurde wie folgt beurteilt: als „anteilig verhärtet“ und „inhomogen“ wurden jeweils zwei Patienten (28,6 %) eingestuft, als „verhärtet“ drei Patienten (42,8 %).

Bei den Elastogrammen der Patienten mit einer F6-Leberzirrhose (n = 9) zeigten zwei Patienten (22,2 %) ein als „weich“ klassifiziertes Elastogramm, fünf Patienten (55,6 %)

ein „verhärtetes“ und zwei weitere Patienten (22,2 %) ein „inhomogenes“ Elastogramm.

Die prozentuale Verteilung der qualitativen Bewertung der SE-Fälle wird in Abbildung 22 veranschaulicht.



**Abbildung 22:** Qualitative Auswertung der SE durch Farbmuster „weich“, „anteilig verhärtet“, „verhärtet“ und „inhomogen“ in Abhängigkeit der Fibrosestadien, (%)

#### 4.2.4 Qualitative Bewertung der Scherwellen-Elastographie

68 Elastogramme der 113 Patienten mit einer SWE (60,2 %) wurden als „weich“ beschrieben. 18 Fälle (16,0 %) konnten als „anteilig verhärtet“ gedeutet werden. 15 Elastogramme (13,3 %) wurden als „verhärtet“ und 12 (10,5 %) als „inhomogen“ klassifiziert.

#### 4.2.5 Qualitative Bewertung der Scherwellen-Elastographie in Korrelation zur Histologie

Bei der Gruppe der Patienten ohne Fibrose (F0) (n = 65) wurden 55 Elastogramme (84,5 %) als „weich“ beurteilt, vier (6,2 %) zeigten sich „anteilig verhärtet“, zwei (3,1 %) wurden als „verhärtet“ und vier (6,2 %) als „inhomogen“ beurteilt.

Die Elastogramme der F1-Fibrosepatienten (n = 13) stellte sich wie folgt dar: acht (61,5 %) wurden als „weich“, drei (23,1 %) als „anteilig verhärtet“ und jeweils eines als „verhärtet“ (7,7 %) und „inhomogen“ (7,7 %) betrachtet.

Bei der Patientengruppe mit einer F2-Fibrose (n = 10) stellten sich drei Fälle (30 %) als „weich“ dar. Ebenfalls drei Fälle (30 %) wurden als „anteilig verhärtet“, jeweils zwei Fälle als „verhärtet“ (20 %) und als „inhomogen“ (20 %) angesehen.

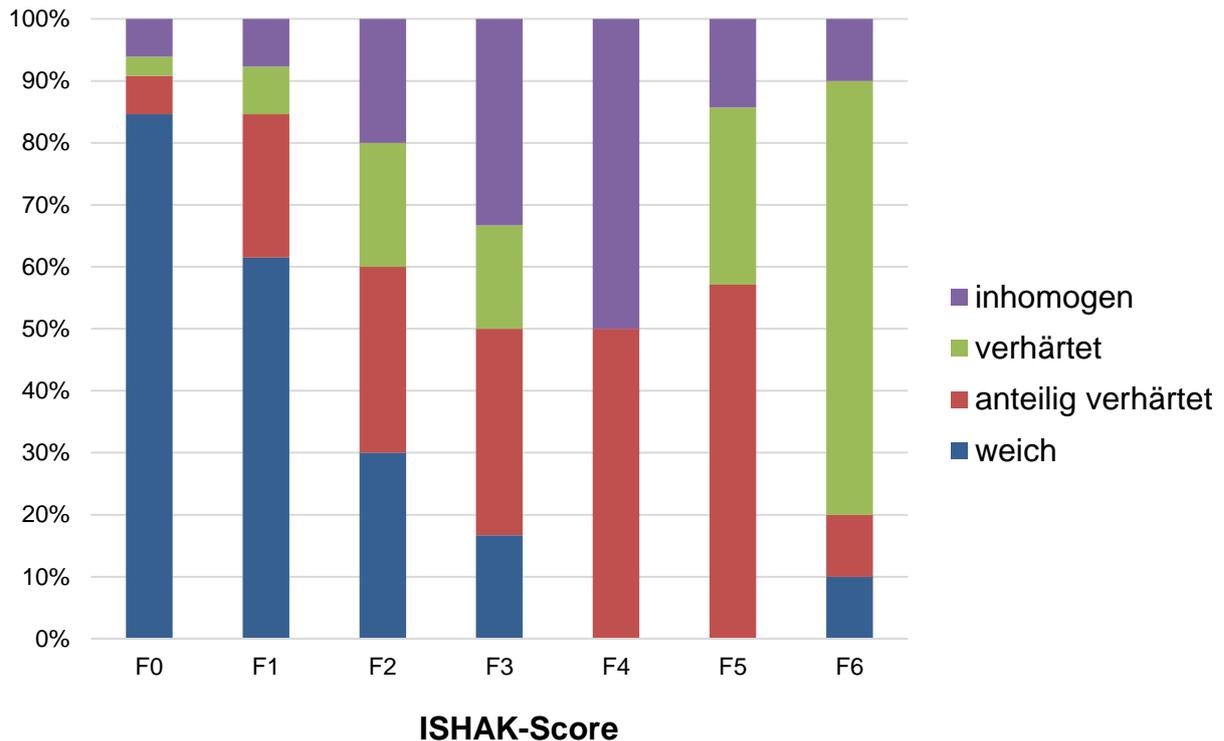
Die F3-Fibrose-Elastogramme (n = 6) wurden durch die Farbdarstellung folgendermaßen klassifiziert: ein Fall (16,7 %) zeigte sich als „weich“, zwei (33,3 %) als „anteilig verhärtet“, einer (16,7 %) als „verhärtet“ und zwei (33,3 %) als „inhomogen“.

Bei den Patienten mit einer Fibrose im Stadium F4 (n = 2) wurde ein Elastogramm (50 %) als „anteilig verhärtet“ und das andere (50 %) als „inhomogen“ angesehen.

Die Gruppe der Patienten mit einer Leberfibrose Grad F5 (n = 7) konnte nachstehend beurteilt werden: vier Elastogramme (57,1 %) wurden als „anteilig verhärtet“ angesehen, zwei (28,6 %) als „verhärtet“ und eines (14,3 %) konnte als „inhomogen“ beurteilt werden.

Die F6-Leberzirrhose Fälle (n = 10) wurden folgendermaßen bezeichnet: jeweils ein Fall zeigte sich als „weich“ (10 %) und „anteilig verhärtet“ (10 %). Sieben Fälle (70 %) wurden als „verhärtet“ eingeschätzt und ein Fall (10 %) wurde als „inhomogen“ angesehen.

Abbildung 23 verbildlicht die prozentuale Verteilung der qualitativen Musterbeschreibungen in Korrelation zur Leberhistologie.



**Abbildung 23:** Qualitative Auswertung der SWE durch Farbmuster „weich“, „anteilig verhärtet“, „verhärtet“ und „inhomogen“ in Abhängigkeit der Fibrosestadien, (%)

### 4.3 Quantitative Ergebnisse der Elastographie-Methoden in Korrelation zur Histologie

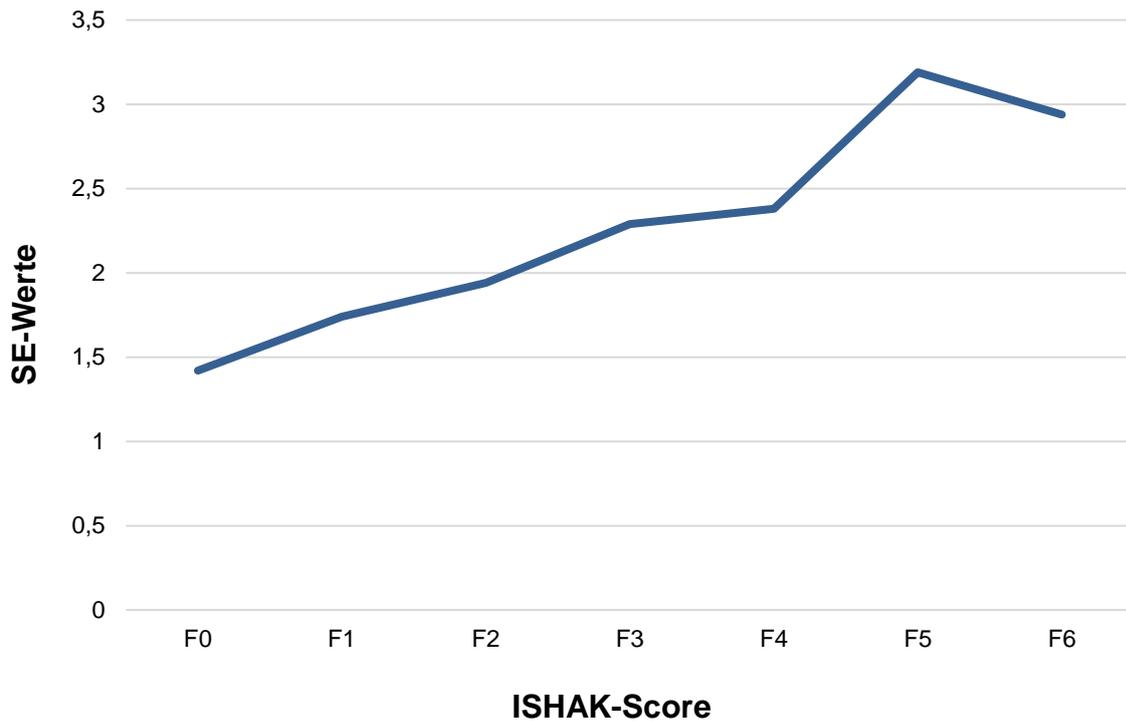
Im folgenden Abschnitt wird der Mittelwert mit Standardabweichung, der Median, das Minimum und das Maximum der Elastographie-Messwerte in Korrelation zum Fibrosestatus gesetzt.

#### 4.3.1. Korrelation der Strain-Elastographie-Messwerte zur Histologie

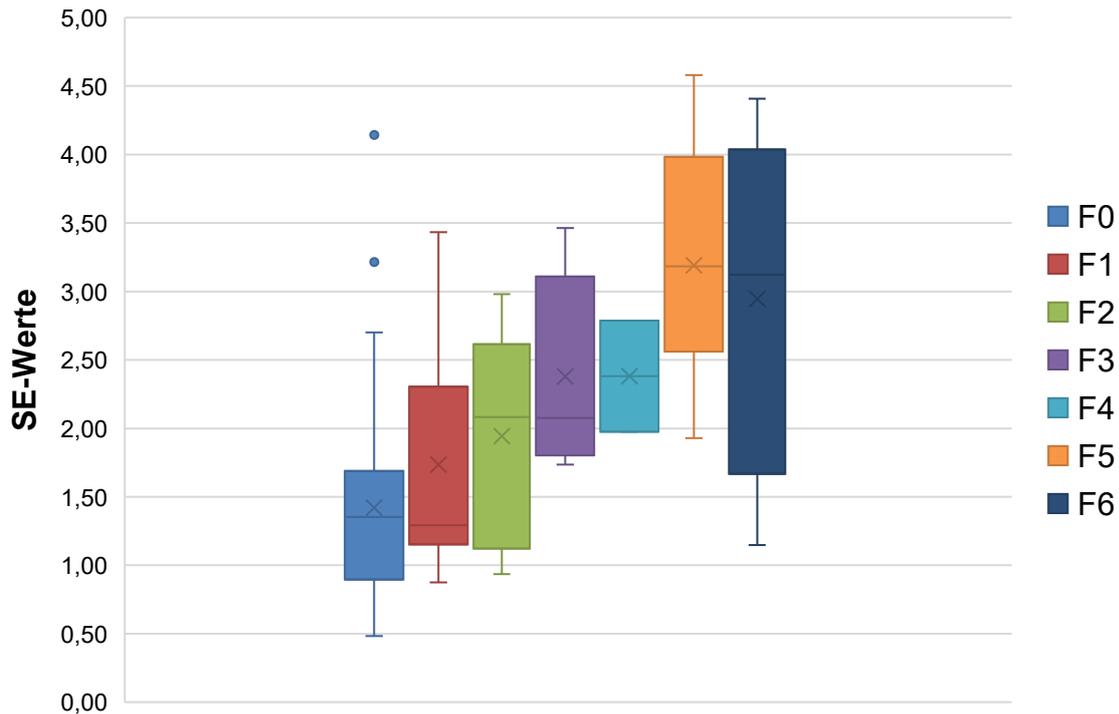
Nach Erhebung der semi-quantitativen Q-Analyse-Daten ergab sich für die F0-Patienten (n = 65) ein Mittelwert von  $1,42 \pm 0,71$  (1,36, 0,48 - 4,14). Bei der F1-Fibrosepatientengruppe (n = 14) wurde ein Mittelwert von  $1,74 \pm 0,83$  errechnet (1,29, 0,88 - 3,43). Für die Gruppe der F2-Fibrosepatienten (n = 10) konnte ein Mittelwert für die SE von  $1,94 \pm 0,72$  (2,08, 0,94 - 2,98) belegt werden. Bei der Patientengruppe mit einer F3-Fibrose (n = 6) ergab sich ein Mittelwert von  $2,29 \pm 0,62$  (2,08, 1,74 - 3,46). Der Mittelwert für die F4-Patientengruppe (n = 2) betrug  $2,38 \pm 0,41$  (2,38, 1,98 - 2,79).

Für die F5-Fibrose (n = 7) ergab sich ein Mittelwert von  $3,19 \pm 0,82$  (3,18, 1,93 - 4,58). Die Q-Analyse der SE-Loops ergab für die Patienten mit einer kompletten Leberzirrhose (F6) (n = 9) im Mittel einen Wert von  $2,94 \pm 1,15$  (3,12, 1,15 - 4,41).

Abbildung 24 und 25 stellen diese Ergebnisse grafisch dar.



**Abbildung 24:** Verlauf der SE-Messwerte in Abhängigkeit der Fibrorestadien als Liniendiagramm

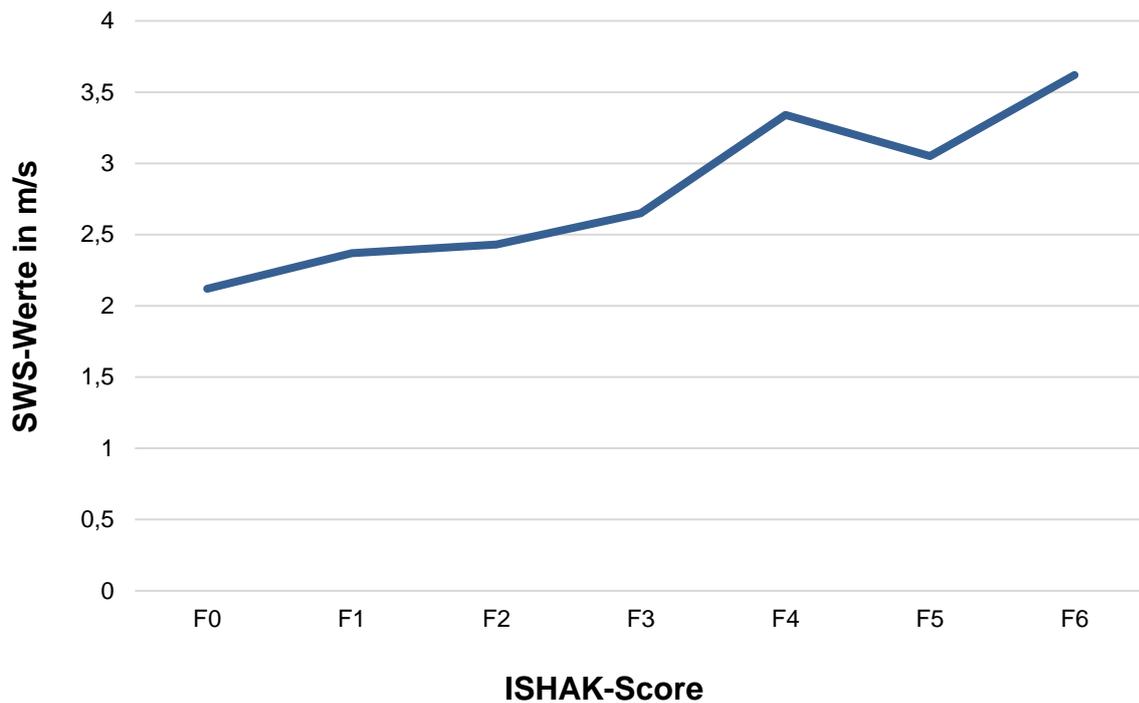


**Abbildung 25:** Boxplot-Diagramm SE-Messwerte in Abhängigkeit der Fibrosestadien. Es wird die Verteilung der SE-Messwerte in Abhängigkeit vom Fibrosegrad gezeigt. Es werden die Minima, Maxima, Mediane, obere Quartile, untere Quartile und Ausreißer (einzelne Punkte bei F0) dargestellt.

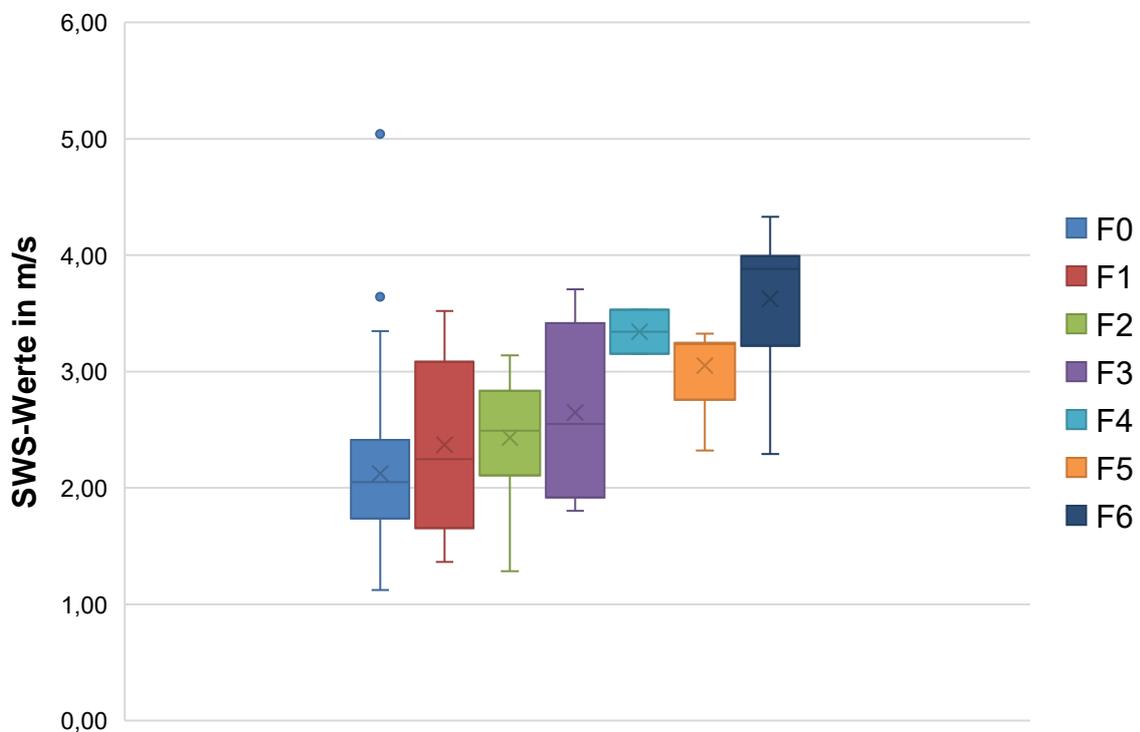
#### 4.3.2 Korrelation der Scherwellen-Elastographie-Messwerte in m/s zur Histologie

Bei der F0-Fibrosegruppe (n = 65) ergab sich bei der SWS ein Mittelwert von 2,12 m/s  $\pm$  0,60 m/s (2,05 m/s, 1,12 m/s - 5,04 m/s). Die Scherwellengeschwindigkeit beträgt bei F1-Fibrosepatienten (n = 13) im Mittel 2,37 m/s  $\pm$  0,72 m/s (2,43 m/s, 1,36 m/s - 3,52 m/s). Für die Gruppe der F2-Fibrosepatienten (n = 10) zeigt die mittlere SWS einen Wert von 2,43 m/s  $\pm$  0,51 auf (2,46 m/s, 1,26 m/s - 3,14 m/s). Bei der Patientengruppe mit dem F3-Fibrosestadium (n = 6) ergab die SWS einen Mittelwert von 2,65 m/s  $\pm$  0,68 m/s (2,55 m/s, 1,80 m/s - 3,71 m/s). Für die Gruppe der F4-Fibrosepatienten (n = 2) zeigte die Scherwellengeschwindigkeit im Mittel 3,34 m/s  $\pm$  0,19 m/s auf (3,34 m/s, 3,15 m/s - 3,53 m/s). Bei der Fibrose im Stadium F5 (n = 7) ergab die SWS im Mittel einen Wert von 3,05 m/s  $\pm$  0,35 (3,24 m/s, 2,32 m/s - 3,32 m/s). Für die Gruppe der F6-Fibrosepatienten (n = 10) zeigte die durchschnittliche Scherwellengeschwindigkeit 3,62 m/s  $\pm$  0,56 m/s auf (3,88 m/s, 2,29 m/s - 4,33 m/s).

Abbildung 26 und 27 veranschaulichen diese Ergebnisse.



**Abbildung 26:** Verlauf der SWS-Messwerte (Angabe in m/s) in Abhängigkeit der Fibrosestadien als Liniendiagramm

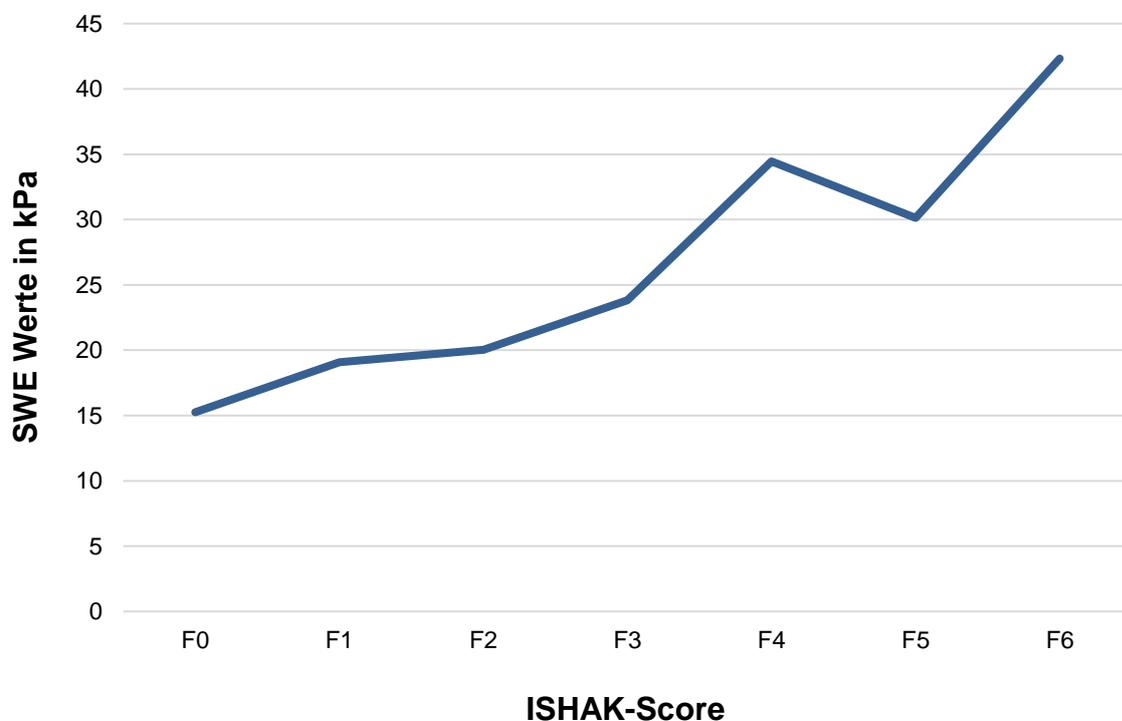


**Abbildung 27:** Boxplot-Diagramm SWS-Messwerte (Angabe in m/s) in Abhängigkeit der Fibrosestadien. Es wird die Verteilung der SWS-Messwerte in Abhängigkeit vom Fibrosegrad gezeigt. Es werden die Minima, Maxima, Mediane, obere Quartile, untere Quartile und Ausreißer (einzelne Punkte bei F0) dargestellt.

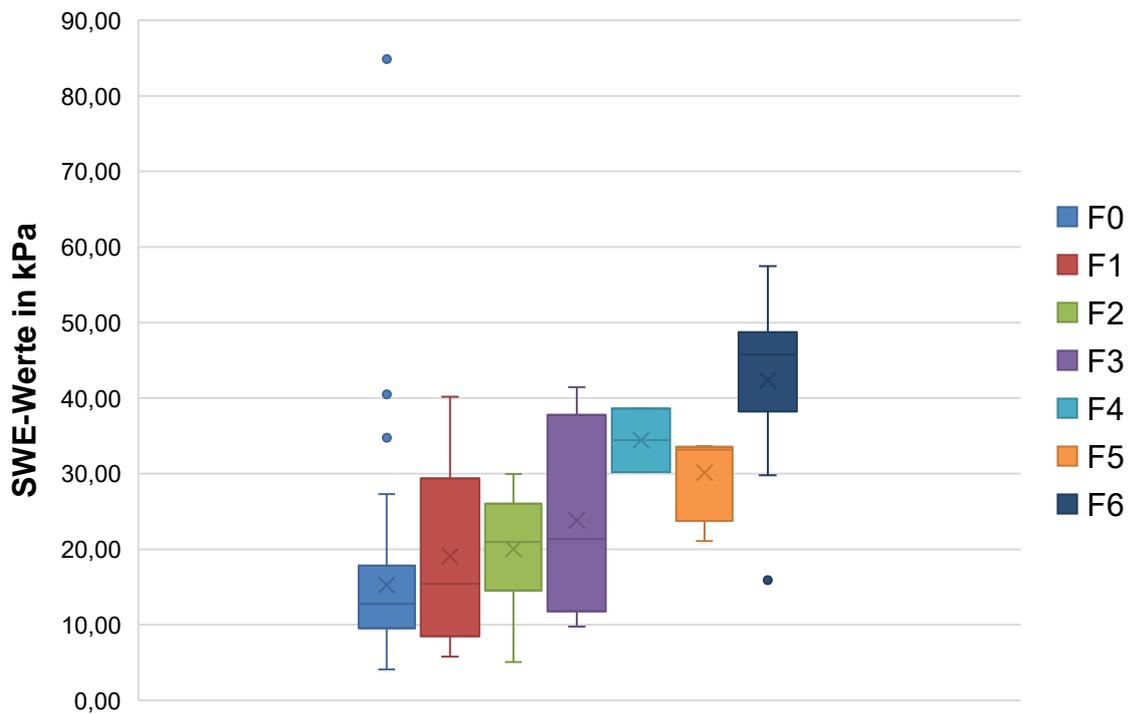
### 4.3.3 Korrelation der Scherwellen-Elastographie-Messwerte in kPa zur Histologie

Es zeigte sich für die F0-Patientengruppe (n = 65) für die SWE ein Mittelwert von 15,25 kPa  $\pm$  10,97 kPa (12,76 kPa, 4,10 kPa - 84,88 kPa). Bei der F1-Patientengruppe (n = 13) ergab die SWE folgende Daten: Mittelwert von 19,07 kPa  $\pm$  11,20 kPa (15,41 kPa, 5,78 kPa - 40,20 kPa). Der mittlere Wert für die Festigkeit in kPa zeigte für die Patientengruppe der F2-Fibrose (n = 10) 20,03 kPa  $\pm$  7,13 kPa auf (20,97 kPa, 5,06 kPa - 29,97 kPa). Die SWE erreichte für die F3-Patientengruppe (n = 6) im Mittel 23,82 kPa  $\pm$  11,63 (21,35 kPa, 9,77 kPa - 41,44 kPa). Für die F4-Patientengruppe (n = 2) konnte ein Mittelwert von 34,44 kPa  $\pm$  4,2 kPa errechnet werden (34,44 kPa, 30,23 kPa - 38,64 kPa). Die SWE ergab bei der Patientengruppe mit einer F5-Fibrose (n = 7) einen Durchschnitt von 30,12 kPa  $\pm$  4,94 kPa (33,16 kPa, 21,08 kPa - 33,65 kPa). Die Lebersteifheit der F6-Fibrosepatienten (n = 10) zeigte im Mittel 42,32 kPa  $\pm$  11,01 kPa auf (45,77 kPa, 15,93 kPa - 57,47 kPa).

Abbildung 28 und 29 stellen diese Ergebnisse grafisch dar.



**Abbildung 28:** Verlauf der SWE-Messwerte (Angabe in kPa) in Abhängigkeit der Fibrosestadien als Liniendiagramm



**Abbildung 29:** Boxplot-Diagramm SWE-Messwerte (Angabe in kPa) in Abhängigkeit der Fibrosestadien. Es wird die Verteilung der SWE-Messwerte in Abhängigkeit vom Fibrosegrad gezeigt. Es werden die Minima, Maxima, Mediane, obere Quartile, untere Quartile und Ausreißer (einzelne Punkte bei F0 und F6) dargestellt.

Tabelle 5 fasst die Ergebnisse der (semi-)quantitativen SE-, SWS- und SWE-Auswertung zusammen.

Elastographie	F0		F1		F2		F3		F4		F5		F6	
	Mean ± SD	Median (Min-Max)	Mean ± SD	Median (Min-Max)	Mean ± SD	Median (Min-Max)	Mean ± SD	Median (Min-Max)	Mean ± SD	Median (Min-Max)	Mean ± SD	Median (Min-Max)	Mean ± SD	Median (Min-Max)
<b>SE</b>	1,42 ± 0,71 1,35 (0,48-4,14)	1,74 ± 0,83 1,29 (0,88-3,43)	1,94 ± 0,72 2,08 (0,94-2,98)	2,29 ± 0,62 2,08 (1,74-3,46)	2,38 ± 0,41 2,38 (1,98-2,79)	3,19 ± 0,82 3,18 (1,93-4,58)	2,94 ± 1,15 3,12 (1,15-4,41)							
<b>SWS in m/s</b>	2,12 ± 0,60 2,05 (1,12-5,04)	2,37 ± 0,72 2,43 (1,36-3,52)	2,43 ± 0,51 2,49 (1,28-3,14)	2,65 ± 0,68 2,55 (1,80-3,71)	3,34 ± 0,19 3,34 (3,15-3,53)	3,05 ± 0,35 3,24 (2,32-3,32)	3,62 ± 0,59 3,88 (2,29-4,33)							
<b>SWE in kPa</b>	15,25 ± 10,97 12,76 (4,10-84,88)	19,07 ± 11,20 15,41 (5,78-40,20)	20,03 ± 7,13 20,97 (5,09-29,97)	23,82 ± 11,63 21,35 (9,77-41,44)	34,44 ± 4,2 34,44 (30,23-38,64)	30,12 ± 4,94 33,16 (21,08-33,65)	42,32 ± 11,01 45,77 (15,93-57,47)							

**Tabelle 5:** Übersichtstabelle Mittelwerte (Mean), Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum (Min-Max) der SE, SWS in m/s und SWE in kPa in Abhängigkeit der Fibrosestadien

#### 4.3.4 Ergebnisse der Pearson-Korrelation

Zunächst wurde das Vorhandensein einer Korrelation der Messwerte der SE, der SWS und der SWE und der unterschiedlichen ISHAK-Scores unter Anwendung der Pearson-Korrelation überprüft.

Dabei konnte bei der Korrelation des ISHAK-Scores mit den Messwerten der SE ein statistisch hochsignifikanter ( $p < 0,001$ ) mittelstarker positiver Korrelationskoeffizient  $r = 0,588$  bezüglich der korrekten Ermittlung des Fibrorestadiums errechnet werden. Der ISHAK-Score und die Messwerte der SWS korrelierten stark miteinander auf statistisch hochsignifikantem Niveau ( $r = 0,607$ ;  $p < 0,001$ ). Die Korrelation der jeweiligen ISHAK Scores mit den Messwerten der SWE ergab analoge Ergebnisse mit einem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,603$  auf statistisch hochsignifikantem Niveau ( $p < 0,001$ ). Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über genannte Ergebnisse.

	SE	SWS	SWE
<b>Pearson-Korrelation</b>	0,588**	0,607**	0,603**
<b>p Sig. (2-seitig)</b>	<0,001	<0,001	<0,001
<b>N</b>	113	113	113

**Tabelle 6:** Pearson-Korrelation ISHAK Score mit SE, SWS und SWE, \*\*Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

## 4.3.5 ROC-Analyse und Cut-Off-Werte in Abhängigkeit der Fibrosestadien

### 4.3.5.1 ROC-Analyse und Cut-Off-Werte für ISHAK-Score F1

Die ROC-Analyse für F1-Fibrosepatienten ergab eine AUC für die SE von  $0,766 \pm 0,045$ , für die SWS  $0,774 \pm 0,0048$  und für die SWE  $0,782 \pm 0,048$ . Abbildung 30 zeigt die ROC-Kurve für die intraoperative Diagnose einer initialen Fibrose (F1) mittels Ultraschall-Elastographie. In Tabelle 7 werden die Flächen unter den ROC-Kurven aufgezeigt.

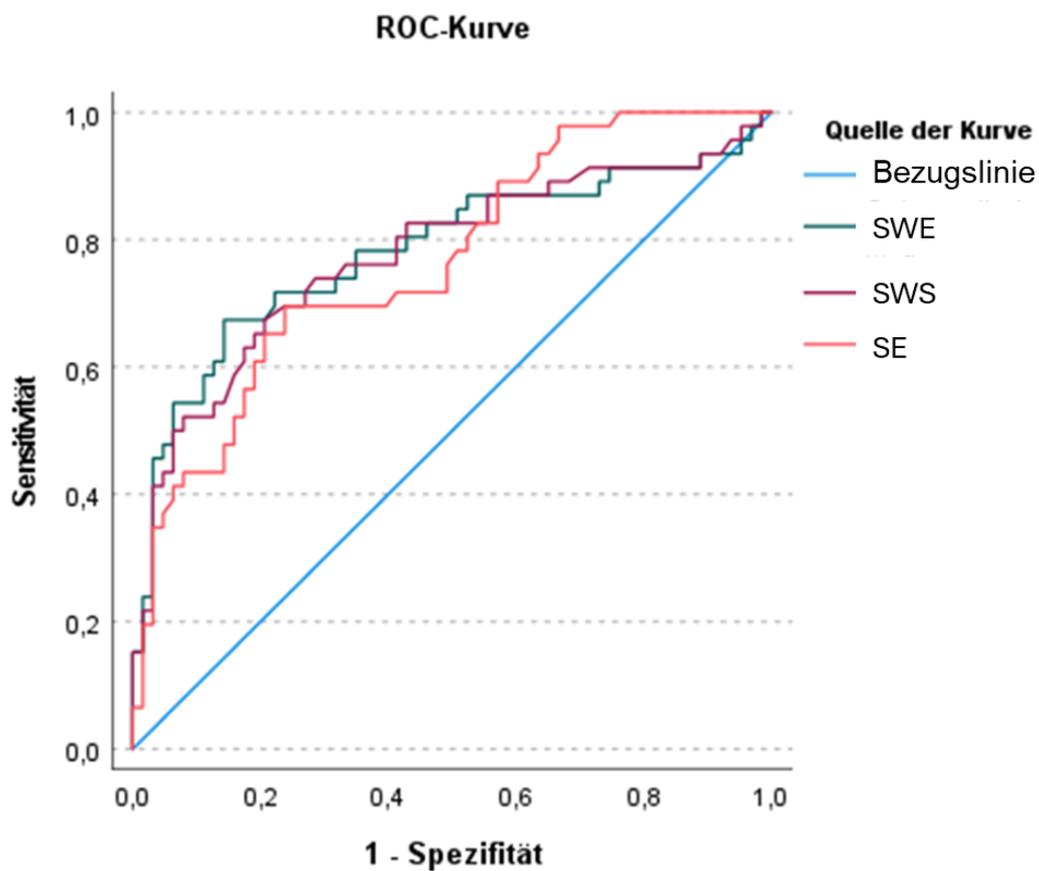


Abbildung 30: ROC-Kurve für ISHAK-Score F1

Elastographie	Bereich ± SD	Asymptotische Signifikanz*
<b>SE</b>	0,766 ± 0,045	0,000
<b>SWS</b>	0,774 ± 0,048	0,000
<b>SWE</b>	0,782 ± 0,048	0,000

**Tabelle 7:** AUCs für ISHAK-Score F1

Mithilfe von SE konnten 50 von 65 Patienten ohne Leberfibrose (F0) korrekt und auf signifikantem Niveau eingeordnet werden ( $p < 0,001$ , Spezifität: 76,2 %).

Durch die SWS konnten 52 von 65 Patienten ohne Leberfibrose (F0) korrekt und auf signifikantem Niveau eingestuft werden ( $p < 0,001$ , Spezifität: 79,4 %).

Mittels SWE konnten 56 von 65 Patienten ohne Leberfibrose (F0) auf signifikantem Niveau korrekt eingeteilt werden ( $p < 0,001$ , Spezifität: 85,7 %).

Mittels SE konnten 33 von 48 Patienten mit F1-Fibrose unter Verwendung eines Cut-Off-Werts von 1,68 korrekt und auf signifikantem Niveau diagnostiziert werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 69,6 %).

Mithilfe der SWS konnten 32 von 48 Patienten mit F1-Fibrose unter Anwendung eines Cut-Off-Werts von 2,44 m/s korrekt und auf signifikantem Niveau detektiert werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 67,4 %).

Unter Einsatz der SWE mit einem Cut-Off-Wert von 20,3 kPa konnten 32 von 48 Patienten mit F1-Fibrose korrekt und auf signifikantem Niveau erkannt werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 67,4 %).

Tabelle 8 zeigt die optimalen Cut-Off-Werte mit den entsprechenden Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes J zur intraoperativen Vorhersage einer initialen Fibrose (F1).

Elastographie	Sensitivität	Spezifität	J	Cut-Off
<b>SE</b>	69,6%	76,2%	0,46	1,68
<b>SWS</b>	67,4%	79,4%	0,47	2,44
<b>SWE</b>	67,4%	85,7%	0,53	20,3

**Tabelle 8:** Optimale Cut-Off-Werte, sowie zugehörige Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes zur intraoperativen Vorhersage einer initialen Fibrose mittels Strain- und Scherwellen-Elastographie (in m/s und kPa)

#### 4.3.5.2 ROC-Analyse und Cut-Off-Werte für ISHAK-Score F2

Die ROC-Analyse für F2-Fibrosepatienten ergab eine AUC für die SE von  $0,819 \pm 0,044$ , für die SWS  $0,817 \pm 0,046$  und für die SWE  $0,833 \pm 0,045$ .

Die ROC-Kurve für die Diagnose einer leichten Fibrose (F2) wird durch die Abbildung 31 gezeigt. Die Tabelle 9 veranschaulicht die AUCs der einzelnen Messarten.

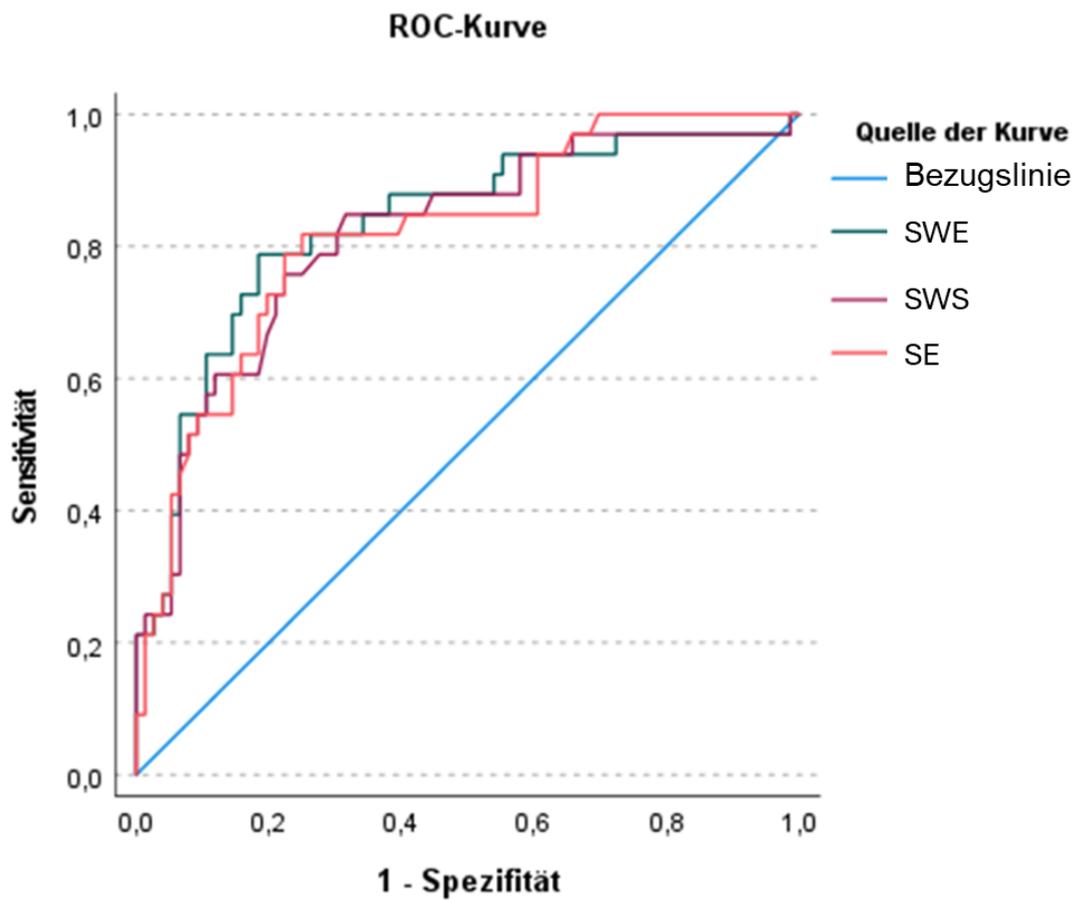


Abbildung 31: ROC-Kurve für ISHAK-Score F2

Elastographie	Bereich $\pm$ SD	Asymptotische Signifikanz*
<b>SE</b>	0,819 $\pm$ 0,044	0,000
<b>SWS</b>	0,817 $\pm$ 0,046	0,000
<b>SWE</b>	0,833 $\pm$ 0,045	0,000

Tabelle 9: AUCs für ISHAK-Score F2

Mittels SE konnten 28 von 34 F2-Fibrosepatienten unter Anwendung eines Cut-Off-Werts von 1,72 korrekt und auf signifikantem Niveau diagnostiziert werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 81,8 %, Spezifität: 75,0 %).

Unter Einsatz der SWS mit einem Cut-Off-Wert von 2,48 m/s konnten 27 von 35 Patienten mit F2-Fibrose korrekt und auf signifikantem Niveau detektiert werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 75,8 %, Spezifität: 77,6 %).

Mithilfe der SWE konnten unter Anwendung eines Cut-Off-Werts von 20,3 kPa 28 von 35 F2-Fibrosepatienten korrekt und auf signifikantem Niveau eingestuft werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 78,8 %, Spezifität: 81,6 %).

Tabelle 10 zeigt die optimalen Cut-Off-Werte mit den entsprechenden Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes J zur intraoperativen Vorhersage einer leichten Fibrose (F2).

Elastographie	Sensitivität	Spezifität	J	Cut-Off
<b>SE</b>	81,8%	75,0%	0,57	1,72
<b>SWS</b>	75,8%	77,6%	0,53	2,48
<b>SWE</b>	78,8%	81,6%	0,60	20,3

**Tabelle 10:** Optimale Cut-Off-Werte, sowie zugehörige Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes zur intraoperativen Vorhersage einer leichten Fibrose mittels Strain- und Scherwellen-Elastographie (in m/s und kPa)

#### 4.3.5.3 ROC-Analyse und Cut-Off-Werte für ISHAK-Score F3

Die ROC-Analyse für F3-Fibrosepatienten ergab eine AUC für die SE von  $0,849 \pm 0,041$ , für die SWS  $0,861 \pm 0,042$  und für die SWE  $0,868 \pm 0,042$ .

Die Abbildung 32 zeigt die dazugehörige ROC-Kurve zur intraoperativen Diagnose einer signifikanten Fibrose (F3). Tabelle 11 listet die AUCs der Elastographiearten auf.

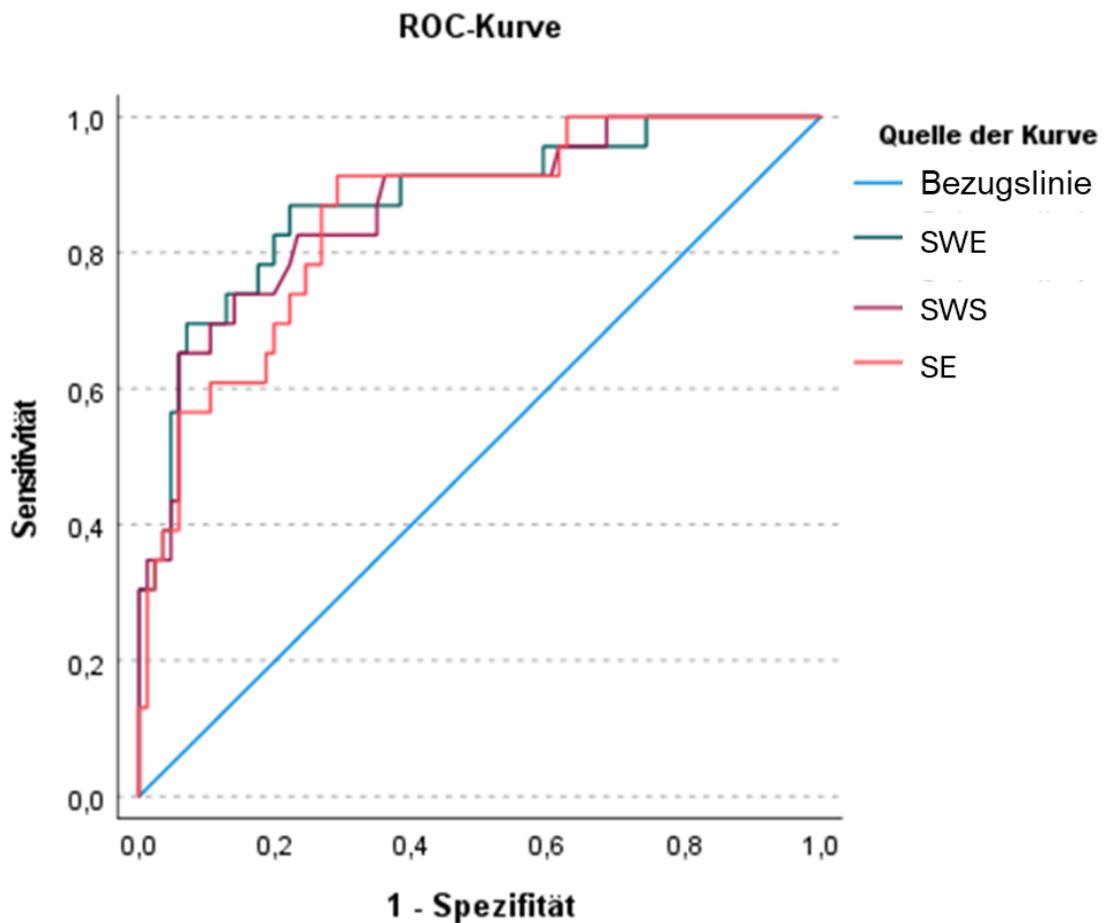


Abbildung 32: ROC-Kurve für ISHAK-Score F3

Elastographie	Bereich $\pm$ SD	Asymptotische Signifikanz*
<b>SE</b>	0,849 $\pm$ 0,041	0,000
<b>SWS</b>	0,861 $\pm$ 0,042	0,000
<b>SWE</b>	0,868 $\pm$ 0,042	0,000

**Tabelle 11:** AUCs für ISHAK-Score F3

Mithilfe der SE konnten unter Anwendung eines Cut-Off-Werts von 1,72 22 von 24 F3-Fibrosepatienten korrekt und auf signifikantem Niveau detektiert werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 91,3 %, Spezifität: 70,9 %).

Unter Verwendung eines Cut-Off-Werts von 2,72 m/s konnten mittels SWS 18 von 25 F3-Fibrosepatienten korrekt und auf signifikantem Niveau diagnostiziert werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 73,9 %, Spezifität: 86,0 %).

Mittels SWE unter Anwendung eines Cut-Off-Werts von 20,43 kPa konnten 22 von 25 Patienten mit F3-Fibrose korrekt und auf signifikantem Niveau eingestuft werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 87,0 %, Spezifität: 77,9 %).

Tabelle 12 zeigt die optimalen Cut-Off-Werte mit den entsprechenden Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes J zur intraoperativen Vorhersage einer signifikanten Fibrose (F3).

Elastographie	Sensitivität	Spezifität	J	Cut-Off
<b>SE</b>	91,3%	70,9%	0,62	1,72
<b>SWS</b>	73,9%	86,0%	0,60	2,72
<b>SWE</b>	87,0%	77,9%	0,65	20,43

**Tabelle 12:** Optimale Cut-Off-Werte, sowie zugehörige Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes zur intraoperativen Vorhersage einer signifikanten Fibrose mittels Strain- und Scherwellen-Elastographie (in m/s und kPa)

#### 4.3.5.4 ROC-Analyse und Cut-Off-Werte für ISHAK-Score F4

Die ROC-Analyse für F4-Fibrosepatienten ergab eine AUC für die SE von  $0,857 \pm 0,052$ , für die SWS  $0,913 \pm 0,033$  und für die SWE  $0,924 \pm 0,029$ .

Tabelle 13 listet die AUC-Werte für die Vorhersage einer hochgradigen Fibrose (F4) auf. Die Abbildung 33 zeigt die dazugehörige ROC-Kurve.

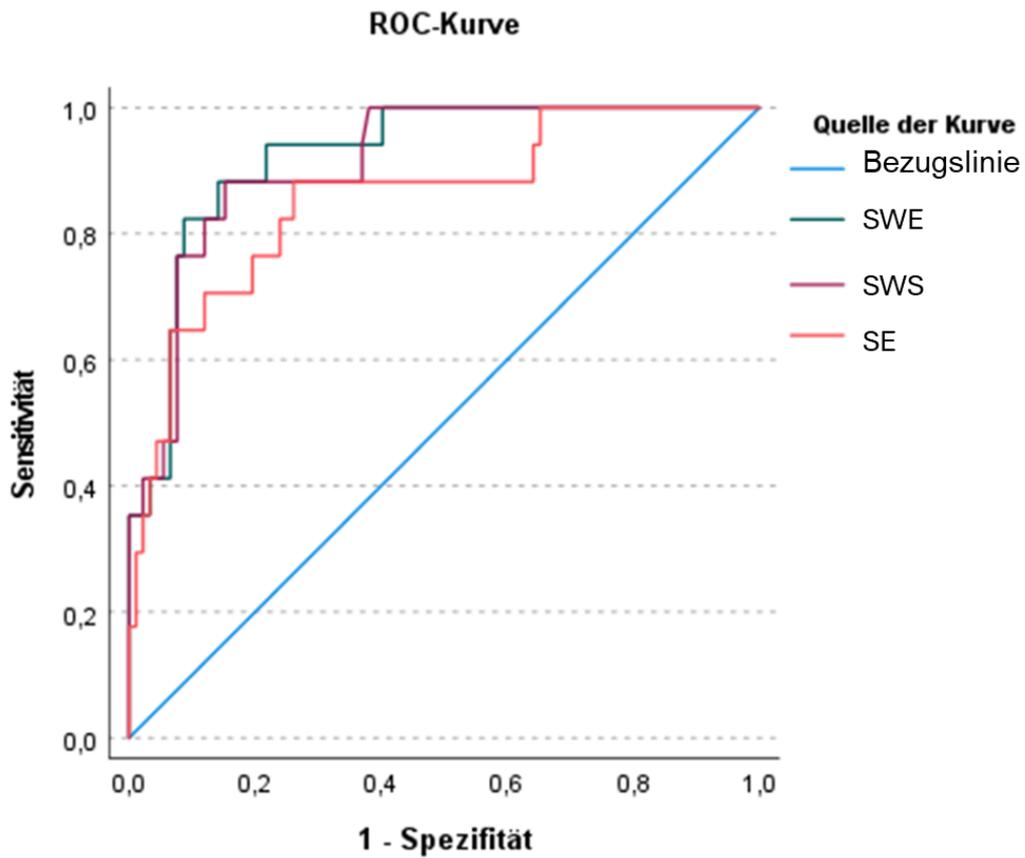


Abbildung 33: ROC-Kurve für ISHAK-Score F4

Elastographie	Bereich $\pm$ SD	Asymptotische Signifikanz*
<b>SE</b>	0,857 $\pm$ 0,052	0,000
<b>SWS</b>	0,913 $\pm$ 0,033	0,000
<b>SWE</b>	0,924 $\pm$ 0,029	0,000

Tabelle 13: AUCs für ISHAK-Score F4

Mittels SE konnten unter Verwendung eines Cut-Off-Werts von 1,92 16 von 18 Patienten mit F4-Fibrose korrekt und auf signifikantem Niveau diagnostiziert werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 88,2 %, Spezifität: 73,9 %).

Unter Verwendung eines Cut-Off-Werts von 2,72 m/s konnten mithilfe der SWS 17 von 19 F4-Fibrosepatienten korrekt und auf signifikantem Niveau eingestuft werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 88,2 %, Spezifität: 84,8 %).

Mittels SWE konnten unter Anwendung eines Cut-Off-Werts von 23,68 kPa 17 von 19 Patienten mit F4-Fibrose korrekt und auf signifikantem Niveau detektiert werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 88,2 %, Spezifität: 85,9 %).

Tabelle 14 zeigt die optimalen Cut-Off-Werte mit den entsprechenden Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes J zur intraoperativen Vorhersage einer hochgradigen Fibrose (F4).

Elastographie	Sensitivität	Spezifität	J	Cut-Off
<b>SE</b>	88,2%	73,9%	0,62	1,92
<b>SWS</b>	88,2%	84,8%	0,73	2,72
<b>SWE</b>	88,2%	85,9%	0,74	23,68

**Tabelle 14:** Optimale Cut-Off-Werte, sowie zugehörige Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes zur intraoperativen Vorhersage einer hochgradigen Fibrose mittels Strain- und Scherwellen-Elastographie (in m/s und kPa)

#### 4.3.5.5 ROC-Analyse und Cut-Off-Werte für ISHAK-Score F5

Die ROC-Analyse für F5-Fibrosepatienten ergab eine AUC für die SE von  $0,856 \pm 0,058$ , für die SWS  $0,901 \pm 0,037$  und für die SWE  $0,913 \pm 0,033$ . Abbildung 34 veranschaulicht die ROC-Kurven der einzelnen Messarten zur Vorhersage einer

schweren Fibrose bzw. inkompletten Zirrhose (F5). Tabelle 15 listet die Bereiche unter der Kurve mit den entsprechenden Standardabweichungen auf.

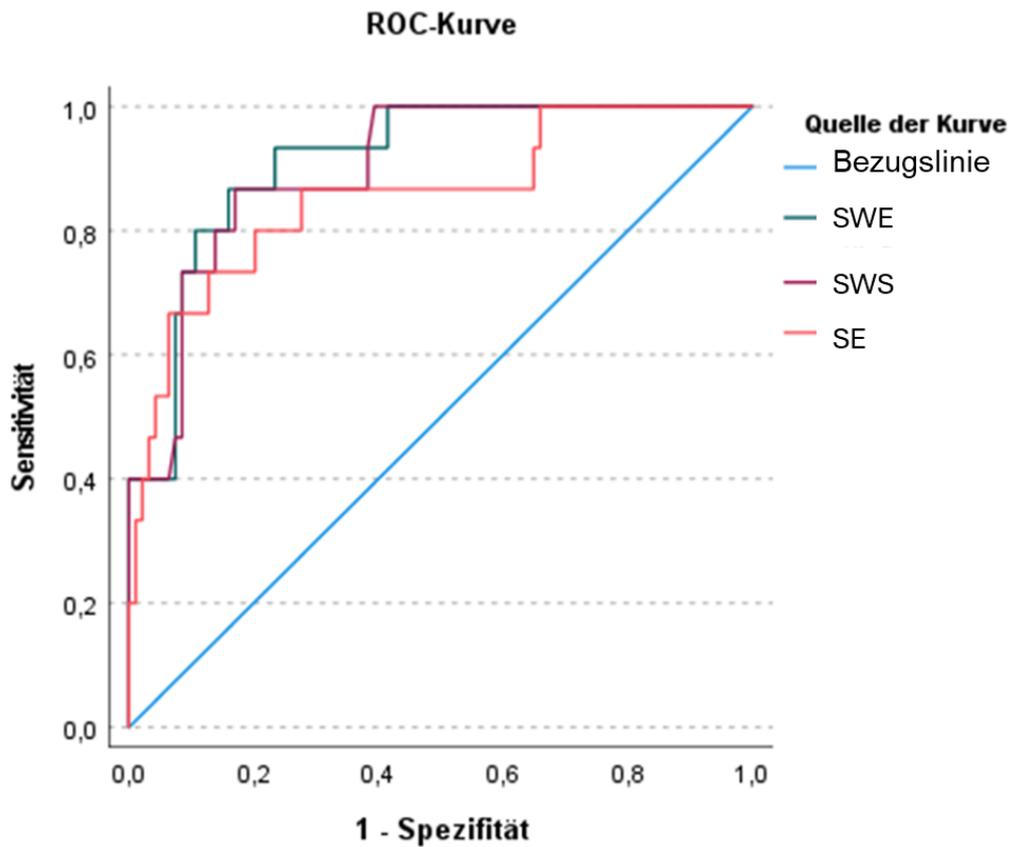


Abbildung 34: ROC-Kurve für ISHAK-Score F5

Elastographie	Bereich $\pm$ SD	Asymptotische Signifikanz*
SE	0,856 $\pm$ 0,058	0,000
SWS	0,901 $\pm$ 0,037	0,000
SWE	0,913 $\pm$ 0,033	0,000

Tabelle 15: AUCs für ISHAK-Score F5

Mittels SE konnten 12 von 16 Patienten mit F5-Fibrose korrekt und auf signifikantem Niveau diagnostiziert werden, bei einem Cut-Off-Wert von 2,54 ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 73,3 %, Spezifität: 87,2 %).

Unter Anwendung eines Cut-Off-Werts von 2,73 m/s konnten mithilfe der SWS 15 von 17 F5-Fibrosepatienten korrekt und auf signifikantem Niveau eingestuft werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 86,7 %, Spezifität: 83,0 %).

Durch die Anwendung von SWE mit einem Cut-Off-Wert von 23,68 kPa konnten 15 von 17 Patienten mit F5-Fibrose richtig und auf signifikantem Niveau detektiert werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 86,7 %, Spezifität: 84,0 %).

Tabelle 16 zeigt die optimalen Cut-Off-Werte mit den entsprechenden Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes J zur intraoperativen Vorhersage einer schweren Fibrose bzw. inkompletten Zirrhose (F5).

Elastographie	Sensitivität	Spezifität	J	Cut-Off
SE	73,3%	87,2%	0,61	2,54
SWS	86,7%	83,0%	0,70	2,73
SWE	86,7%	84,0%	0,71	23,68

**Tabelle 16:** Optimale Cut-Off-Werte zur intraoperativen Vorhersage einer schweren Fibrose bzw. inkompletten Leberzirrhose mittels Strain- und Scherwellen-Elastographie (in m/s und kPa)

#### 4.3.5.6 ROC-Analyse und Cut-Off-Werte für ISHAK-Score F6

Die ROC-Analyse für Leberzirrhosepatienten ergab eine AUC für die SE von  $0,776 \pm 0,098$ , für die SWS  $0,924 \pm 0,053$  für die SWE  $0,925 \pm 0,055$ .

Abbildung 35 zeigt die betreffende ROC-Kurve zur Vorhersage einer kompletten Leberzirrhose. Tabelle 17 notiert die zugehörigen AUC-Werte.

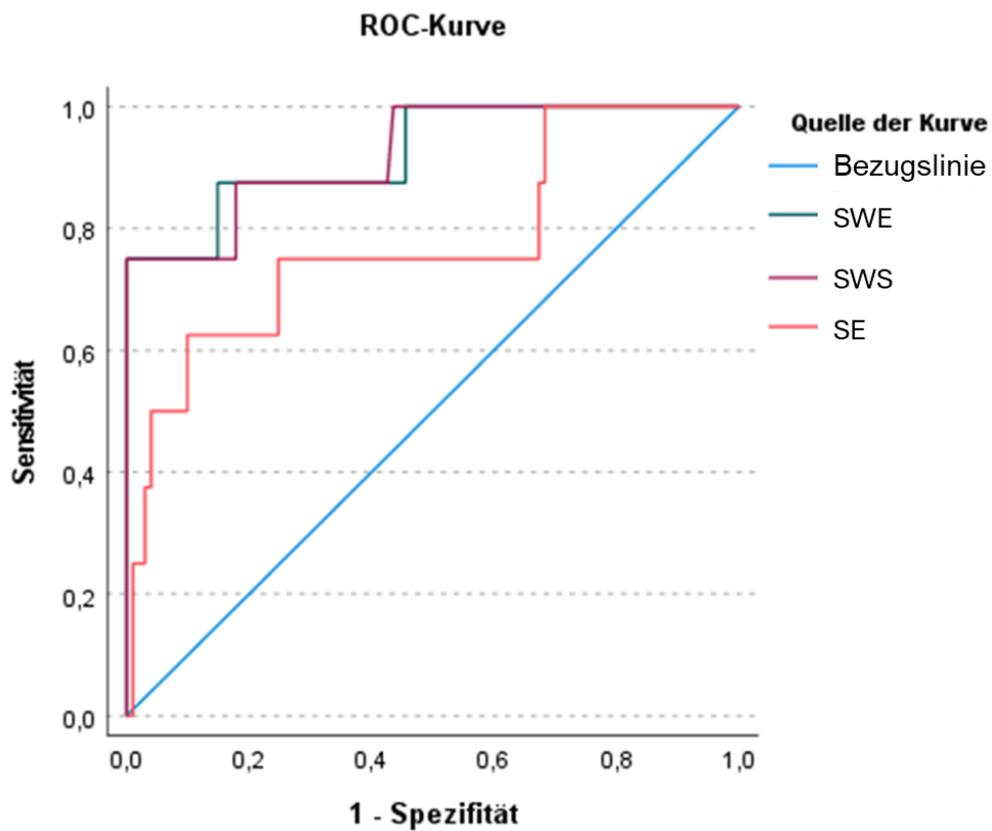


Abbildung 35: ROC-Kurve für ISHAK-Score F6

Elastographie	Bereich $\pm$ SD	Asymptotische Signifikanz*
<b>SE</b>	0,776 $\pm$ 0,098	0,005
<b>SWS</b>	0,924 $\pm$ 0,053	0,000
<b>SWE</b>	0,925 $\pm$ 0,055	0,000

Tabelle 17: AUCs für ISHAK-Score F6

Mittels SE konnten 6 von 9 F6-Zirrhosepatienten unter Anwendung eines Cut-Off-Werts von 2,9 korrekt und auf signifikantem Niveau diagnostiziert werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 62,5 %, Spezifität: 90,1 %).

Unter Verwendung eines Cut-Off-Werts von 3,71 m/s konnten mithilfe der SWS 8 von 10 Zirrhosepatienten korrekt und auf signifikantem Niveau eingestuft werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 75,0 %, Spezifität: 100,0%).

Mittels SWE unter Anwendung eines Cut-Off-Werts von 42,27 kPa konnten 8 von 10 Patienten mit Leberzirrhose korrekt und auf signifikantem Niveau detektiert werden ( $p < 0,001$ , Sensitivität: 75,0 %, Spezifität: 100,0 %).

Tabelle 18 zeigt die optimalen Cut-Off-Werte mit den entsprechenden Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes J zur intraoperativen Vorhersage einer kompletten Leberzirrhose (F6).

Elastographie	Sensitivität	Spezifität	J	Cut-Off
<b>SE</b>	62,5%	90,1%	0,53	2,9
<b>SWS</b>	75,0%	100,0%	0,75	3,71
<b>SWE</b>	75,0%	100,0%	0,75	42,27

**Tabelle 18:** Optimale, sowie zugehörige Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes Cut-Off-Werte zur intraoperativen Vorhersage einer kompletten Leberzirrhose mittels Strain- und Scherwellen-Elastographie (in m/s und kPa)

Tabelle 19 zeigt eine Zusammenfassung der vorangegangenen Werte der ROC-Analyse für die SE, SWS und SWE in Korrelation zu den Fibrosestadien.

Elastographie	Cut-Off						AUC						Sensitivität						Spezifität					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F1	F2	F3	F4	F5	F6
SE	1,68	1,72	1,72	1,92	2,54	2,90	0,77	0,82	0,85	0,86	0,86	0,78	69,6	81,8	91,3	88,2	73,3	62,5	76,2	75,0	70,9	73,9	87,2	90,1
SWS	2,44	2,48	2,72	2,72	2,73	3,71	0,77	0,82	0,86	0,91	0,90	0,92	67,4	75,8	73,9	88,2	86,7	75,0	79,4	77,6	86,0	84,8	83,0	100,0
SWE	20,30	20,30	20,43	23,68	23,68	42,27	0,78	0,83	0,87	0,92	0,91	0,93	67,4	78,8	87,0	88,2	86,7	75,0	85,7	81,6	77,9	85,9	84,9	100,0

**Tabelle 19:** Optimale Cut-Offs, AUCs, Sensitivitäten (in %) und Spezifitäten (in %) von F1, F2, F3, F4, F5 und F6 der SE, SWS in m/s und SWE in kPa

## 5. Diskussion

Es handelte sich bei dieser Untersuchung um eine der ersten Studien, in welcher intraoperativ die Effizienz der Ultraschall-Elastographie im Leberfibrosestaging analysiert wurde. In dieser retrospektiven Studie wurde gezeigt, dass die intraoperative SE je nach Fibrosestadium eine Sensitivität von 62,5 – 91,3 % und die SWE von 67,4 – 88,2 % in der Klassifikation des korrekten Stadiums erzielten. Die SWS zeigte im Vergleich zur SWE teils sich deckende und teils niedrigere Sensitivitäten auf, weshalb die SWS als unterlegen angesehen wurde. Somit wurde im weiteren Verlauf der Diskussion der Fokus auf die SWE (in kPa) gelegt. Die SE erwies sich in der Diagnose einer geringen bis signifikanten Fibrose (F1-F3) mit Sensitivitätenraten von 69,6 % - 91,3 % als die genauere Methode. Dagegen zeigte sich die SWE für die Detektion einer schweren Fibrose (F5) und einer Zirrhose (F6) mit einer Sensitivität von 86,7 % und 75,0 % überlegen. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass in ausgeprägteren Fibrosestadien die Gewebeverfestigung der Leber für die SWE leichter detektierbar und darstellbar war. Die SWE ist ein vom Behandler unabhängiges und damit reproduzierbares Verfahren, was möglicherweise besonders bei hochgradigen Fibrosestadien ausschlaggebend ist. Bei einem geringeren Fibrosestadium schienen die beginnenden Parenchymveränderungen der Leber für die SWE nicht ausreichend quantifizierbar zu sein. Hier konnte jedoch die SE als das genauere Verfahren identifiziert werden. Scheinbar ermöglichte die manuelle und dadurch modulierbare Kompression der SE bei geringeren Parenchymveränderungen eine genauere Quantifizierung. Beide Verfahren waren hochsignifikant in der histopathologischen Korrelation, obwohl für die SWE ein stärkerer Korrelationskoeffizient errechnet werden konnte. Durch die farbliche Darstellung der Elastogramme erwiesen sich beide Methoden qualitativ als geeignet zur intraoperativen Detektion einer Leberfibrose bzw. einer Zirrhose.

Bisher erschienen mehrere Arbeiten zum IOUS im Bereich der onkologischen Leberchirurgie. Dabei wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass der intraoperativ eingesetzte Ultraschall mit (CEUS) und ohne (B-Bild-IOUS) Kontrastmittel zur bildgestützten Tumorsektion, Detektion von zusätzlichen Läsionen und Modifikation der chirurgischen Therapie sehr wertvoll ist (65–70). Kobayashi et al. untersuchten den klinischen Nutzen der Echtzeit-Gewebeelastographie während Hepatektomien. Die Technik wird als sinnvolle Ergänzung zur Elastizitätsbeurteilung von Lebertumoren

angesehen, insbesondere wenn die Palpation der Raumforderung schwierig ist. (71) Mehrere Autoren berichten von vielversprechenden Ergebnissen zur nicht-invasiven Echtzeit-Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen (72–74). Omichi et al. bewiesen in ihrer Studie die Zweckmäßigkeit der Elastographie zur intraoperativen Charakterisierung und Differenzialdiagnose von Leberläsionen. Hierbei konnten die Untersucher mittels der Elastographiedarstellung zwischen hepatozellulären Karzinomen und eines Adenoms mit Genauigkeiten von 73,7 % und 85,9 % unterscheiden. Des Weiteren konnten in 8 % der Fälle neue, zuvor nicht erkannte Tumore detektiert werden. (75) Mariani et al. berichteten über einen großen Nutzen der IOUS-Scherwellen-Elastographie zur Überwachung einer Radiofrequenzablation (RFA) von Leberläsionen. Die Periinterventionelle-Elastographie bietet hierbei den Vorteil einer Echtzeit-Visualisierung der Veränderung von Gewebeeigenschaften, welche bei der RFA auftritt. (76)

Betrachtet man nun die Ergebnisse dieser Studie bezüglich der qualitativen Auswertung der Elastographie, konnte festgestellt werden, dass bei höheren Fibrosegraden (F5 – F6) überwiegend das Farbmuster „verhärtet“ dokumentiert wurde. Bei Fehlen einer Fibrose bzw. beim Vorliegen einer initialen Fibrose (F0 – F2) ergab sich durch die ausgegebene Farbkarte in den meisten Fällen der visuelle Eindruck eines „weichen“ Gewebes. Dies galt für die beiden analysierten Elastographie-Techniken. Dies zeigt, dass allein das qualitative, farbkodierte Elastogramm eine aussagekräftige, visuelle Beurteilung des Leberparenchyms bezüglich einer Fibrosierung ermöglicht.

Ähnliche Ergebnisse berichten Autoren in Studien, welche die perkutane Leberelastographie bezüglich verschiedener Parenchymerkrankungen evaluierten. Morikawa et al. betrachteten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2011 die Echtzeit-Gewebeelastographie (RTE) und die transiente Elastographie (TE) bei 101 Patienten mit chronischer Hepatitis C. Dabei wurden die durch RTE ausgegebenen Farbmappen in ähnliche, jedoch im Vergleich zu unserer Studie, detaillierte Muster eingeteilt: „diffus weich“ bei einem homogenen, überwiegend hellgrün gefärbten Bild, „intermediär“ als Zwischenstufe mit teilweise gesprenkelten und gepunkteten Mustern durch blaue Flecken auf grünem Grund und „fleckig hart“ bei einem gemischten Muster aus hellgrün, rot und blau. Die Einteilung erfolgte nach optischem Eindruck der RTE und wurde mit den kPa Werten der TE korreliert. Die Messwerte der TE galten als

Referenzwert für die Lebersteifheit. Es konnte ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang ( $p < 0,0001$ ) zwischen kPa-Werten der TE und den drei optischen Farbmustern der RTE festgestellt werden. (77) Analog zu den Ergebnissen dieser Arbeit stellten Morikawa et al. ebenfalls eine positive Korrelation von steigendem Fibrorestadium (höheren kPa-Werten) und optisch zunehmend „verhärtetem“ Farbeindruck fest. Im Vergleich zu eigenen Ergebnissen zogen die Autoren zwar einen anderen Goldstandard heran, erhielten jedoch ähnliche Resultate trotz der Limitation einer perkutanen Anwendung. Ferner wurde die Ätiologie der Fibrose in der aktuellen Arbeit nicht genauer analysiert und korreliert, da diese für das operative Procedere zunächst weniger relevant war als das Stadium der Fibrose.

Bezüglich der analysierten Korrelationen konnten die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Korrelationsindexe der SE mit  $r = 0,588$ , der SWS mit  $r = 0,607$  und der SWE mit  $r = 0,603$  auf mindestens mittlere bis hohe Korrelation der quantitativen Messungen und Fibrorestadien schließen ließen. Die SWE zeigte einen etwas stärkeren Zusammenhang zum histologischen Fibrosegrad im Vergleich zur SE, was möglicherweise durch die Methodik per se und ihre Bedienerunabhängigkeit erklärbar sein kann, jedoch auch durch das ungleich verteilte Patientenkollektiv dieser Studie.

Anderweitige Resultate berichteten Meng et al in ihrer Arbeit von 2015. Die Autoren führten bei 166 an chronischer Hepatitis B erkrankten Patienten eine SE und TE durch und korrelierten die Werte zum Goldstandard der Leberbiopsie. Die Autoren konnten einen statistisch hochsignifikanten starken Zusammenhang zwischen der Strain-Elastographie und den histologisch gesicherten Fibrorestadien ermitteln ( $r = 0,667$ ,  $p < 0,001$ ). (78) Obwohl die Messwerte perkutan erfasst wurden, konnte bei Meng et al. ein höherer Korrelationsindex für die SE, also ein stärkerer Zusammenhang, errechnet werden, als in unserer Studie. Dies widerspricht der anfänglichen Annahme, die Elastizitätsmessung direkt auf der Leber müsse genauere Werte liefern. Ein Grund dafür könnte die Diskrepanz der Studiendesigns bezüglich Patientenkollektiv und Ätiologie der Leberfibrose darstellen.

In einer aktuellen Studie von 2019 betrachteten Fang et al. 73 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, die sowohl eine SE-Untersuchung als auch eine Leberbiopsie als Referenz erhielten. Im Vergleich zu eigenen Ergebnissen ermittelten die Autoren in ihrer Arbeit nur einen schwachen Zusammenhang zwischen den

Fibrosestadien und den Elastographie-Werten ( $r = 0,385$ ,  $p = 0,001$ ). (61) Dies könnte einerseits auf die niedrigere Patientenanzahl zurückzuführen sein. Andererseits könnte die perkutane Anwendung der SE ursächlich sein, welche durch überlagernde Strukturen limitiert sein kann und somit zu einer Verfälschung der Messergebnisse führen könnte.

Im Vergleich zu SE konnten Cassinotto et al. in ihrer Studie die diagnostische Effizienz einer anderweitigen SWE-Technik, dem Supersonic Shear Imaging (SSI), für die Beurteilung einer Leberfibrose aufzeigen. Es wurden 349 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen miteinbezogen, bei welchen eine starke Korrelation der gemessenen SWE-Werte zu histologisch gesicherten Fibrosestadien ermittelt werden konnte ( $r = 0,79$ ,  $p = 0,00001$ ). (79) Da die perkutan erhobenen Messwerte von Cassinotto et al. einen höheren Korrelationskoeffizienten bei deutlich größerem Patientenkollektiv aufwiesen, wird die Annahme, dass perkutane elastographische Messungen verfälscht sein können, hierdurch abgemildert. Ferner muss die Verwendung eines anderen US-Geräts für das SSI in die Interpretation der Ergebnisse miteinbezogen werden, da kein Vergleich zu anderen SWE-Methoden stattfand.

Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, wie bereits erwähnt, die Annahme, dass mit steigendem Fibrosegrad die Elastographie-Messwerte sowohl bei der SE als auch bei der SWE zunehmen. Allerdings wurden ähnliche, teils sich überschneidende Cut-Off-Werte insbesondere bei der SWE in den Fibrosestadien F2-F5 ermittelt, sodass sich bei diesen eine exaktere Unterscheidung als schwierig erwies.

Wie bereits erwähnt, ist der Vergleich eigener zu den meisten Studienergebnissen der aktuellen Literatur limitiert, da diese in der Regel von perkutanen Applikationen berichtet und es sich bei den eigenen Resultaten um intraoperativ gewonnene Daten handelt. Ferner kommen unterschiedliche histopathologische Scores nach Leberbiopsie zur Fibroseklassifikation zum Einsatz, so dass dies im direkten Literaturvergleich berücksichtigt werden muss. (61,77–81)

Die Limitationen der perkutanen Elastographie werden von Ferraioli et al. in den WFUMB Guidelines von 2015 bestätigt. Die Autoren berichten, dass perkutane Messungen aufgrund von Adipositas oder engen Interkostalräumen Auswirkungen auf die Resultate der Ultraschall-Elastographie haben können. (31) Demnach müsste die

direkte Messung auf dem Organ genauere Messwerte liefern, da hier die Limitationen durch „Artefakte“ wie die Abschirmung bzw. Schwächung durch Haut und Fettgewebe sowie Atmung entfallen. Dies würde die differenten Messwerte in der eigenen Arbeit im Vergleich zu den SE- und SWE-Messungen anderer Autoren jedoch erklären (61,78–81). Außerdem wurde in vielen erwähnten Studien zum Fibrosestaging der METAVIR-Score verwendet, der die Fibrorestadien in F0 - F4 einteilt (77–81). Die in der Einteilung bereits erwähnte Gegenüberstellung des METAVIR-Scores und des ISHAK-Scores wäre eine mögliche Erklärung für die höheren Korrelationen und Sensitivitäten anderer Autoren im elastographischen Leberfibrosestaging, da die in der eigenen Arbeit aufgezeigte Problematik in der Differenzierung von F2 - F5-Fibrosen durch eine weniger detaillierte Klassifikation vereinfacht wird.

Unter Korrelation zum ISHAK-Score konnte die SWE in unserer Arbeit eine sehr gute diagnostische Effizienz in der Vorhersage von höheren Fibrosegraden mit einer Sensitivität von bis zu 88 % belegen. Zur Vorhersage einer signifikanten Fibrose (ISHAK F3) konnte ein Cut-Off-Wert von 20,43 kPa bei einer Sensitivität von 87,0 % und einer Spezifität von 77,9 % errechnet werden. Um eine schwere Fibrose bzw. inkomplette Zirrhose (ISHAK F5) zu diagnostizieren, wurde ein Cut-Off-Wert von 23,68 kPa bei einer Sensitivität von 86,7 % und einer Spezifität von 84,9 % ermittelt. Die SWE konnte die höchste diagnostische Leistung (AUC = 0,93) in der Detektion einer kompletten Leberzirrhose (ISHAK F6) unter Verwendung eines Cut-Off-Wertes von 42,27 kPa bei einer Sensitivität von 75,0 % und einer Spezifität von 100,0 % erreichen.

Die von Gharibvand et al. ermittelten Cut-Off-Werte in ihrer Studie von 2020, bei 176 Patienten zur Diagnose einer Leberfibrose mittels SWE in Korrelation zur Leberbiopsie, ergaben deutlich niedrigere Werte im Vergleich zu eigenen Resultaten. Die ermittelten Cut-Off-Werte für mehrere METAVIR Fibrorestadien lagen bei Gharibvand et al. zwischen 8 kPa (F2) und 18 kPa (F4). Analog zur eigenen Studie berichteten die Autoren von der höchsten diagnostischen Leistung der SWE bei kompletter Zirrhose mit Sensitivitätswerten bis zu 90 %. (80) Die jedoch deutlich niedrigeren Cut-Off-Werte bei Gharibvand et al. bestätigen die Annahme, dass im intraoperativen Gebrauch durch die Elastographie erheblich höhere Messwerte erzielt werden, was auf die fehlenden überlagernden Strukturen zurückgeführt werden kann. Durch stark ausgeprägte Parenchymverhärtungen scheint die Leberzirrhose mit der SWE jedoch insgesamt sehr gut detektierbar zu sein. Die Sensitivitätenrate von

Gharibvand et al. bei der Diagnose einer Leberzirrhose (89 %) zeigt sich im Vergleich zu unserer Studie (75 %) deutlich höher. Dies lässt sich durch das größere Patientenkollektiv und dadurch auch eine größere Anzahl der untersuchten Patienten mit einer Leberzirrhose erklären.

Selvaraj et al. verglichen in ihrer Meta-Analyse von 2021 mehrere Studien, um den diagnostischen Stellenwert der SWE bei Fibrose-Patienten aufgrund einer NAFLD zu evaluieren. Hierbei konnte für eine signifikante Fibrose (METAVIR  $F \geq 2$ ) ein Cut-Off-Bereich für F2-Fibrosen von 8,3 – 11,6 kPa, F3-Fibrosen von 9,3 – 13,1 kPa und F4-Fibrosen von 14,4 – 15,7 kPa mit jeweils Sensitivitätenraten bis zu 78 % und Spezifitätsraten bis 84 % berichtet werden, ähnlich zu eigenen Resultaten. (81) Obwohl im Vergleich zur genannten Meta-Analyse in dieser Arbeit die höchste Effizienz der SWS/SWE in der Diagnose einer Leberzirrhose ermittelt wurde, bestätigen andere Arbeitsgruppen wie Selvaraj et al. in eigenen Meta-Analysen niedrigere Cut-Off-Werte zur Diagnose einer Leberfibrose mittels Scherwellen-Elastographie im Vergleich zur eigenen Studie. Die Differenzen könnten einerseits im nicht selektierten Patientenkollektiv in vorliegender Arbeit im Vergleich zu den in den Meta-Analysen eingeschlossenen NAFLD-Patienten begründet liegen. Andererseits müssen auch hier wiederum die unterschiedlich großen Patientenkollektive berücksichtigt werden, was die unterschiedlichen Sensitivitätenraten bedingen könnte.

Im Vergleich zur SWE konnte in dieser Studie mittels SE eine signifikante Fibrose (ISHAK F3) unter Anwendung eines semi-quantitativen Cut-Off-Wertes von 1,72 bei einer Sensitivität von 91,3 % und einer Spezifität von 70,9 % und zur Detektion einer schweren Fibrose bzw. inkompletten Zirrhose (ISHAK F5) ein Wert von 2,54 (Sensitivität: 73,3 %, Spezifität: 87,2 %) ermittelt werden. Eine komplette Leberzirrhose (ISHAK F6) wurde bei einem Cut-Off-Wert von 2,90 angenommen. Die Sensitivität der SE in der F6-Fibrosedetektion betrug 62,5 %, die Spezifität 90,1 %. Die Strain-Elastographie zeigte ihre höchste diagnostische Leistung ( $AUC = 0,86$ ) in der Vorhersage einer hochgradigen Fibrose (ISHAK F4) und einer schweren Fibrose bzw. inkompletten Zirrhose (ISHAK F5). Anders, als erwartet sank jedoch ab Fibrosegrad F4 die Sensitivität in der vorliegenden Arbeit, so dass die SE lediglich geeignet zur Unterscheidung „signifikante“ vs. „nicht-signifikante“ Fibrose erscheint.

Fang et al. ermittelten in ihrer Arbeit von 2019 nur geringfügig niedrigere Cut-Off-Werte für die Strain-Elastographie im Vergleich zu eigenen Messwerten. Eine signifikante Fibrose (ISHAK  $\geq$  F3) wurde bei einem Cut-Off-Wert von 1,87 mit einer Sensitivität von 85,0 % und einer Spezifität von 73,5 %, eine schwere Fibrose bzw. inkompletten Zirrhose (ISHAK  $\geq$  F5) bei 2,07 mit Sensitivität von 71,43 % und Spezifität von 75,76 % definiert (61). Analog zu eigenen Resultaten erschien die SE geeignet, signifikante Fibrosen bei höchster Sensitivität in diesem Stadium zu detektieren. Die niedrigeren Sensitivitätenraten von Fang et al. im Vergleich zu eigenen könnten durch das kleinere Patientenkollektiv mit Ungleichverteilung zu Ungunsten von Patienten mit signifikanten Fibrosen (knapp 40 % F1, knapp 30 %  $\geq$  F3) erklärbar sein (61). Die nur geringfügige Diskrepanz zwischen den von Fang et al. perkutan gemessenen und eigenen, intraoperativ erhobenen SE-Messwerten widerspricht wiederum der Annahme, dass perkutan erfasste Elastographie-Daten deutlich niedriger ausfallen müssten als intraoperativ erhobene Messwerte aufgrund der Überlagerungen. Neben dem bereits genannten Fakt der unterschiedlich großen Patientenkollektive wäre ebenfalls denkbar, dass im Vergleich zur Scherwellen-Elastographie die Ergebnisse der Kompressionselastographie eventuell besser zwischen perkutanen und intraoperativen Messungen vergleichbar sind. Dies ließe sich folgendermaßen erklären: da die SE durch eine mechanische Kompression, die von einem Qualitätsindikator in der Ausführung gemonitored wird, erst einen qualitativ und semi-quantitativ auswertbaren Datensatz erzeugt, wenn ausreichend „Kraft“ auf das Untersuchungsobjekt angewandt wird, wird eine in Relation angepasste Kraft auf den Patienten oder eben das Organ ausgewirkt (weniger intraoperativ, mehr perkutan), welche eine semi-quantitative Auswertung und Messwertermittlung anhand gespeicherter SE-Daten erlaubt. Die Q-Analyse liefert dimensionslose, relative Messwerte von 0-6 in Abhängigkeit der Zeit, welcher die aufgebrachte Kraft in Relation zur Gewebselastizität widerspiegelt.

## 6. Limitationen der Studie

Limitationen dieser Studie zeigen sich insbesondere in der retrospektiven Studiengestaltung. Dadurch konnte keine Kontrolle der Messung und ebenso keine Nachmessung erfolgen. Zudem wurden die Elastographie-Daten im Fokus der onkologischen Lebererkrankung erhoben. So wurden die Elastographie-Messfenster primär um den Tumor gelegt. Dabei wurde häufig wenig umgebendes Leberparenchym miterfasst, was die Messung des Gewebes im Rahmen dieser Studie erschwerte und zudem ggf. Messverfälschungen bedingen könnte. Außerdem mussten vorab einige Patientenfälle ausgeschlossen werden, da im histopathologischen Befund keine detaillierten Angaben zum Fibrosestadium des Leberparenchyms gemacht wurden. Eine weitere wichtige Einschränkung war die limitierte Patientenanzahl ( $n = 117$ ) und konsekutiv eine limitierte Anzahl an Elastographie-Datensätzen ( $n$  (SE, SWE) = 113) bei anteilig unzureichender Bildqualität. Dadurch zeigte sich eine ungleichmäßige Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Fibrosestadien. So machte die Gruppe der F0 Patienten einen Großteil aus (57,3 %). Bei lediglich 22,2 % der untersuchten Fälle wurde histopathologisch eine signifikante Fibrose ( $\geq F3$ ) festgestellt. Darüber hinaus wurde die Ätiologie der Leberfibrose in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Bei der Mehrheit der verglichenen Studien wurden Patienten mit einer chronischen viralen Hepatitis oder NAFLD untersucht. Ferraioli et al. merken in den WFUMB Guidelines von 2015 an, dass die Werte stark von der Ursache der Erkrankung, aber auch von den verwendeten Geräten abhängen (34). Demnach ist es als weitere Limitation anzusehen, dass die Messungen in dieser Studie ausschließlich mit einem Ultraschallgerät durchgeführt wurden, obwohl dies eine Reproduzierbarkeit der Messungen ohne Intergeräte-Variabilität garantierte. Außerdem wurde in den WFUMB Richtlinien erwähnt, dass ein erhöhter ALT-Wert (Alanin-Aminotransferase) die Elastographie-Werte erheblich steigern kann (34). In dieser Studie wurden keine Laborparameter erhoben und miteinbezogen.

Allgemein ist es unerlässlich, in weiteren Studien die intraoperative Nutzung der Ultraschall-Elastographie zur Bewertung einer Leberfibrose zu untersuchen, bevor eine Empfehlung für die Anwendung in der klinischen Praxis abgegeben werden kann. Dabei sollte ein größeres Patientenkollektiv eingeschlossen werden. Somit könnte genauer zwischen aufeinanderfolgenden Graden der Fibrose differenziert werden. Außerdem ist es zu empfehlen, Messungen verschiedener Gerätehersteller und

Systeme durchzuführen und miteinander zu vergleichen. Zudem sollten Punkte wie die Ätiologie der Erkrankung und Laborkennwerte miteinbezogen werden. Ein Fokus weiterer Studien sollte zudem konsequent auf dem unmittelbaren Einfluss der intraoperativen Leberfibroseklassifizierung mittels US-Elastographie auf das operative Procedere liegen. Auf einen Vorteil der Elastographie bzgl. eines Einflusses auf hepatobiliären Operationen lassen die vielversprechenden Ergebnisse dieser Studie jedoch bereits schließen.

## 7. Schlussfolgerung

Beide analysierten Ultraschall-Elastographieverfahren (Strain/Scherwelle) ermöglichen auf hochsignifikantem Niveau eine Differenzierung verschiedener Leberfibrosestadien während Lebertumoroperationen. Dabei nahm die Sensitivitätenrate der SE ab Fibrosegrad F4 und der SWE ab Fibrosegrad F5 ab. Somit erwiesen sich die SE und SWE als hocheffektive Methoden zur Unterscheidung zwischen einer signifikanten und einer nicht-signifikanten Fibrose.

Dies deckt sich mit den bisherigen Studienergebnissen der aktuellen Literatur, welche jedoch meist perkutane Elastographie-Messungen der Leber thematisieren. Somit weichen die Cut-Off-Werte der SWE unserer Studie von den meisten, bisher publizierten Studien ab. Eine starke Abweichung der Cut-Off-Werte der semi-quantitativen SE konnte nicht aufgezeigt werden. Beide Elastographie-Techniken wiesen somit spezifische Vorteile auf, deren gemeinsame Anwendung vielversprechend für die hepatobiliäre Chirurgie erschienen.

Durch den standardmäßigen Einsatz der Elastographie könnte hierdurch bereits intraoperativ ein relevanter Risikofaktor für ein postoperatives Organversagen durch fortgeschrittenen Parenchymschaden identifiziert werden. Hierdurch könnte das chirurgische Vorgehen künftig in Bezug auf das Resektionsausmaß unmittelbar während der Operation angepasst werden. Dies könnte das Risiko eines postoperativen Organversagens möglicherweise in Zukunft minimieren. Hierzu sind weitere Studien nötig, um dies zu evaluieren.

## 8. Abstrakt

**ZIEL DER ARBEIT:** Die klinische Relevanz der intraoperativen Ultraschall-Elastographie (Strain- und Scherwellen-Elastographie) zur Leberfibrosediagnostik in Korrelation zur histopathologischen Beurteilung als Goldstandard zu evaluieren.

**MATERIAL UND METHODE:** Es wurden 113 intraoperative SE- und 113 SWE-US-Datensätze (zwischen Januar 2017 und September 2020) der Leber retrospektiv ausgewertet. Diese wurden im Rahmen einer Leberoperation am Universitätsklinikum Regensburg erhoben. Es erfolgte eine qualitative und (semi-)quantitative Auswertung der Elastographie-Cine Loops/Bilder. Sowohl für die SWE- als auch SE-Auswertung mittels Q-Analyse wurden mehrere ROIs innerhalb der Farb-Elastogramme platziert und die Mittelwerte der SE semi-quantitativ, der SWS in m/s und der SWE in kPa dokumentiert. Die Werte wurden zu den Fibrorestadien gemäß ISHAK-Score mittels Pearson-Korrelation korreliert. Zur Bewertung der diagnostischen Effektivität und zur Ermittlung erster Cut-Off-Werte zur Unterscheidung der Fibrorestadien wurden für die SE, SWS und SWE jeweils ROC-Analysen durchgeführt.

**ERGEBNISSE:** Es zeigte sich eine statistisch signifikante mäßig bis hohe Korrelation der Elastographie Mittelwerte der SE, SWS in m/s und SWE in kPa mit dem histopathologischen Fibrorestadium in der Pearson-Korrelation ( $p < 0,001$ ) mit  $r = 0,588$  (SE),  $r = 0,607$  (SWS),  $r = 0,603$  (SWE). Die AUC-Werte zur Diagnose einer signifikanten Fibrose (ISHAK-Score F3) mittels SE, SWS und SWE betragen 0,85, 0,86 und 0,87 und zur Diagnose einer schweren Fibrose/Zirrhose (ISHAK-Score F5) 0,86, 0,90 und 0,91. Die Cut-Off-Werte zur Vorhersage einer signifikanten Fibrose mithilfe SE, SWS und SWE betragen 1,72 (Sens: 91,3 %, Spez: 70,9 %), 2,72 m/s (Sens: 73,9 %, Spez: 86,0 %) und 20,43 kPa (Sens: 87,0 %, Spez: 77,9 %). Zur Vorhersage einer schweren Fibrose/Zirrhose wurden für die SE, SWS und SWE Cut-Off-Werte von: 2,54 (Sens: 73,3 %, Spez: 87,2 %), 2,73 m/s (Sens: 86,7 %, Spez: 83,0 %) und 23,68 kPa (Sens: 86,7 %, Spez: 84,0 %) ermittelt.

**SCHLUSSFOLGERUNG:** Sowohl die SE als auch die SWE eigneten sich zur intraoperativen Leberfibrosediagnostik. Insbesondere die Unterscheidung „signifikante“ vs. „nicht-signifikante“ Fibrose wird durch beide Methoden ermöglicht, wobei die Sensitivitätenrate der SE und SWE mit zunehmendem Fibrorestadium abnahm.

## 9. Literaturverzeichnis

1. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2023. eng.
2. Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(5):515–34. doi:10.1016/j.diii.2013.02.005 Cited in: PubMed; PMID 23623211.
3. Aydın MM, Akçalı KC. Liver fibrosis. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(1):14–21. doi:10.5152/tjg.2018.17330 Cited in: PubMed; PMID 29391303.
4. Manka P, Zeller A, Syn W-K. Fibrosis in Chronic Liver Disease: An Update on Diagnostic and Treatment Modalities. *Drugs*. 2019;79(9):903–27. doi:10.1007/s40265-019-01126-9 Cited in: PubMed; PMID 31119644.
5. Wu L, Shen Y, Li F. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis: A review of current imaging modalities. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(4):211–21. doi:10.1016/j.gastrohep.2019.11.009 Cited in: PubMed; PMID 32089376.
6. Schuppan D, Nezam H, Afdhal. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371838–51. doi:10.1016/S0140-6736(08)60383-9. Cited in: PubMed; PMID 18328931.
7. Gersak MM, Lupşor-Platon M, Badea R, Ciurea A, Ducea SM. Strain Elastography (SE) for liver fibrosis estimation - which elastic score to calculate? *Med Ultrason*. 2016;18(4):481–7. doi:10.11152/mu-877 Cited in: PubMed; PMID 27981282.
8. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186990. doi:10.1371/journal.pone.0186990 Cited in: PubMed; PMID 29065187.
9. Xu X, Zhu H, Li R, Lin H, Grimm R, Fu C, Yan F. Whole-liver histogram and texture analysis on T1 maps improves the risk stratification of advanced fibrosis in NAFLD. *Eur Radiol*. 2021;31(3):1748–59. doi:10.1007/s00330-020-07235-4 Cited in: PubMed; PMID 32897416.
10. Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2013;123(5):1887–901. doi:10.1172/JCI66028 Cited in: PubMed; PMID 23635787.
11. Mohamadnejad M, Tavangar SM, Sotoudeh M, Kosari F, Khosravi M, Geramizadeh B, Montazeri G, Estakhri A, Mirnasseri MM, Fazlollahi A, Zamani F, Malekzadeh R. Histopathological Study of Chronic Hepatitis B: A Comparative Study of Ishak and METAVIR Scoring Systems. *Int J Organ Transplant Med*. 2010;1(4):171–6. Cited in: PubMed; PMID 25013582.
12. Chowdhury AB, Mehta KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. *Clin Exp Med*. 2023;23(2):273–85. doi:10.1007/s10238-022-00799-z Cited in: PubMed; PMID 35192111.

13. Ishak K, Bapista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;(22):696–9.
14. Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut.* 2020;69(7):1343–52. doi:10.1136/gutjnl-2018-317593 Cited in: PubMed; PMID 32066623.
15. Strohäker J, Königsrainer A, Nadalin S. Rolle des Radiologen in der Chirurgie kolorektaler Lebermetastasen: Was soll weg und was muss übrig bleiben [Role of the radiologist in surgery of colorectal liver metastases: What should be removed and what must remain]. *Radiologe.* 2019;59(9):791–8. ger. doi:10.1007/s00117-019-0577-7 Cited in: PubMed; PMID 31410495.
16. Jo H-S, Kim D-S, Jung S-W, Yu Y-D, Choi S-B, Kim W-B, Han H-J, Song T-J. Clinical significance of post-hepatectomy hepatic failure in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2018;22(2):93–100. doi:10.14701/ahbps.2018.22.2.93 Cited in: PubMed; PMID 29896569.
17. Gong W-F, Zhong J-H, Lu Z, Zhang Q-M, Zhang Z-Y, Chen C-Z, Liu X, Ma L, Zhang Z-M, Xiang B-D, Li L-Q. Evaluation of liver regeneration and post-hepatectomy liver failure after hemihepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *Biosci Rep.* 2019;39(8). doi:10.1042/BSR20190088 Cited in: PubMed; PMID 31383787.
18. Ray S, Mehta NN, Golhar A, Nundy S. Post hepatectomy liver failure - A comprehensive review of current concepts and controversies. *Ann Med Surg (Lond).* 2018;344–10. doi:10.1016/j.amsu.2018.08.012 Cited in: PubMed; PMID 30181871.
19. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, Peck-Radosavljevic M. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int.* 2013;33(8):1138–47. doi:10.1111/liv.12240 Cited in: PubMed; PMID 23859217.
20. Wang J, Qin T, Sun J, Li S, Cao L, Lu X. Non-invasive methods to evaluate liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Physiol.* 2022;131046497. doi:10.3389/fphys.2022.1046497 Cited in: PubMed; PMID 36589424.
21. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Goertz RS, Karlas T, Kneigt R de, Ledinghen V de, Piscaglia F, Procopet B, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I, Thiele M. EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen zur klinischen Anwendung der Leberelastographie, Update 2017 (Langversion) [EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version)]. *Ultraschall Med.* 2017;38(4):e16-e47. doi:10.1055/s-0043-103952 Cited in: PubMed; PMID 28407655.

22. Venkatesh SK, Torbenson MS. Liver fibrosis quantification. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47(3):1032–52. doi:10.1007/s00261-021-03396-y Cited in: PubMed; PMID 35022806.
23. Faria SC, Ganesan K, Mwangi I, Shiehorteza M, Viamonte B, Mazhar S, Peterson M, Kono Y, Santillan C, Casola G, Sirlin CB. MR imaging of liver fibrosis: current state of the art. *Radiographics*. 2009;29(6):1615–35. doi:10.1148/rg.296095512 Cited in: PubMed; PMID 19959511.
24. Garra BS. Elastography: history, principles, and technique comparison. *Abdom Imaging*. 2015;40(4):680–97. doi:10.1007/s00261-014-0305-8 Cited in: PubMed; PMID 25637125.
25. Shujing Li, Xicui Sun, Minjie Chen, Zhekang Ying, Yamin Wan, Liya Pi, Bin Ren, Qi Cao. Liver Fibrosis Conventional and Molecular Imaging Diagnosis Update. 2019.
26. Squires JH, Fetzer DT, Dillman JR. Practical Contrast Enhanced Liver Ultrasound. *Radiol Clin North Am*. 2022;60(5):717–30. doi:10.1016/j.rcl.2022.04.006 Cited in: PubMed; PMID 35989040.
27. Obmann VC, Mertineit N, Marx C, Berzigotti A, Ebner L, Heverhagen JT, Christe A, Huber AT. Liver MR relaxometry at 3T - segmental normal T1 and T2\* values in patients without focal or diffuse liver disease and in patients with increased liver fat and elevated liver stiffness. *Sci Rep*. 2019;9(1):8106. doi:10.1038/s41598-019-44377-y Cited in: PubMed; PMID 31147588.
28. Hoffman DH, Ayoola A, Nickel D, Han F, Chandarana H, Shanbhogue KP. T1 mapping, T2 mapping and MR elastography of the liver for detection and staging of liver fibrosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(3):692–700. doi:10.1007/s00261-019-02382-9 Cited in: PubMed; PMID 31875241.
29. Wetzke M, Happle C, Giesel F, Zechmann C. Basics: Bildgebende Verfahren. 3rd ed. München: Urban & Fischer; 2013.
30. Klambauer K, Cecatka S, Clevert D-A. Ultraschalldiagnostik der Leber: Grundlagen und wichtige Pathologien [Ultrasound diagnostics of the liver: Principles and important pathologies]. *Radiologie (Heidelb)*. 2023;63(5):387–402. ger. doi:10.1007/s00117-023-01138-3 Cited in: PubMed; PMID 37071126.
31. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas J-M, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klauser AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*. 2013;34(2):169–84. doi:10.1055/s-0033-1335205 Cited in: PubMed; PMID 23558397.
32. Inoue Y, Kokudo N. Elastography for hepato-biliary-pancreatic surgery. *Surg Today*. 2014;44(10):1793–800. doi:10.1007/s00595-013-0799-7 Cited in: PubMed; PMID 24292652.

33. Shen Y, Zhou C, Zhu G, Shi G, Zhu X, Huang C, Zhou J, Fan J, Ding H, Ren N, Sun H-C. Liver Stiffness Assessed by Shear Wave Elastography Predicts Postoperative Liver Failure in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(9):1471–9. doi:10.1007/s11605-017-3443-9 Cited in: PubMed; PMID 28510795.
34. Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, Cosgrove D, Dietrich CF, Amy D, Bamber JC, Barr R, Chou Y-H, Ding H, Farrokh A, Friedrich-Rust M, Hall TJ, Nakashima K, Nightingale KR, Palmeri ML, Schafer F, Shiina T, Suzuki S, Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1161–79. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007 Cited in: PubMed; PMID 25800942.
35. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, Castera L, Choi BI, Chou Y-H, Cosgrove D, Dietrich CF, Ding H, Amy D, Farrokh A, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Nakashima K, Schafer F, Sporea I, Suzuki S, Wilson S, Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1126–47. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009 Cited in: PubMed; PMID 25805059.
36. Friedrich-Rust M, Lupsor M, Kneigt R de, Dries V, Buggisch P, Gebel M, Maier B, Herrmann E, Sagir A, Zchoval R, Shi Y, Schneider MD, Badea R, Rifai K, Poynard T, Zeuzem S, Sarrazin C. Point Shear Wave Elastography by Acoustic Radiation Force Impulse Quantification in Comparison to Transient Elastography for the Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Prospective International Multicenter Study. *Ultraschall Med.* 2015;36(3):239–47. doi:10.1055/s-0034-1398987 Cited in: PubMed; PMID 25970201.
37. Pandey N, Hoilat GJ, John S. Liver Biopsy. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2023. eng.
38. Bravo Arturo A., Sheth Sunil G., Chopra Sanjiv. Liver Biopsy. *The New England Journal of Medicine.* 2001;(7):495-500.
39. Kurzweil A, Martin J. Transabdominal Ultrasound. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2023. eng.
40. Neumann D, Kollorz E. Ultrasound. In: Maier A, Steidl S, Christlein V, Hornegger J, editors. *Medical Imaging Systems: An Introductory Guide.* Cham (CH); 2018. p. 237–49. eng.
41. Görtz RS, Schellhaas B. Sonographie bei Leberzirrhose: von der TIPSS-Funktionsprüfung zur LI-RADS®-Klassifikation. *Gastroenterologe.* 2018;13(4):292–7. doi:10.1007/s11377-018-0270-9
42. Azizaddini S, Mani N. Liver Imaging. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2023. eng.

43. El-Nakeep S, Ziska SK. Doppler Liver Assessment, Protocols, and Interpretation of Results. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2023. eng.
44. Joo I. The role of intraoperative ultrasonography in the diagnosis and management of focal hepatic lesions. *Ultrasonography*. 2015;34(4):246–57. doi:10.14366/usg.15014 Cited in: PubMed; PMID 25971896.
45. Hackl C, Bitterer F, Da Platz Batista Silva N, Jung EM, Schlitt HJ. Intraoperativer Ultraschall in der Viszeralchirurgie [Intraoperative ultrasound in visceral surgery]. *Chirurg*. 2020;91(6):474–80. ger. doi:10.1007/s00104-020-01142-6 Cited in: PubMed; PMID 32103292.
46. Donadon M, Costa G, Torzilli G. State of the art of intraoperative ultrasound in liver surgery: current use for staging and resection guidance. *Ultraschall Med*. 2014;35(6):500-11; quiz 512-3. doi:10.1055/s-0034-1385515 Cited in: PubMed; PMID 25474100.
47. Smit JN, Kuhlmann KFD, Ivashchenko OV, Thomson BR, Langø T, Kok NFM, Fusaglia M, Ruers TJM. Ultrasound-based navigation for open liver surgery using active liver tracking. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2022;17(10):1765–73. doi:10.1007/s11548-022-02659-3 Cited in: PubMed; PMID 35622201.
48. Kato K, Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, Takeda S, Nakao A. Intraoperative application of real-time tissue elastography for the diagnosis of liver tumours. *Liver Int*. 2008;28(9):1264–71. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01701.x Cited in: PubMed; PMID 18331239.
49. van Vledder MG, Boctor EM, Assumpcao LR, Rivaz H, Foroughi P, Hager GD, Hamper UM, Pawlik TM, Choti MA. Intra-operative ultrasound elasticity imaging for monitoring of hepatic tumour thermal ablation. *HPB (Oxford)*. 2010;12(10):717–23. doi:10.1111/j.1477-2574.2010.00247.x Cited in: PubMed; PMID 21083798.
50. da Silva, Natascha Platz Batista, Hornung M, Beyer LP, Hackl C, Brunner S, Schlitt HJ, Wiggermann P, Jung EM. Intraoperative Shear Wave Elastography vs. Contrast-Enhanced Ultrasound for the Characterization and Differentiation of Focal Liver Lesions to Optimize Liver Tumor Surgery [Intraoperative Scherwellenelastografie vs. Kontrastmittelultraschall zur Charakterisierung und Differenzierung fokaler Leberläsionen und Optimierung von Lebertumoroperationen]. *Ultraschall Med*. 2019;40(2):205–11. doi:10.1055/a-0649-1000 Cited in: PubMed; PMID 30340245.
51. Eshkenazy R, Dreznik Y, Lahat E, Zakai BB, Zendel A, Ariche A. Small for size liver remnant following resection: prevention and management. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014;3(5):303–12. doi:10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.08 Cited in: PubMed; PMID 25392842.
52. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. "Small-for-size": Experimentelle Erkenntnisse für die Leberchirurgie [Small-for-size: experimental findings for liver surgery]. *Chirurg*. 2012;83(3):238–46. ger. doi:10.1007/s00104-011-2179-4 Cited in: PubMed; PMID 22012419.

53. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* 2005;242(6):824-8, discussion 828-9. doi:10.1097/01.sla.0000189131.90876.9e Cited in: PubMed; PMID 16327492.
54. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics.* 2017;7(5):1303–29. doi:10.7150/thno.18650 Cited in: PubMed; PMID 28435467.
55. J. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti, Y. Yazdi, and X. Li. Elastography: A Quantitative Method for Imaging the Elasticity of Biological Tissues.
56. Frey H. Realtime-Elastographie. Ein neues sonographisches Verfahren für die Darstellung der Gewebeelastizität [Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity]. *Radiologe.* 2003;43(10):850–5. ger. doi:10.1007/s00117-003-0943-2 Cited in: PubMed; PMID 14605701.
57. Lorenzen J, Sinkus R, Adam G. Elastography: Quantitative imaging modality of the elastic tissue properties [Elastographie: Quantitative Bildgebung [nl]der elastischen Gewebeeigenschaften]. *Rofo.* 2003;175(5):623–30. ger. doi:10.1055/s-2003-39199 Cited in: PubMed; PMID 12743853.
58. Gennisson J-L, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94(5):487–95. doi:10.1016/j.diii.2013.01.022 Cited in: PubMed; PMID 23619292.
59. Doherty J, Trahey G, Nightingale K, Palmeri ML. Acoustic radiation force elasticity imaging in diagnostic ultrasound. *IEEE Trans UFFC.* 2013;(60):685–701.
60. Cui X-W, Friedrich-Rust M, Molo C de, Ignee A, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF. Liver elastography, comments on EFSUMB elastography guidelines 2013. *World J Gastroenterol.* 2013;19(38):6329–47. doi:10.3748/wjg.v19.i38.6329 Cited in: PubMed; PMID 24151351.
61. Fang C, Virdee S, Jacob J, Rufai O, Agarwal K, Quaglia A, Quinlan DJ, Sidhu PS. Strain elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis: A prospective study with histological comparison. *Ultrasound.* 2019;27(4):262–71. doi:10.1177/1742271X19862836 Cited in: PubMed; PMID 31762783.
62. Giambini H, An K-N. Ultrasound Elastography for Hand Soft Tissue Assessment. *Hand Clin.* 2022;38(1):119–28. doi:10.1016/j.hcl.2021.08.013 Cited in: PubMed; PMID 34802604.
63. Nightingale K. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a Review. *Curr Med Imaging Rev.* 2011;7(4):328–39. doi:10.2174/157340511798038657 Cited in: PubMed; PMID 22545033.
64. Thieme Via medici. Ultraschall - Die wichtigsten Grundlagen - Klinik - Via medici [Internet]. 2015 [updated 2023 Sep 4; cited 2023 Sep 4]. Available from:

<https://www.thieme.de/viamedici/klinik-faecher-radiologie-1545/a/ultraschall-24984.htm>

65. Loss M, Schneider J, Uller W, Wiggermann P, Scherer MN, Jung W, Schlitt HJ, Stroszczynski C, Jung EM. Intraoperative high resolution linear contrast enhanced ultrasound (IOUS) for detection of microvascularization of malignant liver lesions before surgery or radiofrequency ablation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012;50(1-2):65–77. doi:10.3233/CH-2011-1444 Cited in: PubMed; PMID 22538536.
66. Wagnetz U, Atri M, Massey C, Wei AC, Metser U. Intraoperative ultrasound of the liver in primary and secondary hepatic malignancies: comparison with preoperative 1.5-T MRI and 64-MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(3):562–8. doi:10.2214/AJR.10.4729 Cited in: PubMed; PMID 21343497.
67. Beller S, Hünerbein M, Eulenstein S, Lange T, Schlag PM. Feasibility of navigated resection of liver tumors using multiplanar visualization of intraoperative 3-dimensional ultrasound data. *Ann Surg.* 2007;246(2):288–94. doi:10.1097/01.sla.0000264233.48306.99 Cited in: PubMed; PMID 17667508.
68. Harms J, Feussner H, Baumgartner M, Schneider A, Donhauser M, Wessels G. Three-dimensional navigated laparoscopic ultrasonography: first experiences with a new minimally invasive diagnostic device. *Surg Endosc.* 2001;15(12):1459–62. doi:10.1007/s004640090071 Cited in: PubMed; PMID 11965466.
69. Schellhaas B, Strobel D. Tips and Tricks in Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Characterization and Detection of Liver Malignancies [Tipps und Tricks in der Kontrastmittelsonografie (CEUS) für die Charakterisierung und Detektion maligner Lebererkrankungen]. *Ultraschall Med.* 2019;40(4):404–24. doi:10.1055/a-0900-3962 Cited in: PubMed; PMID 31382313.
70. Huf S, Da Platz Batista Silva N, Wiesinger I, Hornung M, Scherer MN, Lang S, Stroszczynski C, Fischer T, Jung EM. Analyse von Lebertumorentitäten mittels präoperativer und intraoperativer Kontrastmittelsonografie (CEUS/IOCEUS) durch Radiologen im Vergleich zur Magnetresonanztomografie und zur Histopathologie [Analysis of Liver Tumors Using Preoperative and Intraoperative Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS/IOCEUS) by Radiologists in Comparison to Magnetic Resonance Imaging and Histopathology]. *Rofo.* 2017;189(5):431–40. doi:10.1055/s-0042-124347 Cited in: PubMed; PMID 28449169.
71. Kobayashi Y, Omichi K, Kawaguchi Y, Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Intraoperative real-time tissue elastography during laparoscopic hepatectomy. *HPB (Oxford).* 2018;20(1):93–9. doi:10.1016/j.hpb.2017.08.026 Cited in: PubMed; PMID 28935453.
72. Ying L, Lin X, Xie Z-L, Tang F-Y, Hu Y-P, Shi K-Q. Clinical utility of acoustic radiation force impulse imaging for identification of malignant liver lesions: a

- meta-analysis. *Eur Radiol.* 2012;22(12):2798–805. doi:10.1007/s00330-012-2540-0 Cited in: PubMed; PMID 22772145.
73. Yu H, Wilson SR. Differentiation of benign from malignant liver masses with Acoustic Radiation Force Impulse technique. *Ultrasound Q.* 2011;27(4):217–23. doi:10.1097/RUQ.0b013e318239422e Cited in: PubMed; PMID 22124386.
  74. Guibal A, Boularan C, Bruce M, Vallin M, Pilleul F, Walter T, Scoazec JY, Boublay N, Dumortier J, Lefort T. Evaluation of shearwave elastography for the characterisation of focal liver lesions on ultrasound. *Eur Radiol.* 2013;23(4):1138–49. doi:10.1007/s00330-012-2692-y Cited in: PubMed; PMID 23160662.
  75. Omichi K, Inoue Y, Hasegawa K, Sakamoto Y, Okinaga H, Aoki T, Sugawara Y, Kurahashi I, Kokudo N. Differential diagnosis of liver tumours using intraoperative real-time tissue elastography. *Br J Surg.* 2015;102(3):246–53. doi:10.1002/bjs.9728 Cited in: PubMed; PMID 25537847.
  76. Mariani A, Kwiecinski W, Pernot M, Balvay D, Tanter M, Clement O, Cuenod CA, Zinzindohoue F. Real time shear waves elastography monitoring of thermal ablation: in vivo evaluation in pig livers. *J Surg Res.* 2014;188(1):37–43. doi:10.1016/j.jss.2013.12.024 Cited in: PubMed; PMID 24485877.
  77. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2011;46(3):350–8. doi:10.1007/s00535-010-0301-x Cited in: PubMed; PMID 20697747.
  78. Meng F, Zheng Y, Zhang Q, Mu X, Xu X, Zhang H, Ding L. Noninvasive evaluation of liver fibrosis using real-time tissue elastography and transient elastography (FibroScan). *J Ultrasound Med.* 2015;34(3):403–10. doi:10.7863/ultra.34.3.403 Cited in: PubMed; PMID 25715361.
  79. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart J-B, Vergniol J, Gaye D, Castain C, Le Bail B, Chermak F, Foucher J, Laurent F, Montaudon M, Ledinghen V de. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan®. *J Hepatol.* 2014;61(3):550–7. doi:10.1016/j.jhep.2014.04.044 Cited in: PubMed; PMID 24815876.
  80. Gharibvand MM, Asare M, Motamedfar A, Alavinejad P, Momeni M. Ultrasound shear wave elastography and liver biopsy to determine liver fibrosis in adult patients. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(2):943–9. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc\_828\_19 Cited in: PubMed; PMID 32318450.
  81. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, Levick CK, Young LAJ, Palaniyappan N, Liu C-H, Aithal GP, Romero-Gómez M, Brosnan MJ, Tuthill TA, Anstee QM, Neubauer S, Harrison SA, Bossuyt PM, Pavlides M. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J*

Hepatol. 2021;75(4):770–85. doi:10.1016/j.jhep.2021.04.044 Cited in: PubMed;  
PMID 33991635.

## 10. Anhang

### 10.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Charakteristisches B-Bild einer Leberzirrhose. Das Leberparenchym zeigt eine inhomogene Erscheinung auf. Die Leberkapsel weist eine unregelmäßige Kontur auf. Der Lobus caudatus ist vergrößert (blaue Pfeile). (41) Hinweis: Nutzungslizenz über den Springer Verlag eingeholt. .... 18
- Abbildung 2: Erfassung des Patientenkollektivs für die Elastographie-Daten ..... 24
- Abbildung 3: Schematische Darstellung des Kompressionscharakters von unterschiedlichen Geweben bei der Strain-Elastographie. Weiche Gewebeareale (hier rot dargestellt) können durch die Ultraschallsonde leichter komprimiert werden als harte Gewebeanteile (hier blau gekennzeichnet). Modifiziert nach (31,35,54) ..... 27
- Abbildung 4: Strain-Elastographie mit LOGIQ E9 (GE Healthcare) einer 72-jährigen Patientin mit Fibrosestatus F0 und Verdacht auf eine Lebermetastase (weißer Pfeil). Links ist das B-Bild dargestellt. Rechts in der Abbildung erkennt man das überlagerte B-Bild mit der SE-Farbmappe. Mittig zwischen beiden Bildern ist die Qualitätssäule abgebildet. Grün steht für eine sehr gute Bildqualität. Rot zeigt eine mangelnde Bildqualität an. Am linken Abbildungsrand ist die Farbcodierungssäule dargestellt. Rot gilt als weich (S für soft) und blau steht für hartes Gewebe (H für hard). Der Lebertumor imponiert durch eine blaue Farbdarstellung, also verhärtet. Das umgebende Leberparenchym zeigt sich jedoch überwiegend rot auf grünem Grund, also weich. Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg ..... 29
- Abbildung 5: Strain-Elastographie mit LOGIQ E9 (GE Healthcare) eines 66-jährigen Patienten mit einer Leberzirrhose (F6). Hier imponiert der Tumor (weißer Pfeil) durch ein blau/grün gesprenkeltes Farbmuster, also fleckig hart. Auch das umgebende Leberparenchym zeigt sich überwiegend blau-grün, also verhärtet. Im linken B-Bild-Ultraschall wurde vom behandelnden Radiologen eine Größenmessung vorgenommen (gelbe Längenmarkierung). Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg ..... 29
- Abbildung 6: Schematische Darstellung der ARF-Erzeugung. Durch die Entsendung der „pushing-beams“ entsteht im Gewebe die Schallstrahlungskraft. Modifiziert nach (31,35,54) ..... 31
- Abbildung 7: Schematische Darstellung der SWE. Hier werden parallel mehrere Impulse vertikal in verschiedene Tiefen gesendet. Die daraus resultierenden Scherwellen verlaufen langsamer als die Schallimpulse und breiten sich in horizontaler Richtung aus. Modifiziert nach (31,35,54)..... 32

- Abbildung 8: 2D-SWE mit LOGIQ E9 (GE Healthcare) einer 72-jährigen Patientin mit Fibrosestatus F0 und Verdacht auf eine Lebermetastase (weißer Pfeil). Hier ist analog zur SE-Darstellung links in der Abbildung das B-Bild dargestellt. Rechts befindet sich das B-Bild überlagert mit der SWE-Farbmappe. Links am Abbildungsrand befindet sich die Farbcodierung. Blau steht für weiches Gewebe (0.0 m/s) und rot codiert verhärtetes Gewebe (7.1+ m/s). In diesem Fall imponiert der Tumor durch ein rotes/gelbes Farbmuster. Diese Struktur wird durch die SWE folglich als verhärtet gezeigt. Das umgebende Lebergewebe wird als blau/türkis dargestellt. Somit wird das Leberparenchym als weich aufgezeigt. Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg ..... 33
- Abbildung 9: 2D-SWE mit LOGIQ E9 (GE Healthcare) eines 58-jährigen Patienten mit einer Leberzirrhose (F6). Hier imponiert das Lebergewebe in einem überwiegend orange/gelben Farbmuster. Folglich zeigt die SWE das Gewebe hier als verhärtet an. Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg ..... 34
- Abbildung 10: Repräsentative mikroskopische Erscheinung der Leberfibrosegrade. Färbung: Elastica-van-Gieson. Dargestellt sind die Grade nach ISHAK F0, F2 - F6. Sehr gut erkennbar ist hier die konstante Zunahme des bindegewebigen Umbaus des Lebergewebes bei steigendem Fibrosegrad. Kollagenfasern erscheinen in dieser Färbung rot. A = F0, B = F2, C = F3, D = F4, E = F5, F = F6. Bildquelle: Institut für Pathologie Universitätsklinikum Regensburg ..... 37
- Abbildung 11: Charakteristische Darstellung der Echogenität der Leber im B-Bild im Vergleich zur Niere. Bild A zeigt eine gesunde Leber, welche etwa echogleich wie die angrenzende Niere erscheint. Im Vergleich dazu ist im Bild B eine Zirrhose abgebildet, welche echoreicher, d.h. strukturdichter als die angrenzende Niere wirkt. Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg ..... 39
- Abbildung 12: Repräsentative Farbmuster zur qualitativen Beschreibung der SE. Bild A zeigt das Farbmuster „weich“ (min. 50 % rot, gelb) eines SE-Falls einer 49-jährigen Patientin mit Fibrosestatus F0. Bild B zeigt das Farbmuster „anteilig verhärtet“ (Übergangsform, teilweise blau, grün und rot) eines 65-jährigen Patienten mit einer F5-Fibrose. Bild C zeigt die Farbdarstellung „verhärtet“ (min. 50 % blau, türkis) eines 71-jährigen Patienten mit einer Leberzirrhose (F6). Bild D zeigt die Farbdarstellung „inhomogen“ (diffuse Farbverteilung) eines 81-jährigen Patienten mit einer Leberzirrhose (F6). Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg ..... 40

Abbildung 13: Q-Analyse der Strain-Elastographie einer 72-jährigen Patientin mit Fibrosegrad F0. In der Abbildung links unten ist das B-Bild mit den fünf eingelegten bunten ROIs im Leberparenchym erkennbar. Darüber das überlagerte B-Bild mit der SE-Farbmappe und den ROIs. Rechts in der Abbildung ist die Analyse Grafik dargestellt. Farblich passend zu den ROIs werden die SE-Werte gegen die Zeitachse als Verlaufslinien aufgetragen. Dabei wurden die Werte zu fünf verschiedenen Zeiten im Loop festgehalten. Daraus ergaben sich 25 Messwerte pro Fall. Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg.....	41
Abbildung 14: Repräsentative Farbmuster zur qualitativen Beschreibung der SWE. Bild A zeigt die farbliche Darstellung „weich“ (min. 50 % blau, türkis) bei einem 56-jährigen Patienten mit einer F1-Fibrose. Bild B zeigt die Farbmappe „anteilig verhärtet“ (Übergangsform, teilweise rot, teilweise blau) eines 72-jährigen Patienten mit einer F4-Fibrose. Bild C zeigt das Farbmuster „verhärtet“ (min. 50 % rot, gelb) bei einem 58-jährigen Patienten mit einer F6-Fibrose. Bild D zeigt das Farbmuster „inhomogen“ (diffuse Farbverteilung) eines 75-jährigen Patienten mit Fibrosestatus F5. Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg .....	42
Abbildung 15: Messungen der Scherwellen-Elastographie in m/s und kPa bei einer 72-jährigen Patientin mit Fibrosegrad F0. Links in der Abbildung befindet sich das B-Bild. Rechts befindet sich das überlagerte B-Bild mit der SWE-Farbmappe. Darin wurden jeweils fünf Ringe für m/s- und kPa-Messung in das Leberparenchym gelegt. Links am Rand der Abbildung ist die ausgegebene Tabelle mit den Messwerten in m/s und kPa dargestellt. Bildquelle: Ultraschallzentrum Universitätsklinikum Regensburg .....	43
Abbildung 16: Geschlechterverteilung der Patienten, (n) .....	48
Abbildung 17: Altersverteilung der Patienten, aufgegliedert in Lebensdekaden, (n) .....	50
Abbildung 18: Präoperative bzw. komplementäre Bildgebung, CEUS = intraoperative Kontrastmittelsonographie, CT = Computertomographie, PET-CT = Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, (n) .....	51
Abbildung 19: Art der Leberoperation, (n) .....	52
Abbildung 20: ISHAK-Score Verteilung, (n).....	53
Abbildung 21: Echogenität Parenchym vgl. zur Niere, (n) .....	54
Abbildung 22: Qualitative Auswertung der SE durch Farbmuster „weich“, „anteilig verhärtet“, „verhärtet“ und „inhomogen“ in Abhängigkeit der Fibrosestadien, (%).....	56
Abbildung 23: Qualitative Auswertung der SWE durch Farbmuster „weich“, „anteilig verhärtet“, „verhärtet“ und „inhomogen“ in Abhängigkeit der Fibrosestadien, (%).....	58

Abbildung 24: Verlauf der SE-Messwerte in Abhängigkeit der Fibrosestadien als Liniendiagramm .....	59
Abbildung 25: Boxplot-Diagramm SE-Messwerte in Abhängigkeit der Fibrosestadien. Es wird die Verteilung der SE-Messwerte in Abhängigkeit vom Fibrosegrad gezeigt. Es werden die Minima, Maxima, Mediane, obere Quartile, untere Quartile und Ausreißer (einzelne Punkte bei F0) dargestellt.....	60
Abbildung 26: Verlauf der SWS-Messwerte (Angabe in m/s) in Abhängigkeit der Fibrosestadien als Liniendiagramm .....	61
Abbildung 27: Boxplot-Diagramm SWS-Messwerte (Angabe in m/s) in Abhängigkeit der Fibrosestadien. Es wird die Verteilung der SWS-Messwerte in Abhängigkeit vom Fibrosegrad gezeigt. Es werden die Minima, Maxima, Mediane, obere Quartile, untere Quartile und Ausreißer (einzelne Punkte bei F0) dargestellt. ....	61
Abbildung 28: Verlauf der SWE-Messwerte (Angabe in kPa) in Abhängigkeit der Fibrosestadien als Liniendiagramm .....	62
Abbildung 29: Boxplot-Diagramm SWE-Messwerte (Angabe in kPa) in Abhängigkeit der Fibrosestadien. Es wird die Verteilung der SWE-Messwerte in Abhängigkeit vom Fibrosegrad gezeigt. Es werden die Minima, Maxima, Mediane, obere Quartile, untere Quartile und Ausreißer (einzelne Punkte bei F0 und F6) dargestellt. ....	63
Abbildung 30: ROC-Kurve für ISHAK-Score F1 .....	66
Abbildung 31: ROC-Kurve für ISHAK-Score F2 .....	69
Abbildung 32: ROC-Kurve für ISHAK-Score F3 .....	71
Abbildung 33: ROC-Kurve für ISHAK-Score F4 .....	74
Abbildung 34: ROC-Kurve für ISHAK-Score F5 .....	76
Abbildung 35: ROC-Kurve für ISHAK-Score F6 .....	78

## 10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histopathologische Stadieneinteilung gemäß METAVIR-Score, modifiziert nach (12) .....	12
Tabelle 2: Histopathologische Stadieneinteilung gemäß ISHAK-Score, modifiziert nach (13) .....	13
Tabelle 3: Gegenüberstellung ISHAK-Score und METAVIR-Score, modifiziert nach (12).....	13
Tabelle 4: Übersicht über die erfassten Parameter .....	44
Tabelle 5: Übersichtstabelle Mittelwerte (Mean), Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum (Min-Max) der SE, SWS in m/s und SWE in kPa in Abhängigkeit der Fibrosestadien.....	64

Tabelle 6: Pearson-Korrelation ISHAK Score mit SE, SWS und SWE, **Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.....	65
Tabelle 7: AUCs für ISHAK-Score F1 .....	67
Tabelle 8: Optimale Cut-Off-Werte, sowie zugehörige Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes zur intraoperativen Vorhersage einer initialen Fibrose mittels Strain- und Scherwellen-Elastographie (in m/s und kPa) .....	68
Tabelle 9: AUCs für ISHAK-Score F2 .....	69
Tabelle 10: Optimale Cut-Off-Werte, sowie zugehörige Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes zur intraoperativen Vorhersage einer leichten Fibrose mittels Strain- und Scherwellen-Elastographie (in m/s und kPa) .....	70
Tabelle 11: AUCs für ISHAK-Score F3 .....	72
Tabelle 12: Optimale Cut-Off-Werte, sowie zugehörige Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes zur intraoperativen Vorhersage einer signifikanten Fibrose mittels Strain- und Scherwellen-Elastographie (in m/s und kPa).....	73
Tabelle 13: AUCs für ISHAK-Score F4 .....	74
Tabelle 14: Optimale Cut-Off-Werte, sowie zugehörige Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes zur intraoperativen Vorhersage einer hochgradigen Fibrose mittels Strain- und Scherwellen-Elastographie (in m/s und kPa).....	75
Tabelle 15: AUCs für ISHAK-Score F5 .....	76
Tabelle 16: Optimale Cut-Off-Werte zur intraoperativen Vorhersage einer schweren Fibrose bzw. inkompletten Leberzirrhose mittels Strain- und Scherwellen-Elastographie (in m/s und kPa) .....	77
Tabelle 17: AUCs für ISHAK-Score F6 .....	78
Tabelle 18: Optimale, sowie zugehörige Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes Cut-Off-Werte zur intraoperativen Vorhersage einer kompletten Leberzirrhose mittels Strain- und Scherwellen-Elastographie (in m/s und kPa) .....	79
Tabelle 19: Optimale Cut-Offs, AUCs, Sensitivitäten (in %) und Spezifitäten (in %) von F1, F2, F3, F4, F5 und F6 der SE, SWS in m/s und SWE in kPa....	80

### 10.3 Formelverzeichnis

Formel 1: Hooksches Gesetz, E = Elastizitätsmodul, $\sigma$ = Spannung, $\varepsilon$ = Dehnung. (54,57) .....	25
Formel 2: Berechnung der Scherwellengeschwindigkeit c, $\rho$ = Dichte, G = Schermodul. (35,54) .....	26

Formel 3: Berechnung der Kraft  $F$ ,  $c$  = Schallgeschwindigkeit,  $I$  =  
Gewebeintensität,  $\alpha^*$  = Absorption. (35) ..... 31

Formel 4: Berechnung des Youden-Index ( $J$ ) ..... 46

## 11. Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- oder im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Bei der Auswahl des Dissertationsthemas und der Betreuung während der Erstellung der vorliegenden Dissertation habe ich fachliche Unterstützung von folgenden Personen erhalten:

Prof. Dr. med. Natascha Platz Batista da Silva (Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Regensburg)

Dr. Katja Evert (Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Regensburg)

---

Ort, Datum

---

Theresa Maria Roßmann

## 12. Danksagung und Publikationshinweis

Ganz besonders möchte ich meiner Doktormutter und Betreuerin Prof Dr. Natascha Platz Batista Da Silva danken, zunächst für die Inspiration für das Thema, die intensive Betreuung, Offenheit gegenüber Modifizierungsvorschlägen und die zahlreichen aufwendigen Korrekturen und Besprechungen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Freund Simon bedanken, für die unzähligen Korrektur-, Formatierungs- und Grafikgestaltungsstunden.

Zum Zeitpunkt der Antragstellung auf Promotion wird eine Publikation aus den Resultaten der vorliegenden Dissertationsschrift von meiner Doktormutter Prof. Dr. Natascha Platz Batista Da Silva angefertigt mit dem Titel „Intraoperative liver fibrosis staging in correlation to histopathology“.

## Lebenslauf

entfernt.