

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Abteilung für Nephrologie
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der
Technischen Universität München
(Leiter: Prof. Dr. Dr. h.c. U. Heemann)

Präklinische und klinische Evaluation von Einflussfaktoren auf die Scherwellen-Elastographie am Beispiel der Transplantatniere

Katharina Theresa Hollerieth

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Dr. h.c. U. Heemann
2. Priv.-Doz. Dr. K. Stock
3. Prof. Dr. J. E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 31.08.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.11.2016 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Einleitung	1
1.1 Historische Entwicklung der Ultraschall-Elastographie.....	1
1.1.1 Von der manuellen Palpation zur technischen Quantifizierung der Gewebehärte	1
1.1.2 Überblick über die verschiedenen Verfahren der Ultraschall-Elastographie.....	2
1.1.3 Überblick über bisherige Anwendungen der Ultraschall-Elastographie	6
1.2 Bislang publizierte Ergebnisse zur Ultraschall-Elastographie an Transplantatnieren	7
1.3 Fragestellung und Zielsetzung.....	10
2 Patienten, Material und Methoden	11
2.1 Technische Prinzipien der „Virtual Touch™ tissue quantification“	11
2.2 Messungen der Scherwellengeschwindigkeit am Modell „049 Elasticity QA Phantom“	13
2.2.1 Auswahlkriterien des Modells	13
2.2.2 Beschreibung des Modells „049 Elasticity QA Phantom“	13
2.2.3 Umrechnung der Elastizitätsmoduln in Scherwellengeschwindigkeiten	14
2.2.4 Messparameter und Versuchsaufbau	15
2.2.4.1 Haltearm-Studien	15
2.2.4.2 Interobserver-Studien	18
2.2.5 Statistische Auswertung.....	19
2.3 Scherwellengeschwindigkeitsmessungen an nierentransplantierten Patienten	21
2.3.1 Patientenrekrutierung.....	21
2.3.2 Datenakquisition	22
2.3.3 Untersuchungsprotokoll.....	23
2.3.4 Statistische Auswertung.....	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Ergebnisse der Messungen am Modell „049 Elasticity QA Phantom“	26
3.1.1 Messwerte verschiedener Schallköpfe und deren Vergleich mit den Herstellerangaben... ..	26
3.1.2 Einfluss der Positionierung der „Region of interest“	31
3.1.2.1 Inhalt der „Region of interest“	31
3.1.2.2 Tiefe der „Region of interest“	34
3.1.2.3 Winkel der „Region of interest“ zur Senkrechten	34
3.1.2.4 Beschaffenheit der Vorlaufstrecke zwischen Sonde und Messfeld	35
3.1.3 Einfluss untersucherabhängiger Faktoren	35
3.1.3.1 Druck	35
3.1.3.2 Übereinstimmung verschiedener Untersucher.....	37
3.2 Ergebnisse der Messungen an nierentransplantierten Patienten	38

3.2.1 Patientenkollektiv.....	38
3.2.2 Vergleich der Schallköpfe 4C1 und 9L4 in verschiedenen anatomischen Abschnitten der Transplantatniere	39
3.2.3 Vergleich der Messungen mit Linearsonde in verschiedenen anatomischen Bereichen der Transplantatniere: Cortex renalis und Medulla renalis.....	44
4 Diskussion	46
4.1 Validität und Genauigkeit der „Virtual Touch™ tissue quantification“ bei Anwendung verschiedener Schallköpfe	46
4.1.1 Valider Messbereich der „Virtual Touch™ tissue quantification“	46
4.1.2 Härteabhängige Unterschiede der ARFI-Werte verschiedener Schallköpfe und deren Richtigkeit.....	48
4.1.3 ARFI-Werte an der Transplantatniere: Unterschiede verschiedener Sonden.....	50
4.2 Einfluss der Positionierung der „Region of interest“	53
4.2.1 Inhalt der „Region of interest“	53
4.2.1.1 Cortex renalis versus Medulla renalis	53
4.2.1.2 Gewebe einheitlicher versus verschiedener Elastizitätseigenschaften	56
4.2.2 Tiefe der „Region of interest“	58
4.2.3 Winkel der „Region of interest“ zur Senkrechten	61
4.2.4 Vorlaufstrecke zwischen Sonde und Messfeld.....	62
4.3 Einfluss untersucherabhängiger Faktoren	65
4.3.1 Druck	65
4.3.2 Übereinstimmung verschiedener Untersucher.....	68
4.4 Limitationen der Arbeit und Ausblick.....	69
5 Zusammenfassung.....	71
Anhang	73
Literaturverzeichnis.....	78
Danksagung	86

Abkürzungsverzeichnis

Abs_D	Absolutbetrag der Differenz (Messwert – Sollwert): entspricht der Abweichung der Messwerte vom wahren Wert (errechnet aus Herstellerangaben der Modelle)
ARFI	Acoustic radiation force impulse
B	Regressionskoeffizient
BMI	Body-mass-index
CV	Coefficient of variation = Variationskoeffizient
E	Elastizitätsmodulus
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
MW	Mittelwert
n	Fallzahl
p	Wahrscheinlichkeit
r	Korrelationskoeffizient rho
RMS-CV	root-mean-square coefficient of variation
ROI	„Region of interest“
SD	Standardabweichung
SWV	Shear wave velocity = Scherwellengeschwindigkeit
TE	Transiente Elastographie
VTTQ	„Virtual Touch™ tissue quantification“
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
9L4	Linearschallkopf mit Frequenzbereich von 4 MHz bis 9 MHz
4C1	Konvexschallkopf mit Frequenzbereich von 1 MHz bis 4 MHz

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung der Ultraschall-Elastographie

1.1.1 Von der manuellen Palpation zur technischen Quantifizierung der Gewebehärte

Die Palpation, das Abtasten von Körperteilen, ist seit jeher eine wichtige Untersuchungsmethode in der Medizin. Ziel ist es, Informationen über Schmerzempfindlichkeit und Temperatur sowie über Gewebeeigenschaften wie Konsistenz, Härte, Größe oder Verschieblichkeit zu erhalten. Denn diese werden durch pathologische Prozesse wie Fibrosierung, Entzündung, Sklerosierung oder Gewebsentartung verändert (Palmeri and Nightingale, 2011). So können durch die taktile Untersuchung letztlich Hinweise auf verschiedene Erkrankungen geliefert werden.

Die Anwendung der Palpation zur medizinischen Diagnostik reicht weit in die Vergangenheit zurück: Zeugnis liefert das Papyrus Edwin Smith, ein auf Papyrus geschriebener altägyptischer medizinischer Text (sogenanntes „Wundenbuch“), dessen Original auf die Jahre um 1550 v.Chr. datiert wird (Nunn, 1996, S. 25-30). Und auch im Corpus Hippocraticum, einer Sammlung antiker medizinischer Schriften (entstanden zwischen fünftem und zweiten Jahrhundert v. Chr.), werden mehrfach Palpationsbefunde beschrieben. Die Anhänger der Ärzteschulen von Kos und Knidos maßen diesen offenbar prognostischen bzw. diagnostischen sowie therapeutischen Wert zu (Michler, 1970).

Bis heute ist die manuelle Palpation ein wichtiger Bestandteil der klinischen Untersuchung und spielt z.B. auch intraoperativ zum Auffinden bestimmter Strukturen oder in der Selbstuntersuchung eine große Rolle. Freilich sind nur manche Gewebe der manuellen Palpation von außen zugänglich, deren Sensitivität und Objektivierbarkeit sind häufig begrenzt. Um diese Limitationen zu überwinden, wurden in den letzten Jahrzehnten große Anstrengungen unternommen:

Elastographie ist eine neue Bildgebungsmodalität, welche verschiedenste Techniken umfasst, mit denen man nicht-invasiv mechanische Eigenschaften von Gewebe darstellen und quantifizieren kann (Bhatia et al., 2013). Prinzipiell wird dabei die interne Gewebsdeformierung gemessen, welche in Folge einer zugefügten Kraft entsteht. Je Verfahren variieren die aufgewendete Kraft sowie die Messung, Berechnung und Darstellung des Ergebnisses. Es existieren sowohl sonographie- als auch magnetresonanzbasierte Verfahren (Manduca et al., 2001, Bamber et al., 2013). Gegenstand dieser Arbeit ist die ultraschallbasierte Elastographie. Vorreiter war hier die Arbeitsgruppe um Ophir, welche 1991 als Erste die bildliche Darstellung der Gewebesteifigkeit vorstellte: hierbei wurde Gewebe durch Druck von außen beansprucht und die daraus folgende Verformung mittels Ultraschall erfasst, durch Kreuzkorrelation verarbeitet und in Bildern – sogenannten Elastogrammen – wiedergegeben (Ophir et al., 1991). Bis diese neue Technik im Handel erwerblich war (z.B. Real-time Elastography von Hitachi,

Tokio, Japan: 2003) und klinisch zum Einsatz kam (z.B. zur Differenzierung von gut- vs. bösartigen Raumforderungen in Brust und Prostata (Zhi et al., 2007, Aigner et al., 2012)), vergingen einige Jahre. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Softwareanwendungen zur Ultraschall-Elastographie sowie Hunderte von Studien dazu. Dass laufend verbesserte Versionen erstellt werden und entsprechende Systeme von nahezu jeder Firma, die Ultraschallgeräte verkauft, auf den Markt gebracht werden, zeigt, dass die Nachfrage nach diesem Verfahren bzw. dessen Routineeinsatz zunimmt. Dennoch handelt es sich um eine sehr junge Technologie mit zwar vielversprechendem, hohem Potenzial, aber noch zu evaluierendem klinischen Wert.

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick (in vereinfachter Form) über die verschiedenen Ultraschall-Elastographie-Verfahren gegeben werden. (Deren Einteilung orientiert sich an den von der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology herausgegebenen Richtlinien (Bamber et al., 2013, Cosgrove et al., 2013).) Das in vorliegender Arbeit verwendete Elastographie-Verfahren („Virtual Touch™ tissue quantification“, Siemens, Erlangen, Deutschland) wird unter 2.1 ausführlicher vorgestellt.

1.1.2 Überblick über die verschiedenen Verfahren der Ultraschall-Elastographie

Die Verfahren der Ultraschall-Elastographie lassen sich nach dem Charakter der aufgewendeten Kraft aufteilen in „quasi-statische“ und „dynamische“.

Bei der „quasi-statischen“ Elastographie wird die Gewebedeformierung durch zyklische axiale Druckausübung generiert (sogenannte strain elastography). Dies wird manuell mit Hilfe des Schallkopfs bewerkstelligt, dessen Auflagefläche durch einen Aufsatz vergrößert wird. Alternativ kann dies auch durch an beiden Seiten angelegte Finger der Hand, die nicht den Schallwandler hält, erreicht werden (Abbildung 1). Die Frequenz der zyklischen Kompression und Relaxation ist dabei im Vergleich zu den dynamischen Methoden sehr gering (nahe 0 Hz): daher die Bezeichnung als quasi-statisch. Harte Gewebe lassen sich durch dieselbe Druckbeanspruchung weniger verformen als weiche - vergleichbar mit Sprungfedern verschiedener Federkonstanten. Durch die Veränderungen des Echosignals über die Zeit wird ein grauwertskaliertes Elastogramm erstellt (Abbildung 2).

Da die Größe der manuell aufgewendeten Kraft unbekannt ist, ist die quantitative Messung mit quasi-statischen Methoden nicht möglich. Die erreichbare Tiefe ist stark limitiert und es bleibt eine gewisse Ungenauigkeit, da durch unbeabsichtigte Rotation oder Bewegung der Sonde nach lateral oder vertikal neben der axialen weitere Kraftkomponenten auftreten können, die das Signal-Geräusch-Verhältnis zusätzlich mindern. Außerdem ist die Verteilung der Kraft in der Regel nicht homogen – Faktoren, welche die Methode einschränken bzw. anfällig für Fehlschätzungen machen. Allerdings ist die quasi-statische Elastographie die älteste ultraschallbasierte Methode (s.o. Ophir et al.) und ist leicht zu implementieren: daher ist sie an vielen Geräten zu finden (z.B. „Real-time Tissue Elastography“ von

Hitachi, Tokio, Japan oder „eSie Touch Elastography Imaging“ von Siemens, Erlangen, Deutschland). Deren Anwendung ist aufgrund der genannten Tiefenlimitation v.a. auf die Klassifikation von Brustläsionen beschränkt.

Alternativ zur Druckausübung von extern können bei ruhig gehaltenem Schallwandler interne physiologische Pulsationen (z.B. des Herzens, großer Gefäße oder Muskelkontraktionen) als Druckquelle verwendet werden. Dabei sind jedoch sowohl Herkunft als auch Richtung der Kraft unbekannt, was zu Problemen bei der Interpretation des Elastogramms führen kann (Bamber et al., 2013, Gennisson et al., 2013).



Abbildung 1: Schallkopf mit vergrößerter Auflagefläche zur besseren Penetration bei der "strain elastography" (Doyley et al., 2001)

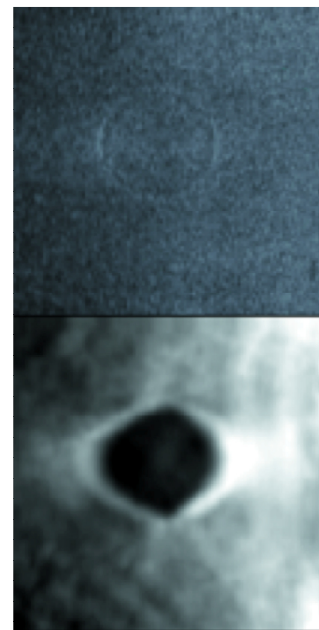


Abbildung 2: Kugelläsion im Ultraschallmodell: im B-Bild (oben) isoechogen zur Umgebung, im Elastogramm ("strain elastography"; unten) deutlich dunkler (d.h. härter) als die Umgebung (Svensson, 2007).

Die dynamischen Verfahren lassen sich anhand des Stimulus unterscheiden: bei der Transienten Elastographie ist dieser mechanisch, bei allen anderen hingegen durch Ultraschall induziert. In jedem Fall wird er aber automatisch erzeugt, so dass oben genannte Schwierigkeiten der manuellen Generierung weniger zum Tragen kommen. Es gelingt eine vergleichsweise höhere Auflösung sowie quantitative Messungen (Gennisson et al., 2013).

Bei der Transienten Elastographie (TE; FibroScan[®] der Firma Echosens, Paris, Frankreich; seit 2001) werden durch ein entsprechendes Modul am vorderen Ende des Schallkopfs Vibrationen (Frequenz ca. 50 Hz) auf die Haut übertragen, welche im anliegenden Gewebe Scherwellen induzieren. Letztere

breiten sich mit einer von der Gewebeelastizität abhängigen Geschwindigkeit aus, die mittels gepulster Ultraschallwellen gemessen wird (Sandrin et al., 2003). Die Scherwellengeschwindigkeit (SWV) steht mit dem Elastizitätsmodul direkt in Zusammenhang (2.2.3). Systemintern wird dieser errechnet und als Wert in Kilopascal [kPa] angezeigt.

Ultraschallsender, -empfänger und -vibrator sind dabei in einer Sonde vereint; es handelt sich jedoch um einen extra Apparat, d.h. FibroScan® ist nicht in das konventionelle Ultraschallgerät integriert (Abbildung 3). Ein weiterer Nachteil ist, dass eine gleichzeitige B-Bild-Generierung nicht möglich ist und das Messfeld sozusagen blind platziert werden muss. Zudem ist die Transiente Elastographie bei Aszites oder starker Adipositas nicht bzw. nur eingeschränkt möglich (Foucher et al., 2006, Castera et al., 2010), wobei die Anwendung bei adipösen Patienten durch einen neuen Schallkopf (XL) verbessert werden konnte (de Ledinghen et al., 2010, de Ledinghen et al., 2012).

Die Transiente Elastographie ist die bisher am besten erprobte Methode zur elastographischen Diagnostik von chronischen Hepatopathien (Sporea et al., 2013b), so dass sie ad dato zum einen dem Einzug in die klinische Routine am nächsten ist, zum anderen in Studien zu neuartigen Ultraschall-Elastographie-Verfahren teilweise als Referenz verwendet wird (Gennisson et al., 2013, Potthoff et al., 2013).

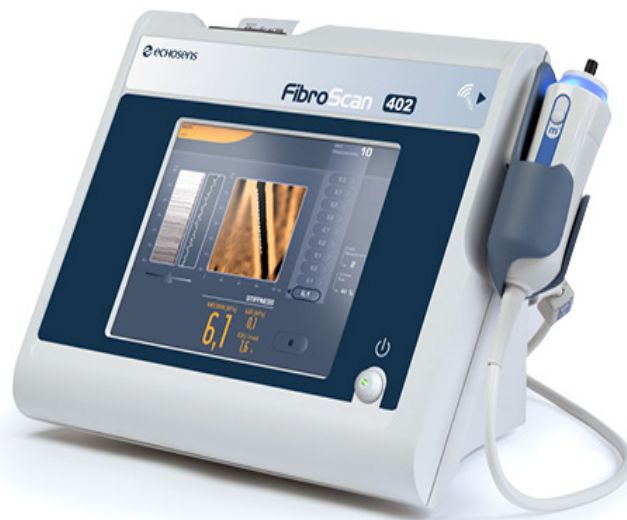


Abbildung 3: Fibroscan® der Firma Echosens (mit freundlicher Genehmigung der Firma Echosens)

Ist der Stimulus ultraschallinduziert, so bedeutet dies, dass durch die Sonde akustische Kurzpulse abgegeben werden, welche zu lokalisierten Gewebeverschiebungen im Mikrometerbereich führen. Beim ARFI-Imaging wird im gewählten Messfeld das Ausgangsbild vor dem Kurzpuls mit dem Bild nach Gewebeverschiebung verglichen und mittels Kreuzkorrelationsanalyse ein Grauwertbild der Gewebehärte erzeugt (Nightingale et al., 2002).

Bei ARFI-Quantification wird hingegen die Geschwindigkeit der durch die Gewebeverschiebung generierten Scherwellen mittels Ultraschall detektiert und als Ergebnis in Meter pro Sekunde [m/s] angezeigt (Nightingale et al., 2003). ARFI-Quantification ist Funktionsprinzip des in vorliegender Arbeit verwendeten Systems („Virtual Touch™ tissue quantification“, Siemens, Erlangen, Deutschland) und wird unter 2.1. ausführlicher besprochen. Die Vorteile dieser Methode sind, dass das System in ein konventionelles Ultraschallgerät eingebaut ist und die Möglichkeit besteht, die „Region of interest“ (= ROI) unter Sicht im B-Bild zu platzieren. Außerdem ist deren Anwendung im Vergleich zur Transienten Elastographie bei Aszites und Adipositas weniger eingeschränkt (Bamber et al., 2013, Lupsor et al., 2009).

Das sogenannte „Shearwave speed imaging“ (ShearWave™ Elastography, SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, Frankreich) unterscheidet sich von der ARFI-Quantification ein wenig in der Scherwellengenerierung: so schreitet hier der Kurzpuls nicht nur in transversaler sondern auch in axialer Richtung fort: er fokussiert sukzessive in verschiedenen Tiefen so dass die Scherwellen in einem größeren Bereich entstehen und sich zu einem „Machschen Kegel“ addieren.

Zudem wird durch die parallele Verarbeitung aller Zeilen eines Bildes (möglich durch die reine Software-Architektur) eine ultraschnelle Bildfrequenz von mehreren tausend Hertz erreicht, womit die Scherwellen in Echtzeit erfasst werden können (Bercoff, 2008, Bamber et al., 2013).

So werden farbskalierte Elastogramme mit einer millimetergenauen Auflösung in Echtzeit ausgegeben, innerhalb derer eine kleinere ROI platziert werden kann, um sich die dort lokalisierte SWV bzw. den daraus berechneten Elastizitätsmodul (siehe 2.2.3) anzeigen zu lassen (Grenier et al., 2012).

Dieses Verfahren ist eines der neueren Ultraschall-Elastographie-Techniken (seit Oktober 2009 auf dem Markt) und wurde bisher an verschiedenen Organen wie der Transplantatniere oder der Leber (Grenier et al., 2012, Ferraioli et al., 2012), vor allem aber an der Brust validiert (Gennisson et al., 2013, Cosgrove et al., 2012).

Studien zum Vergleich der Methoden verschiedener Firmen fehlen noch weitgehend, einzelne wurden aber kürzlich publiziert (z.B. Sporea et al., 2013a) und werden in zunehmender Zahl erwartet. Aus obigem Überblick ist anzunehmen, dass jede für sich genommen gewisse Vor- und Nachteile besitzt. Ein direkter Vergleich der Mess-Ergebnisse verschiedener Verfahren wird allerdings schon durch die unterschiedliche Präsentation der Resultate seitens der Hersteller erschwert und aufgrund der Verwendung abweichender technischer Prinzipien nur schwer möglich sein. Bei neuen Methoden müssen daher jeweils neue Studien aufgelegt werden, da unterschiedliche Messergebnisse im Vergleich zu den bestehenden Elastographie-Verfahren zu erwarten sind.

1.1.3 Überblick über bisherige Anwendungen der Ultraschall-Elastographie

Noch vielfältiger als die Methoden ist die Vielzahl an Anwendungen: so wurde die Ultraschall-Elastographie an nahezu allen Organen evaluiert, die der transkutanen oder endoskopischen Sonographie zugänglich sind:

An den Organen des Abdomen (Goertz et al., 2011, Mei et al., 2013, Rustemovic et al., 2011) inklusive Transplantatorganen (Stock et al., 2010, Barrault et al., 2013), an der Prostata (Woo et al., 2014), am Hoden (D'Anastasi et al., 2011) und an der Zervix (Molina et al., 2012), an der Muskulatur (Gennisson et al., 2010, Ahn et al., 2014) und an Gefäßen (Trahey et al., 2004, Dumont et al., 2009), an der Schilddrüse (Ghajarzadeh et al., 2014) und den Speicheldrüsen (Zengel et al., 2012, Mansour et al., 2012).

Meist war Ziel der Studien die Differenzierung fokaler Läsionen als gut- oder bösartig oder die Einschätzung des Schweregrads fibrotischer Umbauprozesse. Andere wissenschaftliche Fragestellungen umfassten die Messung der Zervixreife zur Risikoeinschätzung einer Frühgeburt (Fuchs et al., Swiatkowska-Freund et al., 2014), die Evaluation des metastatischen Potenzials von Sentinel-Lymphknoten bei Brustkrebs (Tourasse et al., 2012) oder die Diagnose des Karpaltunnelsyndroms durch Härtemessung des Retinaculum flexorum (Miyamoto et al., 2013) – um nur einige Beispiele zu nennen.

Die Einsatzmöglichkeiten der Elastographie scheinen dabei nahezu unbegrenzt, welche davon tatsächlich klinisch umsetzbar sind und sich dann auch in der täglichen Praxis bewähren, muss für die einzelnen Indikationen erst noch evaluiert werden; hier steht die Methode noch am Anfang.

Bei Weitem am besten untersucht sind die Anwendungen zur Graduierung fibrotischer Veränderungen der Leber aufgrund chronischer Hepatopathien. So konnte an der Leber mehrfach die Korrelation zwischen gemessener Elastizität und Fibrosegrad gezeigt werden. Abhängig von der Ätiologie der Erkrankung (Hepatitis B/C, nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), alkoholische Lebererkrankung u.a.) und dem verwendeten System (Transiente Elastographie, ARFI-Quantification, Shearwave Speed Imaging) wurden Grenzwerte zur Einteilung in die Fibrose-Stadien nach Desmet und Scheuer F0-4 (Schirmacher et al., 2004) erforscht (Cosgrove et al., 2013). Schwachpunkt hierbei ist bei verschiedenen Verfahren die Unterscheidung der Stadien F0-1 und F2, also keiner bis mittelgradiger Fibrose (Lupsor et al., 2009, Sporea et al., 2012, Fraquelli et al., 2007). Die Abgrenzung von keiner oder geringgradiger versus hochgradiger Fibrose oder Zirrhose scheint jedoch nach aktueller Studienlage recht zuverlässig möglich zu sein (Sporea et al., 2013b).

Die Ultraschall-Elastographie – allen voran die transiente Elastographie (Fibroscan®) – hält allmählich Einzug in die klinische Praxis. Hier wird ein teilweiser Ersatz der Leberbiopsie für bestimmte Fragestellungen, gerade bei Verlaufsmessungen mit initial bioptisch-elastographischer Korrelation angestrebt. Studienergebnisse dazu stimmen optimistisch (Castera et al., 2005, Goyal et al., 2013). So könnten die mit einer Biopsie assoziierten potenziellen Komplikationen vermieden und zudem ein

vielfach größeres Volumen des Organs evaluiert werden. Beträgt dieses bei einer Gewebeprobe gewöhnlich nur ca. 1/50.000 der Leber (Nord, 1982), beinhaltet das Messfeld zum Beispiel bei der Transienten Elastographie ca. 1/100 (Sandrin et al., 2003). Zunehmend wird auch untersucht, inwiefern durch Ergebnisse der Ultraschall-Elastographie das Auftreten von Komplikationen chronischer Lebererkrankungen wie des portalen Hypertonus mit Ösophagusvarizen oder eines hepatozellulären Karzinoms vorhergesagt werden kann (Robic et al., 2011, Vermehren et al., 2012).

Hinsichtlich der Differenzierung benigner versus maligner Läsionen in der weiblichen Brust erwies sich die Ultraschall-Elastographie in zahlreiche Studien ebenfalls als eine hilfreiche Methode: Verglichen mit alleiniger konventioneller Sonographie erhöhte sich die Spezifität durch Kombination mit Elastographie um – je nach Studie und verwendeter Methode – mehr als 15 % (Zhi et al., 2007, Berg et al., 2012). Insbesondere die Evaluation der BI-RADS-Stufen 3 und 4 (vermutlich gutartiger Befund bzw. verdächtiger Befund) kann offenbar durch Ultraschall-Elastographie verbessert werden, was hilft, unnötige invasive Maßnahmen zu reduzieren (Cosgrove et al., 2013).

1.2 Bislang publizierte Ergebnisse zur Ultraschall-Elastographie an Transplantatnieren

Ein bisher weniger erforschtes Gebiet der Ultraschall-Elastographie ist die Transplantatniere. Hier ist besonders von Interesse, inwieweit durch die neue Technologie Rückschlüsse auf chronische oder akute Abstoßungsprozesse gezogen und so eventuell Biopsien vermieden bzw. therapeutische Entscheidungshilfen im Intervall bis zum Erhalt des histologischen Befunds erlangt werden können. Durch den nicht-invasiven Charakter der Untersuchung würde auch die Kontrolle der Transplantatfunktion im Verlauf vereinfacht.

Erste Studien zur klinischen Anwendung wurden unter anderem von der Arbeitsgruppe um Stock K. mit vielversprechenden Resultaten durchgeführt: an einem relativ kleinen Kollektiv von acht Patienten wurden Verlaufsmessungen bei stabiler Funktion und bei Dysfunktion des Transplantats erhoben. Dabei zeigte sich bei Transplantatnieren mit histologisch gesicherter Abstoßung (fünf Patienten) ein Anstieg der ARFI-Mittelwerte um mehr als 15 %. Waren andere Pathologien für die Dysfunktion verantwortlich (akute Tubulusnekrose, Calcineurininhibitor-Toxizität), wurde ein derartiger Anstieg nicht beobachtet (Stock et al., 2011).

An einem anderen Kollektiv von 33 Patienten wurde das Verhalten der ARFI-Elastographie-Werte bei einer akuten Abstoßungsreaktion im Vergleich zu anderen Ursachen der Transplantatdysfunktion unter Berücksichtigung des Fibrosegrades (interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie, kurz IFTA) untersucht: im Gesamtkollektiv waren die ARFI-Werte in der Patientengruppe mit akuter Abstoßung signifikant höher als in der Gruppe mit anderen Pathologien. Unter Berücksichtigung des Fibrosegrades

(IFTA) zeigten sich jedoch nur in den Gruppen mit Fibrosegrad kleiner zwei nach BANFF (IFTA kleiner 25%) signifikante Unterschiede der ARFI-Mediane aus je 15 Einzelmessungen (2,66 m/s vs. 2,13 m/s bei Fibrosegrad 0 nach BANFF, $p = 0,048$ bzw. 2,77 m/s vs. 2,27 m/s bei Fibrosegrad 1 nach BANFF, $p = 0,029$) (Stock et al., 2015).

In einer Studie von He et al. wurde an 52 Patienten mit stabiler Transplantatfunktion sowie 50 mit bioptisch gesicherter Dysfunktion die SWV bestimmt. Diese war bei Dysfunktion signifikant höher als bei stabiler Funktion ($2,80 \pm 0,37$ vs. $2,35 \pm 0,29$ m/s; $p < 0,001^*$). Wurde in der ersten Gruppe nach Krankheitsbildern differenziert, so zeigte sich ein nicht signifikant höherer ARFI-Wert bei Patienten mit chronischem Transplantatschaden ($n = 23$) verglichen mit solchen bei akuter Abstoßungsreaktion ($n = 23$) oder akuter Tubulusnekrose ($n = 4$) ($2,84 \pm 0,38$ vs. $2,71 \pm 0,29$ m/s). Hinsichtlich des Fibrosegrads wurden die Daten nicht speziell ausgewertet (He et al., 2014).

Die Arbeitsgruppe um Stavropoulou et al. verglich ebenfalls die ARFI-Werte von 58 Nierentransplantierten Patienten mit deren Biopsieergebnissen und beobachtete, dass die SWVs bei Patienten mit Antikörper-vermittelter Abstoßungsreaktion ($2,4 \pm 0,7$ m/s) höher waren als bei Patienten mit Borderline-Veränderungen ($2,0 \pm 0,2$ m/s), sich aber nicht von denen mit akuter T-Zell-vermittelter Abstoßung unterschieden ($2,2 \pm 0,2$ m/s). Insbesondere bei Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation eine Antikörper-vermittelte Abstoßung erlitten, waren die SWVs erhöht ($2,6 \pm 0,6$ m/s) (Stavropoulou et al., 2014).

Stock et al. zeigten in einer weiteren Studie an einem Kollektiv mit 18 Patienten einen signifikanten moderaten Zusammenhang zwischen den erhobenen SWVs und dem in Biopsien bestimmten Fibrosegrad der Transplantatnieren (Korrelationskoeffizient nach Spearman $r = +0,465$; $p = 0,026^*$) (Stock et al., 2010).

Arndt et al. berichteten ebenso von einer signifikanten Korrelation zwischen elastographisch erhobener Parenchymhärte und Ausmaß interstitieller Fibrose ($r = 0,67$; $p = 0,002^*$; $n = 20$) (Arndt et al., 2010).

In einer Studie von Sommerer et al. an 50 nierentransplantierten Patienten war eine Identifikation signifikanter Transplantatfibrose ($> 25\%$) durch Ultraschall-Elastographie möglich (Sommerer et al., 2013). Stock et al. und Stavropoulou et al. verwendeten dabei jeweils „Virtual Touch™ tissue quantification“, Arndt et al. sowie Sommerer et al. FibroScan®.

Dazu im Widerspruch stehen die Ergebnisse der norwegischen Gruppe um Syversveen: diese hat ARFI-Messungen an 30 Patienten durchgeführt und konnte keinen signifikanten Unterschied der SWVs von Patienten mit versus ohne bioptisch gesicherter Transplantatfibrose detektieren ($p = 0,53$ bzw. $p = 0,11$ beim Vergleich von Fibrosegrad 0 vs. 1 bzw. Grad 0 vs. 2/3) (Syversveen et al., 2011). In einer zweiten Studie an 29 Patienten bestätigten sie ihre Beobachtung (Syversveen et al., 2012).

Eine französische Arbeitsgruppe konnte unter Verwendung der ShearWave™ Elastography (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, Frankreich) ebenfalls keine Korrelation der SWVs mit dem Ausmaß der Fibrose feststellen, stattdessen mit der Summe chronischer Läsionen ($r = 0,34$; $p = 0,05^*$), bzw. mit der Gesamtheit aller histologisch diagnostizierter Läsionen ($r = 0,41$; $p = 0,03^*$) (Grenier et al., 2012). Bei den histologischen Läsionen handelte es sich um diejenigen, welche in die Banff-Klassifikation, eine standardisierte Einteilung zur Beurteilung von Biopsien der Transplantatniere, eingehen.

Die unterschiedliche Gestaltung des Studiendesigns mit Verwendung verschiedener Elastographie-Methoden, anderer Patientenkollektive und teils abweichender statistischer Methoden ist sicherlich als möglicher Grund für die gegensätzlichen Ergebnisse anzuführen. Aber insbesondere die Diskrepanz der Resultate bezüglich der Nierentransplantatfibrose zwischen Stock et al. und Syversveen et al., welche beide „Virtual Touch™ tissue quantification“ verwendeten, wirft die Frage auf, ob eventuell nicht berücksichtigte Faktoren Einfluss auf die ARFI-Messung nahmen.

Die Neuheit der Methode bedingt, dass viele der Umstände, welche die ARFI-Messungen beeinflussen könnten, zum Zeitpunkt unserer Studienplanung noch nicht systematisch untersucht worden waren und nicht in ein allgemein angewandtes, standardisiertes Untersuchungsprotokoll überführt wurden.

Zur Evaluation einiger dieser Faktoren führten wir Studien am Patientenkollektiv und am Modell durch. Die präklinische Arbeit am Modell sahen wir als notwendigen Schritt, um die Anwendung dieser neuen Technologie auch im klinischen Kontext besser verstehen und nutzen zu lernen. Auf diese Weise sollen Hinweise für eine zukünftige Standardisierung des Messvorgangs geliefert werden. Die Aktualität des Themas bringt es mit sich, dass manche der hier getesteten Faktoren mittlerweile auch von anderen Arbeitsgruppen evaluiert wurden – ein Beweis für die Bedeutsamkeit und das Interesse an dieser Fragestellung sowie eine Chance, die hier erlangten Resultate zu vergleichen und zu diskutieren.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Ausgehend von den dargelegten Überlegungen sollen in der vorliegenden Arbeit im Einzelnen folgende Gesichtspunkte behandelt werden:

- Wahl des Schallkopfs: Konvexsonde 4C1 versus Linearsonde 9L4^{1,2}
- Platzierung des Messfelds:
 - in verschiedenen anatomischen Strukturen der Transplantatniere: Cortex renalis versus Medulla renalis²
 - in Strukturen einheitlicher versus verschiedener Elastizitätseigenschaften¹
 - in unterschiedlicher Entfernung vom Schallwandler: oberflächlich versus tief¹
 - in unterschiedlich großem Winkel, den das Messfeld mit der Oberfläche des Messobjekts bildet: senkrecht versus schräg¹
 - mit unterschiedlichen Strukturen im Vorlauf, der Strecke zwischen Schallkopf und Messfeld¹
- Untersucherabhängige Faktoren:
 - Druck, der über den Schallkopf auf das Messobjekt ausgeübt wird¹
 - Interobserver-agreement: Übereinstimmung der Messergebnisse verschiedener Untersucher¹

¹ Untersuchung in Studien am Modell

² Untersuchung am Patientenkollektiv

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Technische Prinzipien der „Virtual Touch™ tissue quantification“

In den vorliegenden Studien wurde das System „Virtual Touch™ tissue quantification“ (VTTQ) der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) genutzt, welches die „Acoustic Radiation Force Impulse Imaging“ (kurz ARFI)-Technologie verwendet (Abbildung 4).

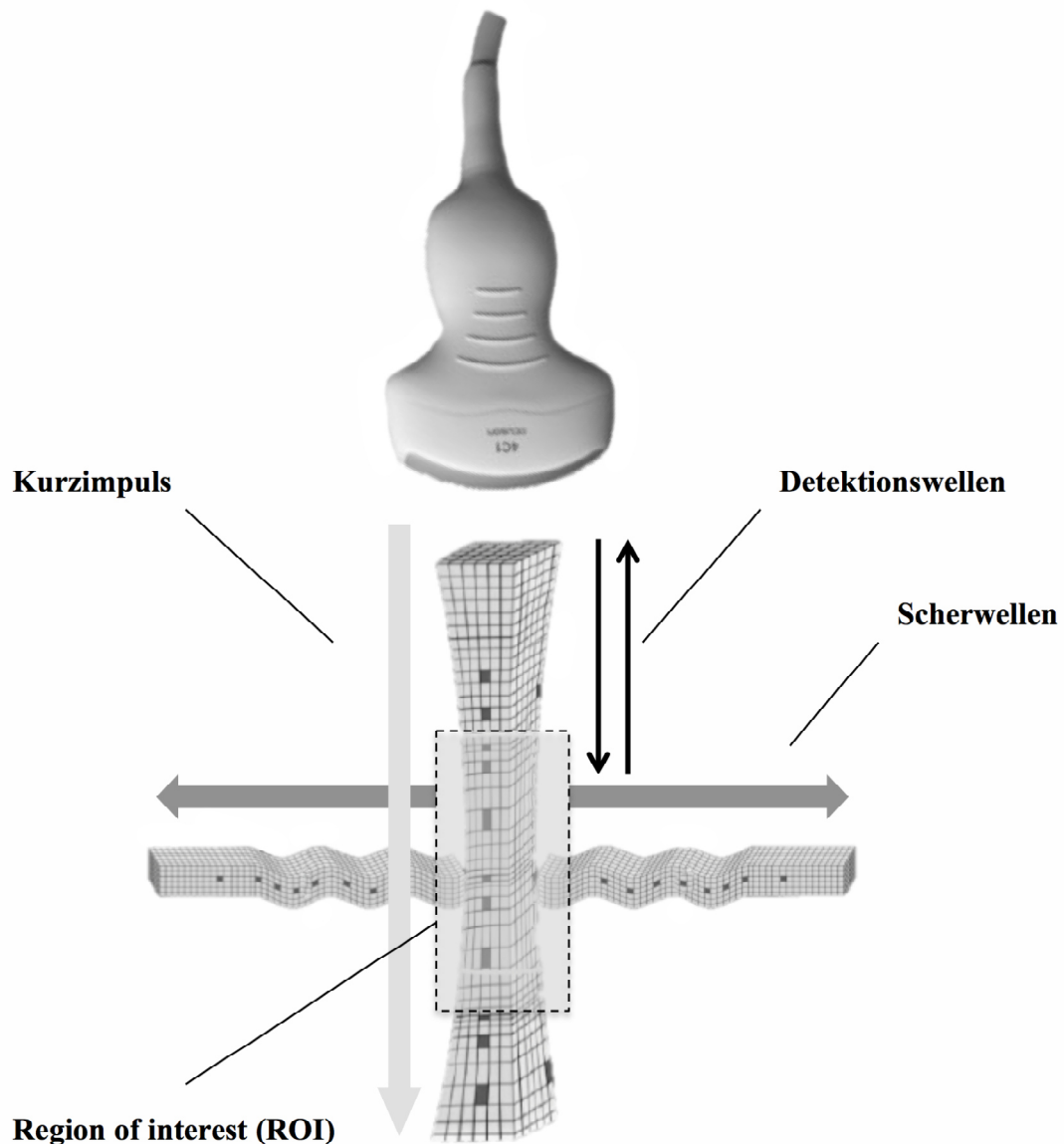


Abbildung 4: Prinzipien der ARFI-Quantifikation. Akustischer Kurzipuls (Longitudinalwelle) generiert durch minimale Gewebedeformierung sich senkrecht dazu ausbreitende Scherwellen (Transversalwellen). Deren Geschwindigkeit wird innerhalb einer definierten „Region of interest“ (ROI) mittels Detektionswellen ermittelt. (Teile der Graphik aus einer Vortragspräsentation mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. K. Stock und Dipl.-Physiker B. Gaßmann)

Hierbei kann der Untersucher das Messfeld (die sog. „Region of interest“, kurz ROI) an der für ihn interessanten Stelle unter Sicht im konventionellen B-Bild platzieren. Per Knopfdruck wird dann ein akustischer Kurzimpuls unmittelbar lateral dieser ROI gesendet. Diese hat eine feste Größe von 6 x 10 mm bei der Konvexsonde 4C1 bzw. 6 x 5 mm bei der Linearsonde 9L4 und kann maximal 8,0 cm (4C1) bzw. 4,0 cm (9L4) tief positioniert werden. Der ausgesandte Kurzimpuls stellt eine Longitudinalwelle mit Fokussierung in Höhe der ROI und einer Frequenz von 2,67 MHz für den Konvex- bzw. 4,00 MHz für den Linearschallkopf dar (Chang et al., 2013). Durch diesen werden die Moleküle und Zellen in der Größenordnung von 1-20 μm ausgelenkt.

Dadurch entstehen Scherwellen senkrecht zum Kurzimpuls, anschaulich vergleichbar mit dem Wellenbild, das durch einen axial ins Wasser geworfenen Stein hervorgerufen wird. Der Stein entspricht dabei dem Kurzimpuls, das erzeugte Wellenbild den Scherwellen.

Letztere sind sog. Transversalwellen und besitzen aufgrund ihrer im Vergleich zu konventionellen Ultraschallwellen ca. 10.000-fach schnelleren Abschwächung eine nur sehr kurze Reichweite. Wegen ihrer Ausrichtung interagieren sie nicht direkt mit dem Schallkopf.

Zur Detektion der Scherwellen werden sogenannte „tracking beams“ genutzt. Hierbei handelt es sich um konventionelle Ultraschallwellen, wie sie z.B. auch zur B-Bild-Generierung verwendet werden. Mittels Kreuzkorrelation wird aus der Strecke, welche die Scherwellenfront in einem bestimmten Zeitintervall zurücklegt, die SWV (im Folgenden auch als ARFI-Wert bezeichnet) errechnet (Nightingale et al., 2002, Lazebnik, 2008). Diese wird dem Untersucher gemeinsam mit der Messtiefe angezeigt.

Die SWV charakterisiert die Elastizität des erfassten Materials bzw. Gewebes: mathematisch gesehen ist sie proportional zur Quadratwurzel des Elastizitätsmoduls (siehe 2.2.3). Je elastischer das Gewebe innerhalb der ROI ist, umso stärker wird es durch den „push pulse“ in Schwingung versetzt, umso größer ist somit die Amplitude der Schwingung und umso geringer die SWV. Umgekehrt: je steifer das Gewebe, umso geringer ist die Auslenkung durch den Kurzimpuls, umso geringer also die Amplitude der Schwingung und umso größer die Geschwindigkeit der Scherwellen (Lazebnik, 2008). Kurz gefasst: hohe SWV bedeutet hartes Gewebe.

Wird anstatt eines Messwerts das Symbol „XXXX“ angezeigt, so war das durch den Algorithmus zur Berechnung der SWV festgelegte Konfidenzlevel auf einer Skala von 0 – 1 kleiner 0,8. Das heißt, dass die einzelnen Geschwindigkeitsschätzungen zwischen den Ultraschalldetektorwellen zu sehr variierten, als dass ein verlässlicher Messwert hätte wiedergegeben werden können. Dieses Mittel dient als Art Qualitätsfaktor, damit invalide Messungen nicht missinterpretiert werden. (Lupsor et al., 2009). Um mit Hilfe von Ultraschall Gewebe zu deformieren, sind relativ hohe Intensitäten erforderlich (ca. 1000 W/cm^2). Da diese aber nur für sehr kurze Zeit (< 1 msec.) appliziert werden, ist die daraus resultierende Temperaturerhöhung im Gewebe vernachlässigbar klein (Palmeri and Nightingale, 2004). Der Mechanische Index (MI) liegt unterhalb des für diagnostische Ultraschalluntersuchungen empfohlenen Limits von $\text{MI} = 1,9$. Nebenwirkungen des Verfahrens sind bislang keine bekannt.

2.2 Messungen der Scherwellengeschwindigkeit am Modell „049 Elasticity QA Phantom“

2.2.1 Auswahlkriterien des Modells

Zur Evaluation möglicher Einflussfaktoren auf die Scherwellen-Elastographie wurden unter standardisierten Bedingungen Experimente am Modell durchgeführt. Dieses musste folgende Kriterien erfüllen:

- Abwesenheit patientenabhängiger und anatomischer Faktoren zur Schaffung eines standardisierten Settings
- Homogene Läsionen bekannter und konstanter Elastizitätseigenschaften zur Beurteilung der Validität der Messwerte
- Intaktheit des Modells nach manueller Druckaufwendung
- Ultraschall-Tauglichkeit: Darstellbarkeit der Läsionen mittels konventionellen Ultraschalls im B-Bild
- Elastographie-Tauglichkeit: Messbarkeit der Läsionen mittels „Virtual Touch™ tissue quantification“

Das „049 Elasticity QA Phantom“ der Firma Computerized Imaging Reference Systems (kurz CIRS; Norfolk, Virginia, USA) ist unseres Wissens eines der wenigen Modelle auf dem Markt, das all diesen Anforderungen gerecht wird.

2.2.2 Beschreibung des Modells „049 Elasticity QA Phantom“

Das Modell „049 Elasticity QA Phantom“ (Abbildung 5) besteht aus einem 21,0 x 15,0 x 10,7 cm großen Gehäuse mit einer Scanoberfläche aus Saran-basiertem Laminat. Die darin enthaltene Substanz ist Zerdine®, ein elastischer Feststoff, der von CIRS entwickelt und patentiert wurde. Er zeichnet sich dadurch aus, dass er – laut Herstellerangaben – höheren Temperaturschwankungen und größeren Druckausübungen standhält als andere vergleichbare Stoffe.

Das Modell enthält insgesamt acht Kugelläsionen, welche im B-Bild nahezu echogleich dem Hintergrund erscheinen, sich aber in der Härte von diesem unterscheiden. Vier der Kugelläsionen besitzen einen Durchmesser von 10 mm und sind in einer Tiefe von 15 mm nebeneinander aufgereiht. Vier weitere Läsionen sind mit einem Durchmesser von 20 mm in 35 mm Tiefe in einer Reihe parallel zu den kleineren Läsionen angeordnet (Abbildung 6). Aufgrund der relativ großen ROI der verwendeten Schallköpfe und der schlechten Abgrenzbarkeit der kleinen Läsionen gegenüber dem Hintergrund im B-Bild wurden für die Messungen nur die großen Kugelläsionen (20 mm) verwendet. Deren Elastizitätseigenschaften sind als Elastizitätsmodul E [kPa] (gemessen bei 22°C ± 1°C) angegeben. Dieser ist

ein Maß für den Widerstand, den ein Material seiner Druckverformung entgegensetzt (Palmeri and Nightingale, 2011). Das heißt: je härter das Material, umso höher dessen Elastizitätsmodul.

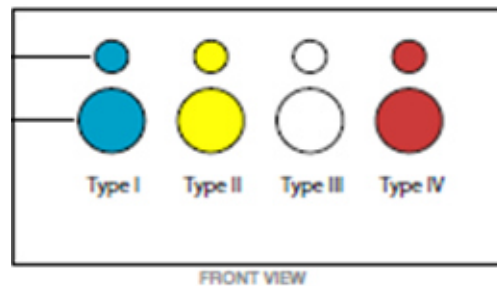
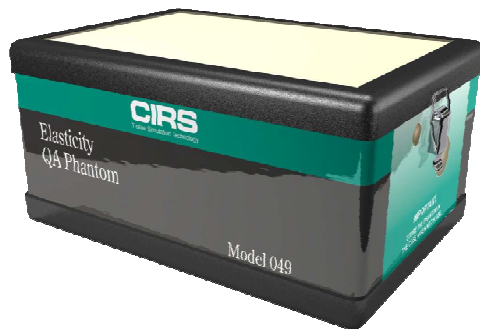


Abbildung 5: Modell "049 Elasticity QA Phantom"

Abbildung 6: Frontalschnitt durch das Modell "049 Elasticity QA Phantom"

Aus logistischen Gründen wurden zwei verschiedene Fabrikate des Phantoms verwendet, deren Härteeigenschaften minimal variierten: die Haltearm- und ROI-Inhalt-Studien (näher erläutert unter 2.2.4.1) wurden an dem einen (Nr. 1: Tabelle 2, S. 27), die Interobserver-Studien (näher erläutert unter 2.2.4.2) an einem anderen Fabrikat (Nr. 2: Tabelle 3, S. 28) vorgenommen.

2.2.3 Umrechnung der Elastizitätsmoduln in Scherwellengeschwindigkeiten

Der Elastizitätsmodul steht mit der Scherwellengeschwindigkeit nach folgender Formel in Beziehung:

$$SWV = \sqrt{\frac{E}{2 \times (1 + \nu) \times \rho}}$$

Mit E = Elastizitätsmodul, ν = Poisson ratio und ρ = Dichte (Palmeri and Nightingale, 2011).

Laut Hersteller ist eine Schätzung der Poisson Ratio auf 0,5 und der Dichte auf 1,0 g/ cm³ annähernd zutreffend (Yamanaka et al., 2012). Löst man die Formel unter diesen Annahmen nach E auf, so erhält man vereinfacht:

$$E = 3 \times (SWV^2)$$

Diese Formeln sind gültig für Feststoffe, die idealerweise inkompressibel, linear, elastisch und isotrop sind (Palmeri and Nightingale, 2011). Es wurde angenommen, dass genannte Eigenschaften für das Modell zumindest näherungsweise zutreffen.

Zuletzt genannte Gleichung wurde verwendet, um die Elastizitätsmoduln der Herstellerangaben in Scherwellengeschwindigkeiten umzurechnen. Zumindes t näherungsweise konnten so die mittels VTTQ erhobenen Messwerte direkt mit den wahren, vom Hersteller angegebenen Werten verglichen werden.

2.2.4 Messparameter und Versuchsaufbau

Alle Untersuchungen wurden mit dem High-End-Ultraschallgerät Siemens Acuson S2000TM (Siemens, Erlangen) und der darin integrierten Software „Virtual TouchTM tissue quantification“ (Produktversion VB21) durchgeführt. Als Sonden wurden dabei der Konvexschallkopf 4C1 (4 MHz) und der Linearschallkopf 9L4 (7 MHz) verwendet. Auch am Phantom benötigte man für deren ausreichende Ankopplung eine gleichmäßige Schicht Ultraschallgel.

2.2.4.1 Haltearm-Studien

Das Modell Nr. 1 wurde auf einer Digitalwaage (Soehnle Page Profi Küchenwaage) platziert, welche auf ein Holzbrett gestellt wurde. Letzteres bildete auf der Patientenliege eine stabile Unterlage. Mit Hilfe der Waage konnte der Druck, der über den Schallkopf ausgeübt wurde, quantifiziert werden.

Der erste Teil der Versuche (Haltearm-Studien) wurde möglichst untersucherunabhängig mit Hilfe eines Haltearms durchgeführt, von dem der Schallkopf in Position gehalten wurde und dessen Galgen in Höhe und Länge verstellbar war (Abbildung 7).

Die ROI wurde in der Regel senkrecht im Zentrum der Läsion platziert (Abbildung 13): Nur in den Messreihen mit vorgelegtem Schweinemuskel (s.u.) wurde zusätzlich jeweils ca. 1,5 cm oberhalb der Läsionen im Hintergrund des Modells gemessen, die Tiefenmessungen wurden rein im Hintergrund des Modells durchgeführt. Bei der Studie zum ROI-Inhalt wurde das Messfeld bewusst nur zu je einem gewissen Anteil innerhalb der Kugel positioniert (Abbildung 9 – 13).

Die Experimente wurden von zwei Untersuchern durchgeführt, wobei Person 1 die Bedienung des Ultraschallgeräts und die Einstellung des Schallkopfs auf die jeweilige Läsion übernahm. Person 2 assistierte hierbei und erfasste bzw. kontrollierte während der Untersuchungen das Zeitintervall zwischen den Einzelmessungen, die Anzahl der bereits erhobenen Messwerte je Versuchsreihe sowie die Druckanzeige. Je Messeinstellung wurden zehn gültige Einzelmessungen durchgeführt, während derer der Versuchsaufbau nicht berührt wurde. Ungültige Messwerte („XXXX“) wurden dokumentiert und so lange wiederholt, bis eine gültige SWV erhoben war.

Nach jeder Veränderung des Versuchsaufbaus wurde die Waage neu tariert. War der Druck nicht Gegenstand der Untersuchung, so wurde dieser so gering wie möglich gehalten, d.h. bei ca. 150 – 500 g. Die Messbedingungen wurden also bestmöglich standardisiert und nur der zu untersuchende Faktor variiert. Ausmaß dieser Variationen sind Tabelle 1 zu entnehmen. Abgesehen von den Untersuchungen zum ROI-Winkel (Abbildung 8), der bei einem Linearschallkopf nicht variabel ist, wurden alle Messungen mit beiden Sonden durchgeführt. Zur Variation der Vorlaufstrecke wurde in manchen Messreihen ein Stück Schweinemuskulatur auf das Phantom gelegt, welches vor Schallbeginn von beiden Seiten mit Ultraschallgel beschichtet und in etwa auf Raumtemperatur gebracht wurde (Abbildung 14).

Tabelle 1 Variation der Einflussgrößen:

THI = Tissue Harmonic Imaging, ALLG = allgemein.

Parameter	Schallkopf	Einstellung
Zeitintervall	4C1 und 9L4	3 – 5 s (schnellstmöglich); 10 s; 30 s
Frequenz	4C1	2 MHz (ALLG); 4 MHz (THI)
	9L4	4 MHz (ALLG); 7 MHz (THI); 9 MHz (THI)
Tiefe	4C1	1,0 cm; 3,0 cm; 5,0 cm; 7,0 cm
	9L4	1,0 cm; 3,0 cm; 4,0 cm
Druck	4C1 und 9L4	500 g; 1000 g; 2000 g; 3000 g
ROI-Winkel (nur an 4C1 variabel)	4C1	0°; 10 °; 20 °
ROI-Anteil innerhalb der Läsion	4C1 und 9L4	100 %; 75 %; 50 %; 25 %; 0 %
Vorlaufstrecke	4C1 und 9L4	Schweinemuskulatur (Dicke 0,3 – 1,1 cm)

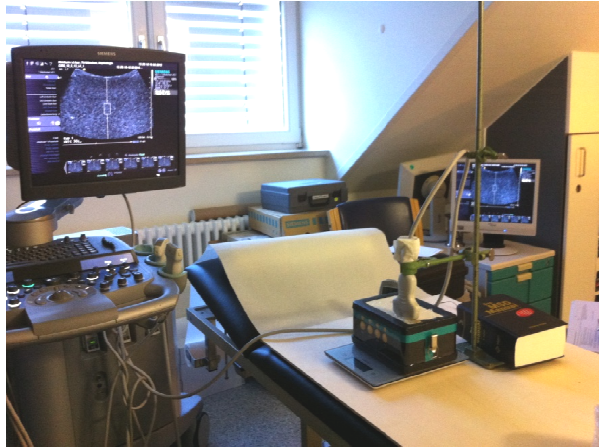


Abbildung 7: Versuchsaufbau der Haltearm-Studien

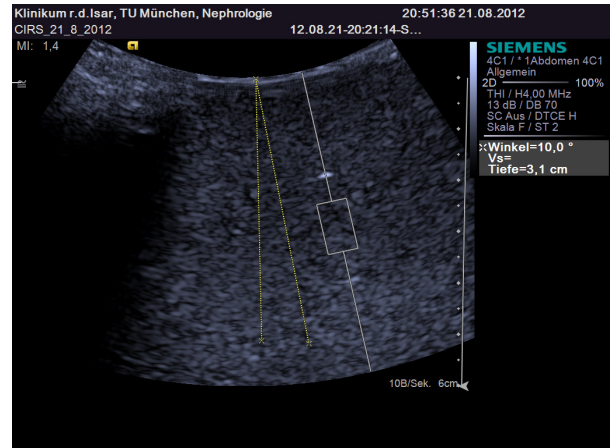


Abbildung 8: Messung mit ROI in einem Winkel von 10°

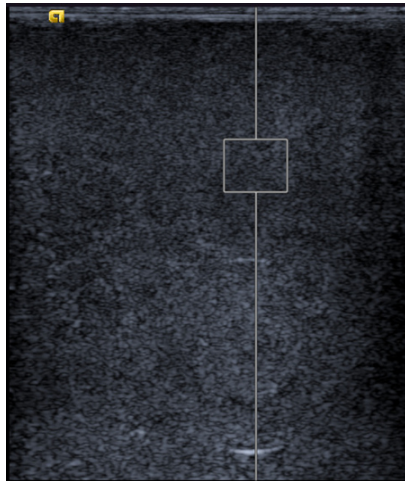


Abbildung 9: ROI zu 0 % intra-läsional

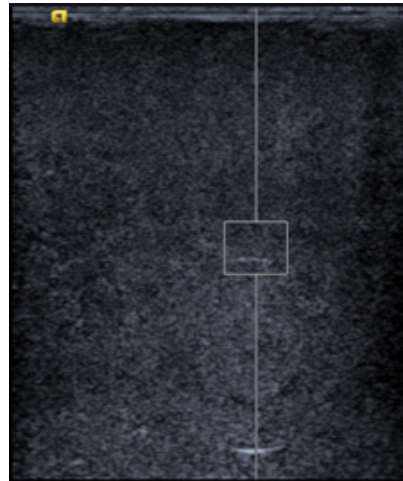


Abbildung 10: ROI zu 25 % intra-läsional

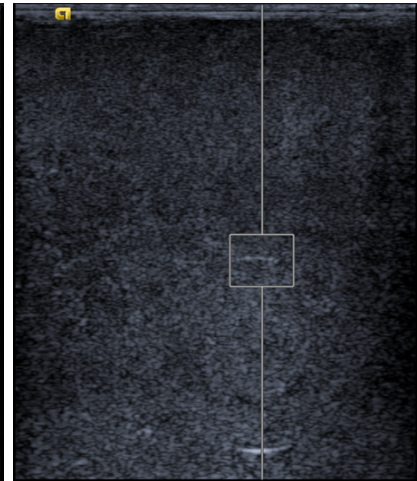


Abbildung 11: ROI zu 50 % intra-läsional

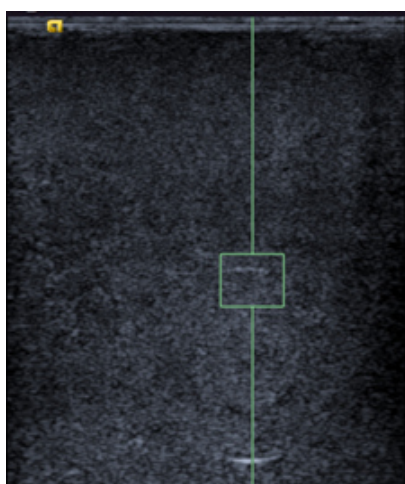


Abbildung 12: ROI zu 75 % intraläsional

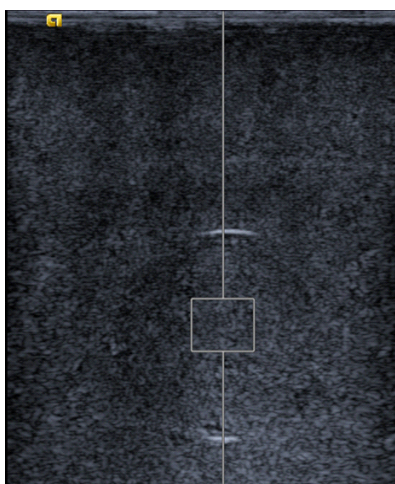


Abbildung 13: ROI zu 100 % intraläsional



Abbildung 14: Messungen unter Vorlage eines Stücks Schweine-muskulatur

2.2.4.2 Interobserver-Studien

Im zweiten Teil der Arbeit haben im Rahmen einer Interobserver-Studie zehn Untersucher mit jeweils mindestens einem Jahr Ultraschallerfahrung Messungen am Modell Nr.2 folgendermaßen durchgeführt:

je zehn Einzelmessungen mit beiden Schallwandlern in jeder der vier Kugelläsionen in drei verschiedenen Modalitäten:

- unter Ausübung von subjektiv wenig Druck auf den Schallkopf
- unter Ausübung von subjektiv viel Druck auf den Schallkopf
- mit Schweinemuskel in der Vorlaufstrecke

Somit kam jeder Untersucher auf $2 \times 10 \times 4 \times 3 = 240$ Einzelmessungen.

Wie in den Haltearm-Studien wurden ungültige Messungen (Anzeige „XXXX“) notiert und wiederholt, bis ein valider Wert angezeigt wurde. Der Versuchsaufbau wurde im Vergleich zu dem in 2.2.4.1 vorgestellten durch eine ca. 11 cm hohe Unterarmablage ergänzt, um so eine möglichst realitätsnahe Untersuchungssituation herzustellen: so wie der Untersucher seinen Arm in der Regel auf dem Patienten ablegt, so konnte er ihn hier auf die vor dem Phantom platzierte Ablage aufsetzen (Abbildung 15). Die Höhe des Drucks wurde auch hier erfasst. Da dieser jedoch naturgemäß je Messreihe (= zehn Wiederholungen) nicht konstant war, wurde ein Wertebereich notiert, innerhalb dessen das aufgebrauchte Gewicht schwankte und entsprechend ein Mittelwert errechnet, der – auf Hunderter genau gerundet – für die folgenden Auswertungen verwendet wurde.

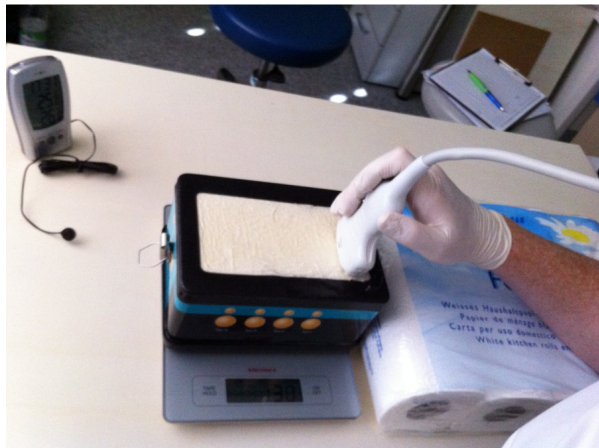


Abbildung 15: Versuchsaufbau der Interobserver-Studien

2.2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Datenverarbeitungsprogramm „Microsoft Office Excel 2007“ (Redmond, USA) und der Statistik-Software „IBM SPSS Statistics“ Version 20 bzw. 22 für Windows (Armonk, USA). Excel wurde für die Datenerfassung und -speicherung sowie die Berechnung der Mittelwerte, Standardabweichungen und absoluter Differenzen von Mess- und Sollwert der jeweils zehn Einzelmessungen pro Messreihe verwendet.

Alle anderen statistischen Analysen erfolgten mittels SPSS, mit freundlicher Unterstützung von Herrn Univ.-Prof. Dr. Wagenpfeil (Dipl.-Math.) und Herrn Dr. Schuster (Dipl.-Stat.), (mittlerweile ehemalige) Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar.

Bei der Auswertung wurden drei verschiedene Datensätze unterschieden: die ROI-Inhalt-Studie (umfasst Messreihen, in denen der Anteil der Kugelläsion im Messfeld variiert wurde), die Haltearm-Studien (beinhalten alle übrigen Messungen, die mit Haltearm durchgeführt wurden: 2.2.4.1) und die Interobserver-Studien (2.2.4.2). Häufig wurden die Analysen schallkopfgetrennt durchgeführt, um so den Einfluss auf die jeweilige Sonde und damit eventuelle Unterschiede zwischen den beiden Ultraschallköpfen mit unterschiedlichen Frequenzbereichen zu eruieren. Wenn nicht explizit anders beschrieben, wurde für die Analysen – wie für die ARFI-Methode allgemein empfohlen – der Durchschnittswert aus mehreren Einzelmessungen (hier der Mittelwert aus jeweils zehn Wiederholungen pro Messreihe) als repräsentativer Wert verwendet. Entsprechend betragen die angegebenen Fallzahlen (n) ein Zehntel der eingehenden Einzelwerte. Die untersuchten Faktoren wurden teilweise bezüglich ihres Einflusses auf den absoluten Messwert analysiert, hauptsächlich jedoch auf die Streuung und die Abweichung der SWV vom wahren Wert. Letztere wurde durch den Absolutbetrag der Differenz aus dem Sollwert der SWV (errechnet aus den Herstellerangaben wie beschrieben in 2.2.3) abzüglich der mittleren SWV aus je zehn Messwiederholungen bestimmt und als „**Abs_D**“ abgekürzt (= „**Absolutbetrag der Differenz**“).

In der ROI-Inhalt-Studie wurden die Sollwerte entsprechend den Anteilen errechnet, zu denen sich die ROI innerhalb der Läsion bzw. des Hintergrunds befand: Wurde beispielsweise das Messfeld zu 75 % innerhalb der Läsion I platziert, so berechnete sich der Referenzwert aus der Summe:

$$0,75 \times (\text{Sollwert für Läsion I}) + 0,25 \times (\text{Sollwert für Hintergrund})$$

Die Berechnung der Erfolgsrate zu den einzelnen Datensätzen erfolgte jeweils mit dem Quotienten aus der Anzahl gültiger Messungen durch die Anzahl aller Messungen.

Zur Deskription der Druckstärken der verschiedenen Untersucher wurden im Rahmen der explorativen Datenanalyse neben Mittelwert und Standardabweichung auch Minimum, Maximum sowie die Spannweite berechnet.

Um die Korrelation von Mess- und Sollwert zu quantifizieren, wurden Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt, für deren Darstellung wurden Streudiagramme verwendet. Zur Verdeutlichung der Werteverteilung wurden darin quadratische Anpassungslinien durch die Punkte gelegt und die Idealkurve ($y = x$, d.h. Messwert = Sollwert) eingezeichnet.

Die lineare Regressionsanalyse diente der Prüfung eines Zusammenhangs zwischen den untersuchten Einflussfaktoren (Schallkopf, ROI-Inhalt, Tiefe, ROI-Winkel, Vorlaufstrecke, Druck) und den ARFI-Messungen. Dabei gingen jeweils alle Messreihen der betrachteten Studien ein und als Resultat wurden der Regressionskoeffizient B mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert angegeben. Für die Feststellung eines signifikanten Unterschieds zwischen zwei Mittelwerten wurde der t-Test für unabhängige Stichproben genutzt – so beim Vergleich der beiden Sonden hinsichtlich der Absolutwerte, der Streuung bzw. der Abweichungen der SWVs vom Sollwert.

In den ROI-Inhalt-Studien wurden die Daten zusätzlich in zwei Gruppen aufgeteilt: eine beinhaltete die Messreihen, in denen die ROI komplett in einer Struktur positioniert wurde (0 bzw. 100 % in der Kugelläsion), die andere solche, in denen das Messfeld sowohl Läsion als auch Hintergrund erfasste (25, 50 bzw. 75 % in der Kugelläsion). Mittels t-Test für unabhängige Stichproben wurden einerseits die Gruppen miteinander verglichen, andererseits die Sonden 4C1 versus 9L4 innerhalb der einzelnen Fraktionen.

Durch den Intraclass Correlation Coefficient – kurz ICC – und die Berechnung der mittleren Abweichung pro Messwert zwischen den verschiedenen Untersuchern im Rahmen einer univariablen Analyse gemischter Modelle wurde die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern bestimmt. (Hier gingen die Einzelmessungen in die Analyse mit ein.)

Die Tests wurden zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.

2.3 Scherwellengeschwindigkeitsmessungen an nierentransplantierten Patienten

2.3.1 Patientenrekrutierung

Im Zeitraum von eineinhalb Jahren (von Dezember 2010 bis Mai 2012) wurden im Ultraschalllabor der Abteilung für Nephrologie im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München für die vorliegende Arbeit insgesamt 62 Patienten mit Transplantatniere untersucht. Entscheidendes Einschlusskriterium war, dass der Allgemeinzustand eine Untersuchung erlaubte. Eine für die ARFI-Messung ungünstige Lage der Transplantatniere führte zum Abbruch der Untersuchung und Ausschluss von der Auswertung. Dies war bei drei Patienten der Fall.

Die Patienten wurden von den Stationen 3/14 und 2/1 der Abteilung für Nephrologie (II. Medizinische Klinik), von Station 1/11 der Transplantationschirurgie sowie von den Stationen 6/1 und 6/2 der Urologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar rekrutiert.

Die Ultraschalluntersuchung erfolgte im Rahmen der klinischen Standarduntersuchungen von Patienten mit Transplantatniere gemäß dem dafür verwendeten Standardprotokoll (Abbildung 16).

Die ARFI-Messungen erfolgten nach dem klinischen Pilotstudienprotokoll der Abteilung für Nephrologie, das von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt ist. Von allen Patienten wurde eine Einverständniserklärung eingeholt. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten wurden gemäß den Datenschutzbestimmungen behandelt.

Patientenname:	Geburtsdatum:	Datum der Nierentransplantation:
Körpergröße: [m]	Körpergewicht: [kg]	
Transplantatniere in der rechten/ linken fossa iliaca.		
Größe: cm x cm x cm	Parenchymdicke (columna):	cm.
Echogenität: echonormal/ echovermehrt.		
Fokale Veränderungen:	Katheter:	
Hydronephrose:	falls ja, Grad I/II/III/IV.	
Farbkodierte Dopplersonographie (PRF 800): Gefäßmuster homogen/ vermindert/ fokal vermindert.		
Akzessorische Nierenarterien:		
pw-Doppler der Transplantatniere:		
A. interlobaris (Unterpole):	vmax =	cm/s, RI =
A. interlobaris (Mittelgeschoss):	vmax =	cm/s, RI =
A. interlobaris (Oberpole):	vmax =	cm/s, RI =
A. ren. (TX-Niere, Hilus prox.):	vmax =	cm/s.
A. ren. (TX-Niere, Hilus dist.):	vmax =	cm/s.
A. iliaca ext. (Anastomosenhöhe):	vmax =	cm/s.
V. renalis (TX-Niere, Hilus):	vmax =	cm/s.
Lymphozele:		
Harnblase: ml vor Miktion,	ml nach Miktion,	Katheter:
Sonstiges:	Fazit:	

Abbildung 16: Standardprotokoll der Nephrologie der TU München für die sonographische Beurteilung der Transplantatniere (Stock, 2015, S. 483)

2.3.2 Datenakquisition

Neben den Ultraschallmessungen wurden folgende Daten erfasst:

Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht zur Berechnung des Body Mass Index, Leichen- oder Lebendspende, Alter des Donors zum Zeitpunkt der Transplantation, Datum der Nierentransplantation und verstrichene Zeit nach Transplantation sowie daraus berechnetes Transplantatalter (Alter des Spenders plus verstrichene Zeit nach Transplantation), die zugrundeliegende nephrologische Grunderkrankung, welche zur Transplantation geführt hatte und die Indikation der aktuellen sonographischen Untersuchung.

Genannte Parameter wurden der Patientenakte bzw. den anamnestischen Angaben des Patienten entnommen. Konnte die Ursache für das Versagen der Eigennieren laut Patientenakte nicht eruiert werden, wurde als Diagnose „unbekannte Genese“ übernommen.

Der Body Mass Index wurde nach der Formel

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

berechnet.

2.3.3 Untersuchungsprotokoll

Für sämtliche Ultraschalluntersuchungen wurde das High-End-Ultraschallgerät Siemens Acuson S2000TM (Siemens, Erlangen, Deutschland) verwendet, für die Messungen der SWVs die darin integrierte Software „Virtual TouchTM tissue quantification“ (Produktversion VB21) (2.1). Letztere wurden alle vom selben Untersucher durchgeführt. Nach Aufklärung des Patienten und Erhebung der unter 2.3.2 genannten anamnestischen Daten wurde mit der ARFI-Untersuchung begonnen. Der Patient lag während der gesamten Messungen in Rückenlage rechts vom Untersucher. Die Harnblase wurde vor Beginn der Untersuchung entleert. Es wurden je acht Einzelmessungen im Cortex renalis des kranialen, mittleren und kaudalen Drittels der Transplantatniere mit dem Konvexschallkopf 4C1 (Abbildung 17) sowie je acht Einzelmessungen getrennt in Medulla und Cortex renalis des kranialen, mittleren und kaudalen Drittels der Transplantatniere mit dem Linearschallkopf 9L4 (Abbildung 18) vorgenommen, insgesamt also $3 \times 3 \times 8 = 72$ Messungen pro Patient. Zeigte das Gerät einen ungültigen Wert „XXXX“, so wurde diese Einzelmessung so lange wiederholt, bis ein gültiges Ergebnis erhoben war.

Die ROI wurde folgendermaßen platziert: bei Messung im Cortex renalis ohne Einschluss von Nierenkapsel, Markpyramiden oder sichtbaren Gefäßen. Bei Messung in der Medulla renalis entsprechend ohne Einschluss von Cortex renalis oder Pelvis renalis. Die Messlokalisierung wurde möglichst so gewählt, dass das Messfeld senkrecht zur Schalloberfläche stand (d.h. ROI-Winkel nahe 0°), die Eindringtiefe gering war und die Vorlaufstrecke wenige Grenzflächen beinhaltete, um eine eventuelle Abschwächung oder Ablenkung der Kurzpulse bzw. der Ultraschall-Detektionswellen zu vermindern.

Aufgrund der Atemverschieblichkeit des Organs variierte die jeweilige Messposition gering innerhalb der je acht Einzelmessungen. Zur Vermeidung zusätzlicher Kompression mit der Sonde auf das Nierentransplantat, legte der Untersucher seinen Unterarm am Patienten, bzw. der Liege ab und setzte den Schallkopf möglichst ohne Druckausübung auf.

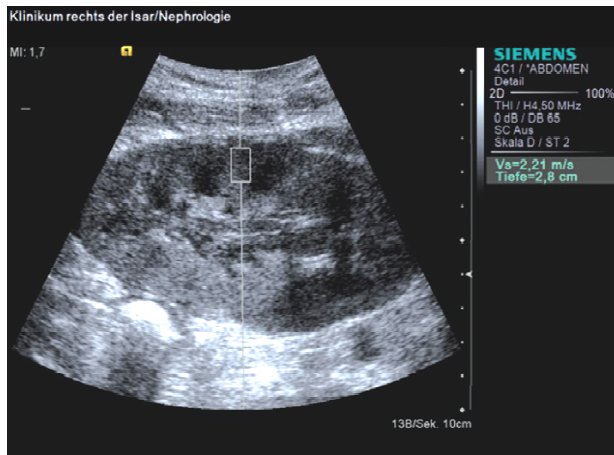


Abbildung 17: Messung von ARFI-Werten im Cortex renalis mit der Konvexsonde 4C1

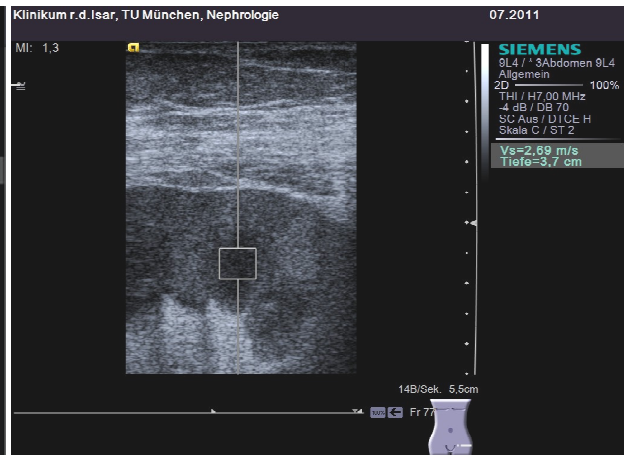


Abbildung 18: Messung von ARFI-Werten in der Medulla renalis mit der Linearsonde 9L4

2.3.4 Statistische Auswertung

Auch in dieser Ultraschallstudie wurden alle statistischen Auswertungen unter Verwendung der Programme „IBM SPSS Statistics 20 bzw. 22“ (Armonk, USA) und „Microsoft Office Excel 2007“ (Redmond, USA) durchgeführt. Dies wurde durch Univ.-Prof. Dr. Wagenpfeil und Dipl.-Stat. Dr. Schuster betreut.

Excel wurde für die Datenerfassung und -speicherung, die Berechnung der Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima zu Patienten-, Spender- und Transplantat-Charakteristika sowie der Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten der jeweils acht Einzelmessungen pro Messreihe verwendet. Zudem wurde aus den Variationskoeffizienten der einzelnen Messreihen der root-mean-square coefficient of variation (Glüer et al., 1995) als Maß für die durchschnittliche prozentuale Streuung der Messwiederholungen aller Patienten bestimmt. Dessen Berechnung erfolgte nach folgender Formel:

$$\text{RMS-CV (\%)} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{SD}{MW}\right)^2}{n}} \times 100$$

Mit RMS-CV = root-mean-square coefficient of variation, n = Anzahl der Patienten, SD = Standardabweichung, MW = Mittelwert.

Alle anderen statistischen Analysen erfolgten mit SPSS. Wenn nicht anders erwähnt, wurden für die Datenanalyse – wie für die ARFI-Methode allgemein üblich – jeweils die Mittelwerte der acht Messwiederholungen verwendet. Diese wurden jeweils zum einen separat für die einzelnen anatomischen Drittel der Transplantatniere betrachtet, zum anderen wurde der Mittelwert aus diesen gebildet, um so die Resultate über die gesamte Transplantatniere abzubilden. Die Auswertung durch Mittelwerte

(anstatt Mediane) wurde bewusst gewählt, um auch Extremwerte, wie sie in der klinischen Routine vorkommen, zu berücksichtigen.

Zur Quantifizierung des Zusammenhangs zweier Testgrößen, nämlich der ARFI-Messwerte von 4C1 vs. 9L4 bzw. von Cortex renalis vs. Medulla renalis, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet.

Zur Prüfung, ob zwischen zwei Mittelwerten ein signifikanter Unterschied bestand, diente der t-Test für abhängige Stichproben. Dieser wurde in der Gegenüberstellung der Schallköpfe bzw. der verschiedenen Nierenkompartimente sowohl zum Vergleich der ARFI-Mittelwerte als auch der Streuungen verwendet. Hierfür wurden die Mittelwerte der Standardabweichungen einzelner Messreihen aller Patienten berechnet.

Die Verteilung der Werte inklusive Ausreißern, systematischer Abweichungen sowie Abhängigkeiten der Varianz von der Größe der Messwerte unter Berücksichtigung von Verzerrung (durchschnittliche Differenz der Messwerte) und Streuung (Differenz der einzelnen Messwerte) der Daten wurden graphisch in Bland-Altman-Diagrammen verdeutlicht (Grouven et al., 2007). Dazu sind die Differenzen der Mittelwerte, welche im Rahmen der t-Tests bestimmt worden waren, durch die Berechnung der 95 %-Limits of agreement ergänzt worden. Diese wurden manuell nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Mittelwert der Differenz} \pm 1,96 \times \text{Standardabweichung}$$

95 % der Werte liegen innerhalb dieser Übereinstimmungsgrenzen.

(Aufgrund der großen Zahl an Diagrammen bei hoher Übereinstimmung wurden stellvertretend jeweils nur die Graphen zu Analysen über die gesamte Niere im Ergebnisteil abgebildet, die anderen finden sich im Anhang.)

Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt und deren Ergebnis als signifikant gewertet, wenn der p-Wert $\leq 0,5$ war.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Messungen am Modell „049 Elasticity QA Phantom“

3.1.1 Messwerte verschiedener Schallköpfe und deren Vergleich mit den Herstellerangaben

An zwei verschiedenen Fabrikaten des Modells „049 Elasticity QA Phantom“ haben wir unter Testung verschiedener Einflussfaktoren die SWV mit Linear- und Konvexschallkopf bestimmt. Die Erfolgsrate war in allen durchgeführten Studien hoch: in den Haltearm-Studien betrug sie etwa 99,1 % (Anzahl der Messversuche: 1080), bei der ROI-Inhalt-Studie 98,5 % (Anzahl der Messversuche: 406) und bei den Interobserver-Studien 95,9 % (Anzahl der Messversuche: 2502).

Unter Berücksichtigung aller Werte ohne ROI-Inhalt-Studie haben wir für Haltearm- bzw. Interobserver-Studien Mittelwert, Standardabweichung sowie Abweichung vom wahren Härtewert – getrennt nach Läsionen und Sonden – bestimmt (Tabelle 2 und Tabelle 3).

Tabelle 2: Messwerte der Haltearm-Studien im Vergleich der Sonden 4C1 und 9L4. Deskriptive Parameter und Ergebnisse aus dem t-Test für unabhängige Stichproben. Elastizitätsmodul = aus Herstellerangaben entnommen; Soll-SWV = aus Elastizitätsmodul berechnet nach Formel aus 2.2.3; Diff. = Differenz der Werte verschiedener Sonden; p-Wert gibt an, ob dieser Unterschied zwischen den beiden Sonden signifikant war; * = signifikantes Ergebnis.

Parameter	Insgesamt	Läsion I	Läsion II	Hintergrund	Läsion III	Läsion IV	
Elastizitätsmodul (kPa)	-	7,3	18,8	29,4	45,9	61,5	
Soll-SWV (m/s)	-	1,56	2,50	3,13	3,91	4,53	
Fallzahl							
n	4C1	56	12	12	8	12	
	9L4	51	11	11	7	11	
MW (m/s)	4C1	3,07 ± 0,86	1,90 ± 0,06	2,54 ± 0,15	2,98 ± 0,25	3,69 ± 0,11	4,19 ± 0,12
	9L4	3,04 ± 1,13	1,60 ± 0,07	2,28 ± 0,05	2,87 ± 0,07	3,71 ± 0,21	4,66 ± 0,08
	Diff.	+0,031 ± 0,195	+0,306 ± 0,026	+0,262 ± 0,045	+0,104 ± 0,090	-0,022 ± 0,069	-0,466 ± 0,043
	p-Wert	0,874	< 0,001*	< 0,001*	0,282	0,759	< 0,001*
SD (m/s)	4C1	0,020 ± 0,013	0,009 ± 0,003	0,011 ± 0,003	0,030 ± 0,019	0,029 ± 0,013	0,024 ± 0,004
	9L4	0,047 ± 0,095	0,007 ± 0,002	0,012 ± 0,006	0,030 ± 0,011	0,091 ± 0,142	0,089 ± 0,133
	Diff.	-0,027 ± 0,013	+0,002 ± 0,001	-0,000 ± 0,002	-0,000 ± 0,008	-0,062 ± 0,041	-0,064 ± 0,040
	p-Wert	0,051	0,088	0,869	0,970	0,146	0,139
Abs_D (m/s)	4C1	0,25 ± 0,14	0,34 ± 0,06	0,12 ± 0,09	0,22 ± 0,18	0,23 ± 0,11	0,33 ± 0,12
	9L4	0,17 ± 0,13	0,07 ± 0,04	0,22 ± 0,05	0,26 ± 0,07	0,20 ± 0,21	0,13 ± 0,08
	Diff.	+0,080 ± 0,026	+0,277 ± 0,021	-0,103 ± 0,030	-0,040 ± 0,069	+0,022 ± 0,069	+0,202 ± 0,043
	p-Wert	0,002*	< 0,001*	0,003*	0,577	0,759	< 0,001*

Tabelle 3: Messwerte der Interobserver-Studien mit Vergleich der Sonden 4C1 und 9L4. Parameter und Ergebnisse aus dem t-Test; Elastizitätsmodul = aus Herstellerangaben entnommen; Soll-SWV = aus Elastizitätsmodul berechnet nach Formel aus 2.2.3; Diff. = Differenz der Werte verschiedener Sonden; p-Wert gibt an, ob dieser Unterschied zwischen den beiden Sonden signifikant war; * = signifikantes Ergebnis.

Parameter	Insgesamt	Läsion I	Läsion II	Läsion III	Läsion IV	
Elastizitätsmodul (kPa)	-	12,0	18,0	47,0	74,0	
Soll-SWV (m/s)	-	2,00	2,45	3,96	4,97	
Fallzahl n						
	4C1	120	30	30	30	
	9L4	120	30	30	30	
MW (m/s)						
	4C1	2,52 ± 0,74	2,10 ± 0,07	2,49 ± 0,09	3,45 ± 0,28	2,04 ± 0,93
	9L4	3,17 ± 1,29	1,90 ± 0,03	2,29 ± 0,05	3,70 ± 0,13	4,81 ± 1,14
	Diff.	-0,656 ± 0,136	+0,204 ± 0,013	+0,198 ± 0,018	-0,257 ± 0,056	-2,770 ± 0,269
	p-Wert	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
SD (m/s)						
	4C1	0,181 ± 0,298	0,045 ± 0,026	0,054 ± 0,032	0,107 ± 0,138	0,517 ± 0,429
	9L4	0,226 ± 0,437	0,021 ± 0,012	0,023 ± 0,012	0,111 ± 0,158	0,747 ± 0,614
	Diff.	-0,045 ± 0,048	+0,024 ± 0,005	+0,031 ± 0,006	-0,004 ± 0,038	-0,230 ± 0,137
	p-Wert	0,352	< 0,001*	< 0,001*	0,905	0,098
Abs_D (m/s)						
	4C1	0,91 ± 1,28	0,11 ± 0,06	0,07 ± 0,05	0,51 ± 0,28	2,93 ± 0,93
	9L4	0,33 ± 0,49	0,10 ± 0,03	0,16 ± 0,05	0,25 ± 0,13	0,82 ± 0,80
	Diff.	+0,570 ± 0,125	+0,002 ± 0,011	-0,087 ± 0,013	+0,257 ± 0,056	+2,109 ± 0,224
	p-Wert	< 0,001*	0,847	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*

Zur graphischen Darstellung in Streudiagrammen (Abbildung 19, Abbildung 20, Abbildung 21) wurden Mess- gegen Sollwerte aufgetragen, die erste Winkelhalbierende als Referenzlinie eingezeichnet (unterbrochene Linie) sowie sondenspezifisch eine quadratische Anpassungslinie durch die Punkte gelegt (durchgängige Linie).

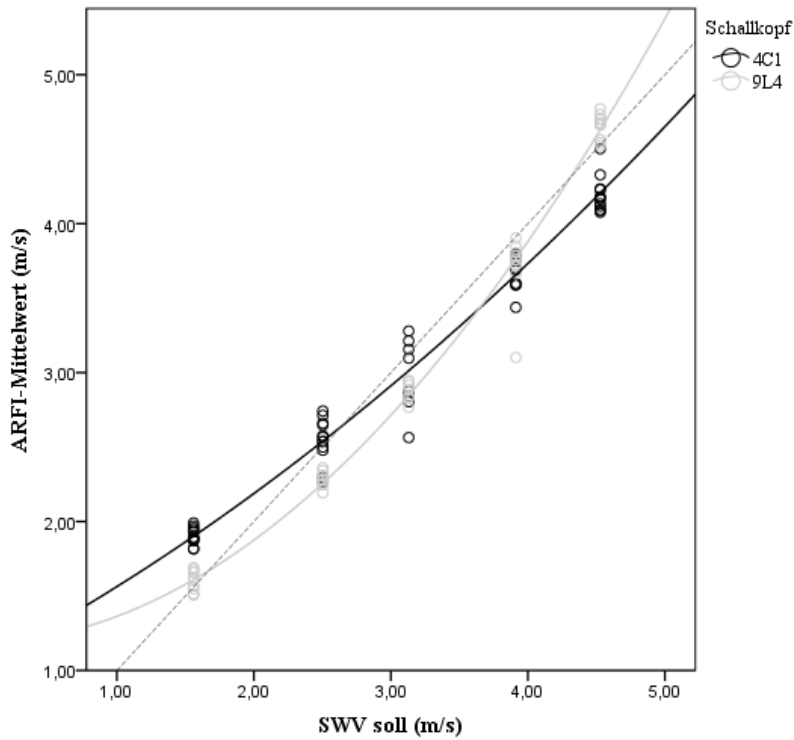


Abbildung 19: ARFI-Messwerte versus Sollwerte in den Haltearm-Studien. Die Punkthäufungen entsprechen den Messwerten der verschiedenen Läsionen: von links nach rechts: Kugelläsion I, II, Hintergrund, Kugelläsion III, IV. Unterbrochene Linie = Referenzlinie; durchgängige Linien = quadratische Anpassungslinien je Schallkopf.

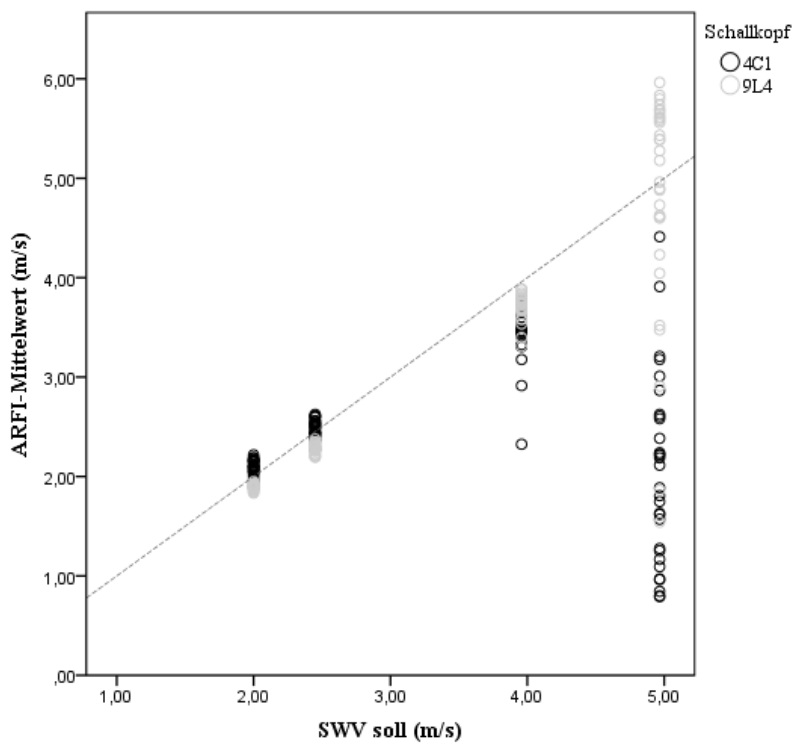


Abbildung 20: ARFI-Messwerte versus Sollwerte in den Interobserver-Studien Läsion I – IV. Die Punkthäufungen entsprechen den Messwerten der verschiedenen Läsionen: von links nach rechts: Kugelläsion I, II, III, IV. Unterbrochene Linie = Referenzlinie

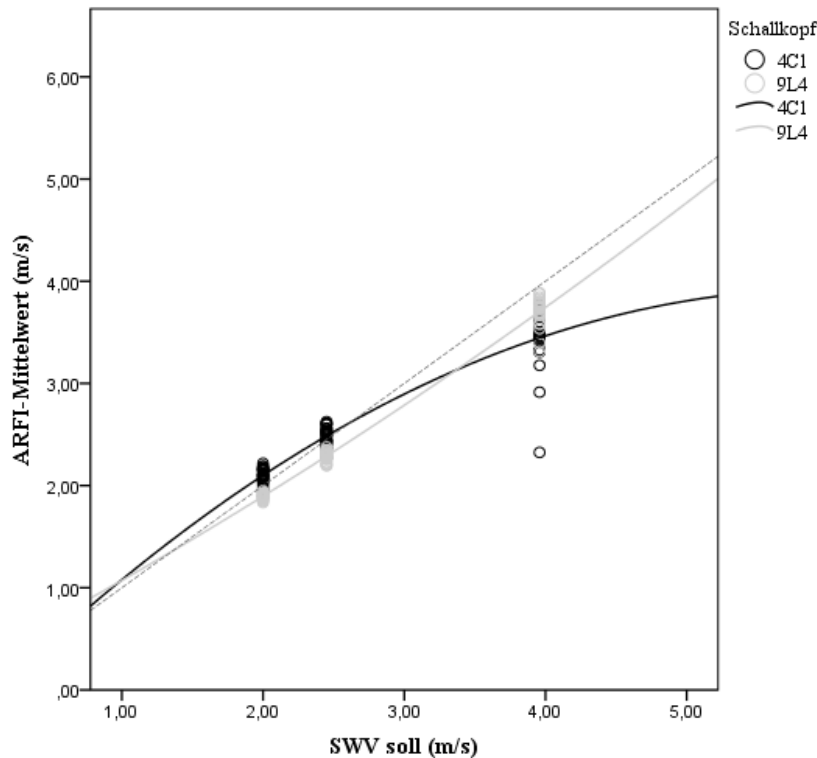


Abbildung 21: ARFI-Messwerte versus Sollwerte in den Interobserver-Studien unter Ausschluss von Läsion IV. Die Punktehäufungen entsprechen den Messwerten der verschiedenen Läsionen: von links nach rechts: Kugelläsion I, II, III. Unterbrochene Linie = Referenzlinie; durchgängige Linien = quadratische Anpassungslinien je Schallkopf.

Die Punkte häuften sich jeweils mehr oder weniger eng um die Referenzlinie. Auffallend war die bei Läsion IV des Fabrikats Nr. 2 (74,0 kPa) um ein Vielfaches höhere Streuung (Abbildung 20). Die Einzelwerte reichten von 0,59 m/s bis 7,96 m/s, innerhalb einzelner Messreihen wurden Variationskoeffizienten bis zu 91 % erreicht. Quantitativ ergab die Korrelationsanalyse der Messmittelwerte mit den Referenzwerten in den Haltearm-Studien einen Koeffizienten von 0,977 ($p < 0,001^*$), je Sonde einen Koeffizienten von jeweils 0,986 ($p < 0,001^*$). In den Interobserver-Studien wurde der Pearson Korrelationskoeffizient aufgrund der beobachteten großen Streuung bei Läsion IV unter Ausschluss dieser ermittelt: hier ergab sich insgesamt und auch je Schallkopf eine hohe Korrelation (insgesamt: $r = 0,968$; 4C1: $r = 0,956$; 9L4: $r = 0,995$ mit jeweils $p < 0,001^*$). Auch die Anpassungslinie wurde in einer separaten Graphik ohne Läsion IV eingefügt, um deren Verlauf nicht durch die hohe Streuung der Werte in dieser zu verfälschen (Abbildung 21).

Verfolgt man den Verlauf der Anpassungskurven, wird deutlich, dass die Messwerte nicht zu 100 % mit den Sollwerten übereinstimmten und die Winkelhalbierende jeweils geschnitten wird, d.h. die Sonden die wahren Härten teilweise über-, teilweise unterschätzten: der Konvexschallkopf überschätzte in den Haltearm-Studien tendenziell die Härte der weichen (I = 7,3 kPa, II = 18,8 kPa) und unterschätzte die der harten Läsionen (III = 45,9 kPa, IV = 61,5 kPa). Der Linearwandler hingegen maß im

Hintergrund, sowie in den Läsionen II und III tendenziell zu geringe, in der Läsion IV zu hohe Werte. In den Interobserver-Studien zeigte sich ein ähnliches Bild: In den Läsionen I (12,0 kPa) und II (18,0 kPa) ergaben die Messungen mit dem Schallkopf 4C1 im Mittel geringfügig zu hohe, die mit dem Schallkopf 9L4 zu niedrige Werte. In Läsion III (47,0 kPa) unterschätzten beide, in Läsion IV (74,0 kPa) besonders der Konvexschallkopf den wahren Wert, wohingegen die Linearsonde diese teilweise auch überschätzte. Es zeigte sich also ein nahezu spiegelbildliches Härtespezifisches Verhalten: gab die Sonde 4C1 zu hohe Werte an, so zeigte die 9L4-Sonde zu niedrige Werte.

Quantitativ wurde durch Berechnung der Mittelwerte der Differenzen von Mess- und Sollwert beurteilt, welche Sonde näher am Referenzwert lag und mittels t-Test für unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft (Tabelle 2 und Tabelle 3: Abs_D): In den Haltearm-Studien zeigte sich der Linearwandler über alle Messungen gemittelt sowie in den Läsionen I (7,3 kPa) und IV (61,5 kPa) mit einer signifikant geringeren Abweichung als die genauere Sonde. In Läsion II (18,8 kPa) hingegen war die Differenz beim Konvexwandler die signifikant kleinere, in Läsion III (45,9 kPa) und Hintergrund (29,4 kPa) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Betrachtet man die Messwerte der Interobserver-Studien, so fanden sich insgesamt sowie in den Läsionen III (47,0 kPa) und IV (74,0 kPa) für 9L4, in Läsion II (18,0 kPa) für 4C1 die geringeren Abweichungen vom Referenzwert, in Läsion I (12,0 kPa) gab es keinen signifikanten Unterschied.

Hinsichtlich der Streuung unterschieden sich die zwei Sonden in Läsion I und II der Interobserver-Studien signifikant, jeweils mit einer höheren mittleren Standardabweichung für die Messungen mit dem Linearschallkopf 9L4, in den anderen Läsionen sowie den Haltearm-Studien zeigte sich hingegen keine Signifikanz bei wechselndem Vorzeichen der Differenz.

Als weiteres lässt sich erkennen, dass sich die Anpassungslinien der beiden Schallköpfe nicht decken. In der statistischen Analyse war dieser Unterschied der Mittelwerte beider Schallköpfe häufig signifikant: in den Haltearm-Studien für die Kugelläsionen I, II (jeweils $4C1 > 9L4$) und IV ($4C1 < 9L4$), in den Interobserver-Studien sowohl insgesamt ($4C1 < 9L4$) als auch in den einzelnen Läsionen mit $4C1 > 9L4$ für die Werte der Kugeln I und II sowie $4C1 < 9L4$ in III und IV (Tabelle 2 und Tabelle 3).

3.1.2 Einfluss der Positionierung der „Region of interest“

3.1.2.1 Inhalt der „Region of interest“

Welchen Einfluss der Inhalt der ROI auf die Schallkopfwahl hat – insbesondere die Unterscheidung zwischen Strukturen einheitlicher versus uneinheitlicher Elastizitätseigenschaften – wurde in der ROI-Inhalt-Studie untersucht.

Die Mittelwerte der SWVs und deren Abweichung vom wahren Wert je Schallkopf, gemittelt über alle Läsionen, sind Tabelle 4 (Gruppe 1: insgesamt) zu entnehmen.

Die Korrelation zwischen ARFI- und Sollwert war auch in diesen Messreihen hoch ($r = 0,893$;

$p < 0,001^*$). Das Streudiagramm in Abbildung 22 veranschaulicht diesen Zusammenhang je Schallwandler. Die Punkte der Konvexsonde scheinen näher an der Referenzlinie (unterbrochene Linie) zu liegen, die der Linearsonde tendenziell zu tief. Der Verlauf der Anpassungskurven (durchgängige Linien), die durch die Punkte gelegt wurden, ähnelt dem der Haltearm- und Interobserver-Studien (Abbildung 19 und Abbildung 21).

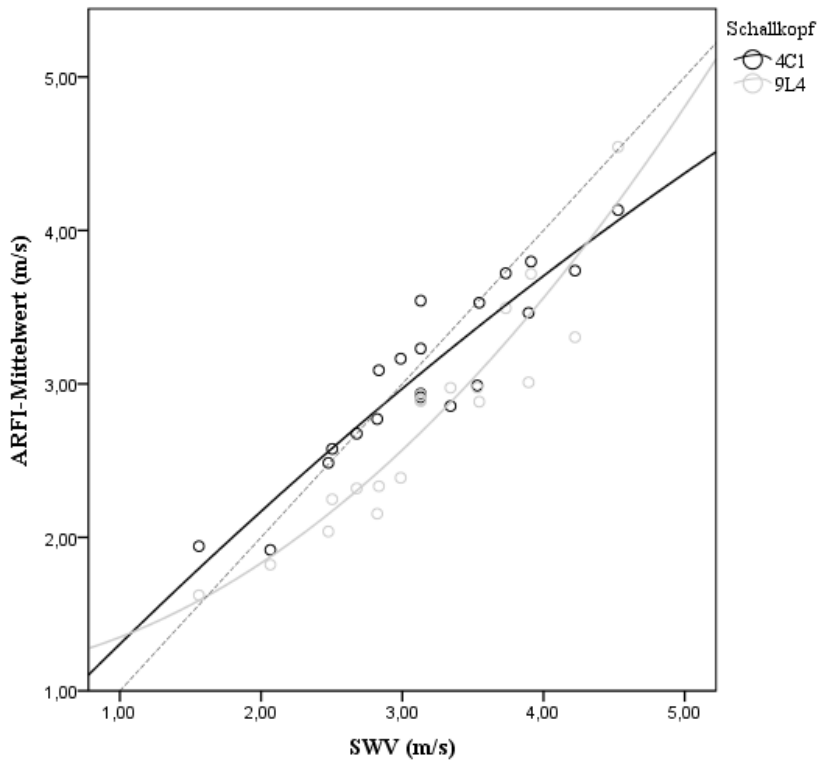


Abbildung 22: ARFI-Messwerte versus Sollwerte in den ROI-Inhalt-Studien. Unterbrochene Linie = Referenzlinie, durchgängige Linien = quadratische Anpassungslinien je Schallkopf.

Die lineare Regressionsanalyse zeigte, dass die Wahl des Schallkopfs innerhalb dieser Studie einen signifikanten Einfluss auf die Abweichung der Messwerte vom wahren Wert hatte (Regressionskoeffizient $B = +0,169$; $KI = (+0,027; +0,311)$; $p = 0,021^*$). Die weitere Analyse mittels t-Test für unabhängige Stichproben wurde unter Differenzierung folgender drei Gruppen durchgeführt: eine umfasste alle Messungen (Gruppe 1), eine schloss nur die Messreihen ein, in denen die ROI eine homogene Struktur erfasste, d.h. zu 100 % in einer Kugelläsion oder im Hintergrund platziert wurde (Gruppe 2) und eine dritte fasste all die Messreihen zusammen, in denen die ROI teilweise eine Kugelläsion, teilweise den Hintergrund beinhaltete (Gruppe 3).

Bezüglich der Mittelwerte zeigten sich bei 9L4 über alle Läsionen gemittelt nicht signifikant kleinere Werte als bei 4C1, hinsichtlich Streuung der Messungen zeigte sich kein statistischer Unterschied.

Die Abweichung der Messwerte vom wahren Wert war in Gruppe 1 und in Gruppe 3, in der die ROI zwei verschiedene Strukturen beinhaltete, beim Linearschallkopf signifikant größer als bei der

Konvexsonde. In Gruppe 2, in der die ROI nur eine Struktur enthielt, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Schallwandlern, allerdings traten hier tendenziell beim Konvexschallkopf die höheren Abweichungen auf (Tabelle 4).

Tabelle 4: Messwerte der ROI-Inhalt-Studie mit Vergleich der Sonden 4C1 und 9L4. Deskriptive Parameter und Ergebnisse aus dem t-Test. Gruppe 1 fasst alle erhobenen Messdaten der ROI-Inhalt-Studie zusammen, Gruppe 2 enthält die Messreihen, in denen die ROI zu 0 %, bzw. 100 %, Gruppe 3 die, in denen sie zu 25 %, 50 % und 75 % in der Kugelläsion platziert wurde. Der p-Wert gibt an, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Sonden bestand; * = signifikantes Ergebnis.

Bereich	Parameter	Sonde	MW \pm SD (m/s)	Differenz (m/s)	p-Wert	Fallzahl n
Gruppe 1 (insgesamt)	MW	4C1	3,07 \pm 0,59	+0,301 \pm 0,203	0,146	20
		9L4	2,77 \pm 0,69			20
	SD	4C1	0,032 \pm 0,020	-0,002 \pm 0,010	0,847	20
		9L4	0,033 \pm 0,039			20
	Abs_D	4C1	0,22 \pm 0,18	-0,169 \pm 0,070	0,021*	20
		9L4	0,39 \pm 0,25			20
Gruppe 2 (0,100 %)	MW	4C1	3,13 \pm 0,70	+0,166 \pm 0,397	0,682	8
		9L4	2,97 \pm 0,88			8
	SD	4C1	0,024 \pm 0,014	+0,006 \pm 0,007	0,381	8
		9L4	0,018 \pm 0,013			8
	Abs_D	4C1	0,24 \pm 0,14	+0,056 \pm 0,059	0,362	8
		9L4	0,18 \pm 0,09			8
Gruppe 3 (25, 50, 75 %)	MW	4C1	3,03 \pm 0,54	+0,392 \pm 0,219	0,087	12
		9L4	2,64 \pm 0,53			12
	SD	4C1	0,037 \pm 0,022	-0,007 \pm 0,149	0,636	12
		9L4	0,044 \pm 0,047			12
	Abs_D	4C1	0,22 \pm 0,21	-0,319 \pm 0,089	0,002*	12
		9L4	0,54 \pm 0,22			12

Darüber hinaus wurde getestet, ob die Abweichung der Messwerte vom Sollwert bzw. die Streuung der SWVs signifikant größer war, wenn die ROI Strukturen verschiedener Elastizitätseigenschaften beinhaltete. Dazu wurde der t-Test für unabhängige Stichproben unter oben genannter Datenaufteilung in die Gruppen 2 und 3 angewendet. Verglichen mit Messreihen, in denen die ROI in nur einer homogenen Struktur platziert wurde (Gruppe 2), ergab sich für beide Fragestellungen ein signifikantes Ergebnis mit höherer Differenz zum Sollwert und höherer Standardabweichung in Gruppe 3 (Tabelle 5).

Tabelle 5: Vergleich der ROI-Platzierung in Struktur(en) einheitlicher versus unterschiedlicher Elastizitätseigenschaften hinsichtlich Größe, Streuung und Validität der ARFI-Werte. Deskriptive Parameter und Ergebnisse des t-Tests. Gruppe 2 enthält die Messreihen, in denen die ROI zu 0 %, bzw. 100 %, Gruppe 3 die, in denen sie zu 25 %, 50 % und 75 % in der Kugelläsion platziert wurde. Der p-Wert gibt an, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Sonden bestand; * = signifikantes Ergebnis.

Gruppe	Parameter	MW ± SD (m/s)	Differenz (m/s)	p- Wert	Fall- zahl n
Gruppe 2 (0, 100 %)	MW	3,05 ± 0,77	+0,213 ± 0,211	0,317	16
Gruppe 3 (25, 50, 75 %)		2,84 ± 0,56			24
Gruppe 2 (0, 100 %)	SD	0,02 ± 0,01	-0,019 ± 0,009	0,010*	16
Gruppe 3 (25, 50, 75 %)		0,04 ± 0,04			24
Gruppe 2 (0, 100 %)	Abs_D	0,21 ± 0,12	-0,169 ± 0,062	0,050*	16
Gruppe 3 (25, 50, 75 %)		0,38 ± 0,27			24

3.1.2.2 Tiefe der „Region of interest“

Die absoluten Mittelwerte der Messreihen, in denen der Abstand der ROI zum Schallwandler systematisch verändert wurde, lagen für 4C1 in 1,0 cm; 3,0 cm; 5,0 cm und 7,0 cm Abstand bei 3,28 m/s; 3,21 m/s; 2,88 m/s und 2,84 m/s; für 9L4 in 1,0 cm; 3,0 cm und 4,0 cm Abstand bei 2,95 m/s; 2,94 m/s und 2,84 m/s; sie nahmen also mit zunehmendem Abstand tendenziell ab.

Der Einfluss der Messtiefe hinsichtlich Streuung und Validität der ARFI-Werte wurde mittels linearer Regressionsanalyse unter Einschluss aller Messwerte untersucht (Tabelle 7 und Tabelle 8).

Dabei zeigten sich bei Messungen des Linearschallkopfs folgende signifikante Zusammenhänge: je tiefer gemessen wurde, umso mehr nahm die Standardabweichung der ARFI-Werte innerhalb der Messreihe von zehn Einzelmessungen zu (in Haltearm- und Interobserver-Studien zu beobachten) und umso größer war die Abweichung der SWV vom wahren Wert (nur in den Interobserver-Studien signifikant). Für den Konvexschallkopf ergab sich jeweils kein signifikantes Ergebnis bei positivem Regressionskoeffizienten.

3.1.2.3 Winkel der „Region of interest“ zur Senkrechten

Um den Einfluss des Winkels, den die ROI mit der Senkrechten zur Körperoberfläche bildet, auf die Erhebung der SWVs mittels „Virtual Touch™ tissue quantification“ zu eruieren, wurde dieser (in Messreihen mit 4C1) mit 0°, 10° und 20° variiert. Alle Haltearm-Studien, die mit dem Konvexschallkopf durchgeführt worden waren (ausgenommen die ROI-Inhalt-Studie), wurden in die lineare Regressionsanalyse eingeschlossen.

Weder hinsichtlich des absoluten Werts, noch bezüglich der Differenz zum Sollwert oder der Standardabweichung wurde ein signifikanter Zusammenhang gefunden, bei Regressionskoeffizienten nahe null (Tabelle 7).

3.1.2.4 Beschaffenheit der Vorlaufstrecke zwischen Sonde und Messfeld

Zwischen Modell und Schallkopf wurde ein Stück Schweinemuskulatur gelegt, um zu prüfen, ob eine Veränderung der Vorlaufstrecke (Strecke zwischen Schallkopf und ROI) die ARFI-Messungen beeinflusst (genauer Versuchsaufbau: siehe 2.2.4).

Bei diesem Versuch häuften sich mit dem Linearschallkopf in den Interobserver-Studien bei Läsion IV Fehlmessungen. So kam es bei sieben Untersuchern zu vier bis maximal 40 ungültigen Einzelmessungen, bis die Messreihe von zehn gültigen Wiederholungen erhoben war. Das entsprach einer Erfolgsrate von 52,4 % (Anzahl der Messversuche: 191) für diese Messreihen. Zum Vergleich betrug die Anzahl der Fehlmessungen bei anderen Messmodalitäten und/oder Läsionen maximal zwei, was bei zwei Konstellationen vorkam.

Vergleicht man in der Interobserver-Studie die Mittelwerte der Messergebnisse mit Muskel (4C1: $2,36 \pm 0,72$ m/s; 9L4: $2,86 \pm 1,04$ m/s) mit denen ohne Muskel (4C1: $2,60 \pm 0,74$ m/s; 9L4: $3,33 \pm 1,39$ m/s), so fällt auf, dass erstere kleiner sind: dieser Unterschied ist beim Linearschallkopf signifikant (mittlere Differenz = $0,470 \pm 0,225$ m/s; $p = 0,040^*$), beim Konvexschallkopf lässt sich lediglich ein Trend erkennen ($0,244 \pm 0,143$ m/s; $p = 0,090$).

Der Zusammenhang zwischen dem Vorlegen eines Schweinemuskels und der Abweichung der dabei erhobenen SWVs vom wahren Wert war für den Linearschallkopf in den Haltearm-Studien signifikant: wurde durch das Fleisch hindurch gemessen, so wichen die Werte stärker vom Sollwert ab.

Zudem war die Streuung der ARFI-Werte dabei signifikant höher. Ein Einfluss der Vorlaufstrecke auf den Konvexwandler stellte sich weder bezüglich der Standardabweichung, noch der Differenz zum Sollwert dar (Tabelle 7). In der Interobserver-Studie konnten diese Ergebnisse aus den linearen Regressionsanalysen reproduziert werden (Tabelle 8).

3.1.3 Einfluss untersucherabhängiger Faktoren

3.1.3.1 Druck

Auch der Druck, mit dem der Schallkopf auf dem Messobjekt aufgesetzt wurde, ist als möglicher Einflussfaktor im Rahmen der Haltearm-Studien variiert worden (2.2.4.1). Die lineare Regression ergab weder in Bezug auf die Abweichung vom wahren Wert, noch auf die Standardabweichung ein signifikantes Ergebnis (Tabelle 7). Der Regressionskoeffizient lag über alle Analysen hinweg nahe null.

Selbiges zeigte sich in den Interobserver-Studien, in denen die Untersucher ebenfalls verschiedene Drücke applizierten.

Der aufgewendete Druck war dabei unter der Anweisung „viel Druck“, im Durchschnitt und maximal höher als unter der Anweisung „wenig Druck“ (Tabelle 6). Jedoch zeigte sich eine starke Überschneidung der Wertebereiche: was der eine Untersucher subjektiv als wenig Druck empfand, schätzte ein

anderer bereits als viel ein. Die Spannweite der aufgewandten Druckstärken war bei „viel Druck“ doppelt so groß wie bei „wenig Druck“.

Tabelle 6: Applizierte Drücke der zehn Untersucher in den Interobserver-Studien bei verschiedenen Mess-Modalitäten. Die erste Zeile gibt die jeweilige Mess-Modalität an, nach der die Sonde mit wenig bzw. viel Druck aufgesetzt wurde.

Parameter	Wenig Druck	Viel Druck
Mittelwert (g)	944	2180
Standardabweichung (g)	480	945
Minimum (g)	300	600
Maximum (g)	2400	4800
Spannweite (g)	2100	4200

Tabelle 7: Zusammenhang verschiedener Einflussfaktoren mit den ARFI-Werten in den Haltearm-Studien. Ergebnisse aus der linearen Regressionsanalyse. Unabhängige Variable = getesteter Einflussfaktor auf die abhängige Variable (in 2. Spalte), * = signifikantes Ergebnis; Fallzahl n = 56 für 4C1, n = 51 für 9L4.

unabhängige Variable	abhängige Variable	Sonde	Regressionskoeffizient B	95 %-KI von B	p-Wert
Tiefe	MW	4C1	-0,065	-0,377; +0,247	0,678
		9L4	-0,016	-0,719; +0,689	0,963
	Abs_D	4C1	+0,031	-0,019; +0,081	0,217
		9L4	+0,025	-0,053; +0,104	0,523
	SD	4C1	+0,001	-0,003; +0,006	0,566
		9L4	+0,077	+0,022; +0,132	0,007*
ROI-Winkel	MW	4C1	-0,001	-0,047; +0,044	0,948
	Abs_D	4C1	+0,001	-0,006; +0,008	0,784
	SD	4C1	-0,000	-0,001; +0,001	0,785
Schweinemuskel	Abs_D	4C1	+0,038	-0,068; +0,145	0,474
		9L4	+0,155	+0,066; +0,243	0,001*
	SD	4C1	+0,004	-0,006; +0,014	0,401
		9L4	+0,116	+0,050; +0,183	0,001*
Druck	Abs_D	4C1	+0,000	-0,000; +0,000	0,321
		9L4	-0,000	-0,000; +0,000	0,397
	SD	4C1	+0,000	-0,000; +0,000	0,697
		9L4	-0,000	-0,000; +0,000	0,414

Tabelle 8: Zusammenhang verschiedener Einflussfaktoren mit den ARFI-Werten in den Interobserver-Studien. Ergebnisse aus der linearen Regressionsanalyse. Unabhängige Variable = getesteter Einflussfaktor auf die abhängige Variable (in 2. Spalte), * = signifikantes Ergebnis; Fallzahl n = 120 je Sonde.

unabhängige Variable	abhängige Variable	Sonde	Regressionskoeffizient B	95%-KI für B	p-Wert
Tiefe	Abs_D	4C1	+0,369	-0,250; +0,988	0,240
		9L4	+0,509	+0,201; +0,817	0,001*
	SD	4C1	+0,081	-0,063; +0,225	0,267
		9L4	+0,595	+0,331; +0,860	< 0,001*
Schweinemuskel	Abs_D	4C1	+0,178	-0,313; +0,670	0,474
		9L4	+0,268	+0,086; +0,451	0,004*
	SD	4C1	+0,055	-0,059; +0,169	0,343
		9L4	+0,318	+0,160; +0,476	< 0,001*
Druck	Abs_D	4C1	+0,000	-0,000; +0,000	0,898
		9L4	-0,000	-0,000; +0,000	0,600
	SD	4C1	+0,000	-0,000; +0,000	0,419
		9L4	-0,000	-0,000; +0,000	0,365

3.1.3.2 Übereinstimmung verschiedener Untersucher

Die Übereinstimmung der zehn Untersucher der Interobserver-Studien lag, ausgedrückt als Intraclass Correlation Coefficient (ICC), bei 0,981 (KI: (0,968; 0,991); $p < 0,001^*$). Die mittlere Abweichung zwischen den Untersuchern betrug 0,097 m/s (KI: ($> 0,001$ m/s; 0,160 m/s)), d.h. wurde von zehn verschiedenen Untersuchern unter denselben Bedingungen der Wert der SWV bestimmt, so variierten deren Werte um maximal 0,16 m/s.

3.2 Ergebnisse der Messungen an nierentransplantierten Patienten

3.2.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 59 Patienten in die Auswertung aufgenommen. Wesentliche Charakteristika von Patienten, Spendern und Transplantaten sind Tabelle 9 zu entnehmen. Es nahmen 33 Männer und 26 Frauen teil. Bei deren Transplantaten handelte es sich in 14 Fällen um Lebend-, in 45 Fällen um Leichenspenden.

Tabelle 9: Charakteristika von Patienten, Spendern und Transplantaten.

Parameter	Mittelwert \pm Standardabweichung	Range
Patientenalter (Jahre)	54,8 \pm 14,3	16 – 74
Donoralter (Jahre)	52,3 \pm 16,2	1 – 77
Zeit nach Transplantation (Monate)	26,0 \pm 36,4	0,1 – 127,5
Transplantatalter (Jahre)	54,4 \pm 16,3	11 – 81
BMI (kg/m ²)	27,3 \pm 5,4	18,7 – 40,0

Die zugrunde liegende nephrologische Erkrankung sowie der Grund für die Untersuchung im Ultraschalllabor sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: Nephrologische Grunderkrankung und Untersuchungsindikation.

Nephrologische Grunderkrankung	Fallzahl	Untersuchungsindikation	Fallzahl
Alport-Syndrom	1	Infekt	13
Diabetische Nephropathie	8	Postoperativ	5
Glomerulonephritis	18	Sonographische Routinekontrolle	
Hinman-Syndrom	1	1. Woche nach Transplantation	9
Hypertensive Nephropathie	4	2. – 4. Woche nach Transplantation	9
Morbus Wegener	1	> 4 Wochen nach Transplantation	8
Morbus Wilson	1	Steroid-induzierte	
Nierentumor	2	Blutzuckerentgleisung	1
Polyzystische Nieren	10	Vor Nierenbiopsie	1
Refluxnephropathie	2	Nach Nierenbiopsie	1
Unbekannte Genese	11	Unklarer Kreatininanstieg	12

3.2.2 Vergleich der Schallköpfe 4C1 und 9L4 in verschiedenen anatomischen Abschnitten der Transplantatniere

Es wurden je acht Messungen im kranialen, mittleren und kaudalen Drittel der Transplantatniere mit den Schallköpfen 4C1 und 9L4 durchgeführt. Die ROI wurde hierzu bei Erhebungen mit dem Konvexschallkopf im Cortex renalis, bei solchen mit dem Linearwandler separat sowohl im Nierenkortex als auch im Nierenmark platziert. Die Ergebnisse – angegeben als Mittelwert der Messungen von je 59 Patienten – sind Tabelle 13 (S. 40) zu entnehmen. Die Einzelwerte, die je Patient erhoben wurden, reichten von 0,72 m/s bis 4,63 m/s bei der Konvexsonde, von 0,59 m/s bis 8,06 m/s bei der Linearsonde (0,59 m/s bis 8,06 m/s im Mark, 1,17 m/s bis 7,69 m/s in der Rinde). Die Streuung der ARFI-Werte innerhalb der je acht Einzelmessungen, ausgedrückt als root-mean-square coefficient of variation, lag bei 10 – 15 % und war in den Messreihen aller anatomischen Abschnitte von vergleichbarer Größe (Tabelle 11).

Tabelle 11: Prozentuale Streuung der je acht Einzelmessungen bei verschiedenen Lokalisationen und Schallköpfen, gemittelt über alle Patienten. Angegeben als root-mean-square coefficient of variation (= RMS-CV) mit 95 %-Konfidenzintervall (= 95 %-KI), jeweils in %.

Bereich	4C1 RMS-CV	95 %-KI	9L4 Mark RMS-CV	95 %-KI	9L4 Rinde RMS-CV	95 %-KI
Oberpol	14	> 0; 26	14	> 0; 24	11	> 0; 19
Mittelgeschoss	12	> 0; 20	13	> 0; 24	11	> 0; 19
Unterpole	13	> 0; 24	15	> 0; 28	10	> 0; 18
Gesamte Niere	13	> 0; 21	14	> 0; 23	11	> 0; 17

Im Folgenden werden stets die Werte der Konvexsonde 4C1 einmal mit denen der Linearsonde 9L4 im Mark und einmal mit denen der Linearsonde 9L4 in der Rinde – jeweils in den drei anatomischen Abschnitten, sowie über die gesamte Niere gemittelt – verglichen.

Um zu quantifizieren, ob und wie stark die Messwerte des einen mit denen des anderen Schallkopfs korrelierten, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson errechnet: mit Ausnahme der Messreihen 4C1 vs. 9L4 Mark im Oberpol ergab sich eine schwache bis mäßige signifikant positive Korrelation ($r = +0,264$ bis $+0,550$), welche tendenziell in den Paarungen 4C1 vs. 9L4 Rinde höher war als in den Paarungen 4C1 vs. 9L4 Mark und im mittleren Drittel der Transplantatniere tendenziell etwas höher als in Unter- oder Oberpol (Tabelle 12).

Tabelle 12: Korrelation der ARFI-Messwerte verschiedener Schallköpfe. r = Korrelationskoeffizient nach Pearson; * = signifikantes Ergebnis.

Bereich	Parameter 1	Parameter 2	r	p-Wert
Oberpol	4C1	9L4 Mark	0,129	0,329
	4C1	9L4 Rinde	0,340	0,008*
Mittelgeschoss	4C1	9L4 Mark	0,366	0,004*
	4C1	9L4 Rinde	0,541	< 0,001*
Unterpole	4C1	9L4 Mark	0,276	0,034*
	4C1	9L4 Rinde	0,479	< 0,001*
Gesamte Niere	4C1	9L4 Mark	0,322	0,013*
	4C1	9L4 Rinde	0,550	< 0,001*

Mittels t-Test für abhängige Stichproben konnte mit Ausnahme der Paarung 4C1 vs. 9L4 Mark im Oberpol in allen Konstellationen ein signifikanter Unterschied zwischen den Messwerten der verschiedenen Sonden nachgewiesen werden. Abhängig von der Lokalisation lagen die Werte der Konvexsonde dabei im Mittel 0,27 bis 0,37 m/s unter denen der Linearsonde (Tabelle 13). Das entspricht prozentual (bezogen auf den Mittelwert der jeweiligen Vergleichspartner) einem Unterschied von 8,8 – 12,1 %.

Tabelle 13: Vergleich der ARFI-Mittelwerte verschiedener Schallköpfe in den Patientenstudien. Ergebnisse aus t-Tests und Bland-Altman-Analysen. MW = Mittelwert (berechnet aus den ARFI-Mittelwerten entsprechender Messreihe aller 59 Patienten), SD = Standardabweichung, Differenz = aus den Mittelwerten der Wertepaare in der zweiten Spalte („Parameter“) berechnet (angegeben als MW ± SD), der p-Wert gibt an, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Paaren aus der zweiten Spalte besteht. * = signifikantes Ergebnis; Fallzahl n = 59.

Bereich	Parameter	MW ± SD (m/s)	Differenz (m/s)	95 %-Limits of agreement (m/s)	p-Wert
Oberpol	4C1	2,89 ± 0,63	-0,266 ± 1,191	-2,601; +2,070	0,092
	9L4 Mark	3,15 ± 1,10			
	4C1	2,89 ± 0,63	-0,321 ± 0,899	-2,083; +1,440	0,008*
	9L4 Rinde	3,21 ± 0,89			
Mittelgeschoss	4C1	2,98 ± 0,63	-0,304 ± 1,002	-2,267; +1,659	0,023*
	9L4 Mark	3,28 ± 1,04			
	4C1	2,98 ± 0,63	-0,296 ± 0,695	-1,659; +1,066	0,002*
	9L4 Rinde	3,28 ± 0,79			
Unterpole	4C1	2,86 ± 0,60	-0,369 ± 1,140	-2,603; +1,864	0,016*
	9L4 Mark	3,23 ± 1,15			
	4C1	2,86 ± 0,60	-0,313 ± 0,656	-1,600; +0,973	0,001*
	9L4 Rinde	3,18 ± 0,68			
Niere gesamt	4C1	2,91 ± 0,51	-0,313 ± 0,899	-2,076; +1,449	0,010*
	9L4 Mark	3,22 ± 0,51			
	4C1	2,91 ± 0,51	-0,310 ± 0,559	-1,406; +0,785	< 0,001*
	9L4 Rinde	3,22 ± 0,64			

Der bildlichen Verdeutlichung dieser Resultate dienten Bland-Altman-Diagramme. Exemplarisch sind hier zwei der insgesamt acht Schaubilder (4C1 vs. 9L4 Rinde bzw. 4C1 vs. 9L4 Mark in je vier Lokalisationen) abgedruckt (Abbildung 23 und Abbildung 24, die anderen Diagramme finden sich im Anhang: Abbildung 26-31). Diese ähnelten sich in den verschiedenen anatomischen Abschnitten sowie der gesamten Transplantatniere sehr.

Es wurden jeweils die Mittelwerte der Vergleichspartner ($(\text{MW } 4\text{C1} + \text{MW } 9\text{L4}) / 2$; auf der x-Achse) gegen deren Differenz ($\text{MW } 4\text{C1} - \text{MW } 9\text{L4}$; auf der y-Achse) aufgetragen. Der Mittelwert der Differenz ist jeweils als durchgezogene Linie eingezeichnet. Wie auch Tabelle 13 zu entnehmen, lag dieser durchweg bei ca. $-0,30$ m/s. Der Großteil der Mittelwerte der Vergleichspartner lag im Bereich von $2,00$ bis $4,00$ m/s, nur einzelne Ausreißer reichten an $5,00$ m/s heran. Stiegen die Werte auf über ca. $3,50 - 4,00$ m/s, so befanden sich die Punkte hauptsächlich unterhalb der Differenz-Mittelwert-Linie, d.h. bei hartem Gewebe war der Unterschied zwischen den verschiedenen Sonden dahingehend größer, dass der Schallkopf 4C1 kleinere Werte anzeigte als der Schallkopf 9L4.

Insgesamt kann man die Punkteverteilung annähernd durch eine Gerade mit negativer Steigung abbilden, d.h. tendenziell waren bei diesen Messreihen die ARFI-Werte der Konvexsonde in weichen Geweben größer, in harten Geweben hingegen kleiner als die der Linearsonde.

Die Limits of agreement sind als unterbrochene Linien parallel zur x-Achse eingezeichnet. Auffallend ist hier ein engeres 95 %-Konfidenzintervall bei Diagrammen mit dem Vergleichspartner Linearsonde in der Rinde als bei denen mit dem Vergleichspartner Linearsonde im Mark. Das heißt: wurde mit 9L4 im Mark gemessen, wichen die Werte im Mittel häufiger und stärker von denen der Konvexsonde ab als bei Messungen von 9L4 in der Rinde.

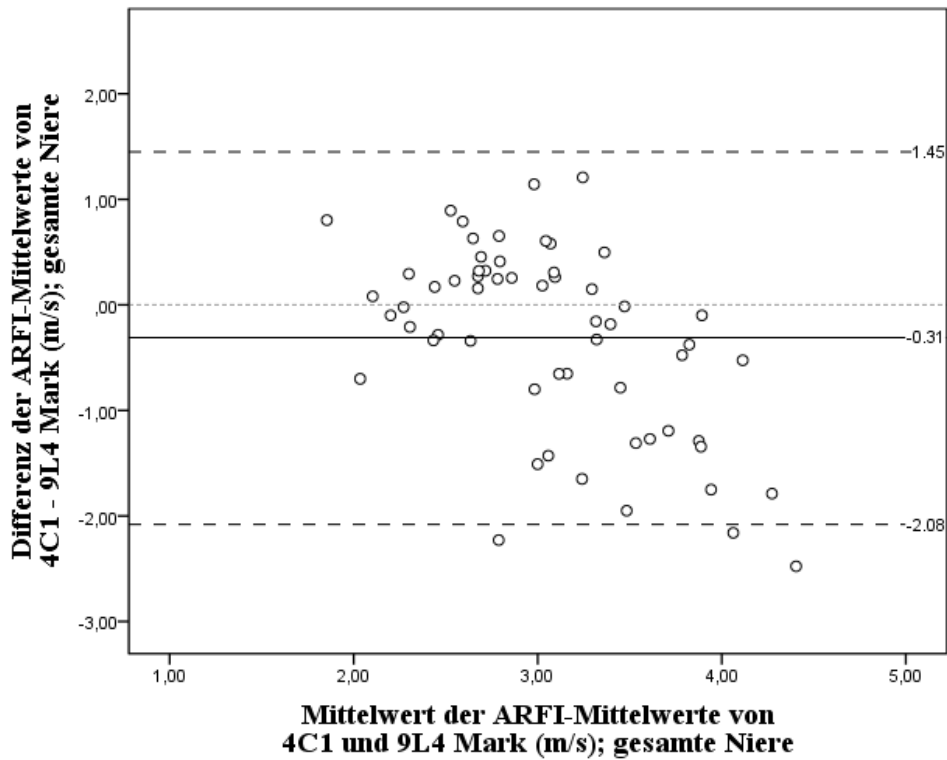


Abbildung 23: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ARFI-Werte von Konvexschallkopf 4C1 und Linearschallkopf 9L4 im Mark, gemittelt über die gesamte Niere.

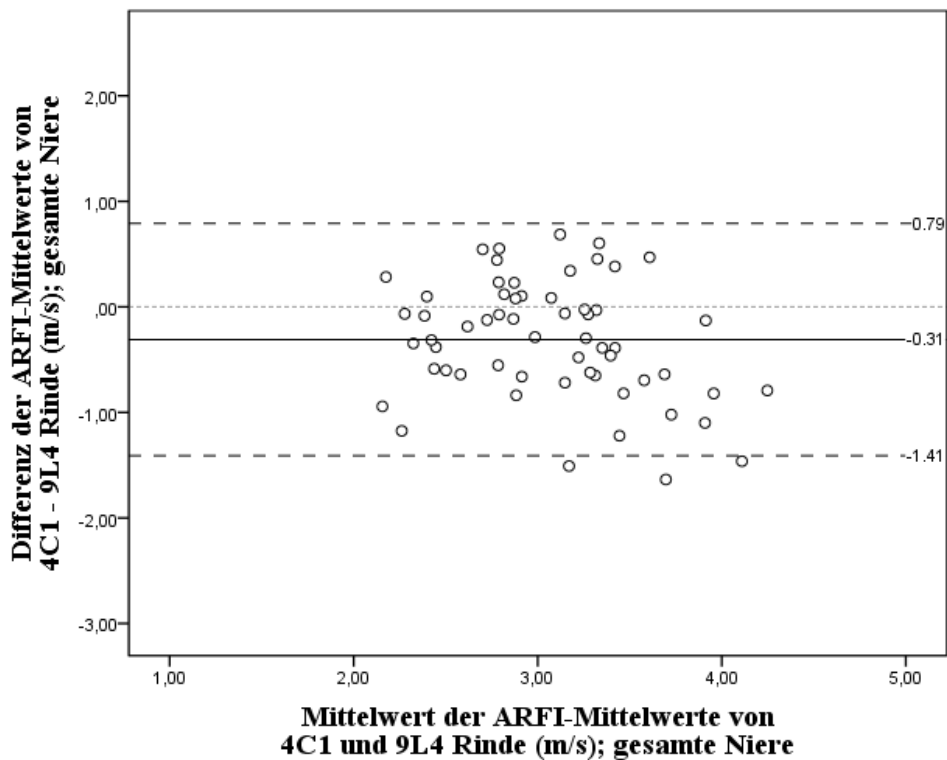


Abbildung 24: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ARFI-Werte von Konvexschallkopf 4C1 und Linearschallkopf 9L4 in der Rinde, gemittelt über die gesamte Niere.

Zur Beurteilung der Verschiedenheit der Sonden hinsichtlich der Streuung der ARFI-Werte innerhalb der einzelnen Messreihen wurde ein t-Test für abhängige Stichproben an den über das Patientenkollektiv gemittelten Standardabweichungen durchgeführt (Tabelle 14). Es ergab sich in den Paarungen 4C1 vs. 9L4 Mark im mittleren und kaudalen Drittel sowie über die gesamte Transplantatniere eine signifikant stärkere Streuung für Messungen der Linearsonde im Mark, im Oberpol zeigte sich ein knapp nicht signifikanter Unterschied, den man als Trend werten könnte. Im Vergleich der Streuung von ARFI-Werten mit 4C1 vs. 9L4 Rinde wurde in keiner der Lokalisationen eine signifikante Differenz festgestellt.

Tabelle 14: Vergleich der Schallköpfe hinsichtlich der Streuung der Messwerte in den Patienten-Studien. Ergebnisse der t-Tests für abhängige Stichproben bezüglich der Standardabweichung. MW = Mittelwert (berechnet aus den Standardabweichungen entsprechender Messreihe aller 59 Patienten), SD = Standardabweichung (aus der MW-Berechnung), Differenz = aus den Mittelwerten der Wertepaare in der zweiten Spalte („Parameter“) berechnet (angegeben als MW ± SD); der p-Wert gibt an, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Paaren aus der zweiten Spalte besteht; * = signifikantes Ergebnis; Fallzahl n = 59

Bereich	Parameter	MW ± SD (m/s)	Differenz (m/s)	p-Wert
Oberpol	4C1	0,34 ± 0,17	-0,053 ± 0,234	0,087
	9L4 Mark	0,39 ± 0,27		
	4C1	0,34 ± 0,17	-0,002 ± 0,240	0,949
	9L4 Rinde	0,34 ± 0,22		
Mittelgeschoss	4C1	0,30 ± 0,12	-0,090 ± 0,260	0,010*
	9L4 Mark	0,39 ± 0,27		
	4C1	0,30 ± 0,12	-0,022 ± 0,206	0,418
	9L4 Rinde	0,32 ± 0,19		
Unterpole	4C1	0,32 ± 0,13	-0,127 ± 0,311	0,003*
	9L4 Mark	0,45 ± 0,31		
	4C1	0,32 ± 0,13	+0,032 ± 0,170	0,159
	9L4 Rinde	0,29 ± 0,14		
Niere Gesamt	4C1	0,58 ± 0,18	-0,164 ± 0,382	0,002*
	9L4 Mark	0,74 ± 0,45		
	4C1	0,58 ± 0,18	-0,004 ± 0,237	0,903
	9L4 Rinde	0,58 ± 0,27		

3.2.3 Vergleich der Messungen mit Linearsonde in verschiedenen anatomischen Bereichen der Transplantatniere: Cortex renalis und Medulla renalis

Neben der Gegenüberstellung der Messergebnisse verschiedener Schallköpfe war auch ein Vergleich der Messungen in verschiedenen anatomischen Bereichen der Transplantatniere, durchgeführt mit derselben Sonde (9L4), von Interesse. Die Mittelwerte der SWVs je anatomischem Drittel bzw. über die gesamte Transplantatniere gemittelt sind in Tabelle 13 (S.40) aufgelistet, deren Streuung innerhalb der Messreihen in Tabelle 14 (S. 43).

Es bestand in allen Lokalisationen ein schwacher bis moderater, signifikant positiver Zusammenhang zwischen den ARFI-Mittelwerten in Rinde und Mark (Oberpol: $r = 0,434$; $p = 0,001^*$; Mittelgeschoss: $r = 0,274$; $p = 0,036^*$; Unterpol: $r = 0,458$; $p < 0,001^*$; Niere gesamt: $r = 0,534$; $p < 0,001^*$).

Betrachtet man die Differenz der Mittelwerte in Rinde und Mark, lässt sich erkennen, dass sich die Ungleichheit in vorliegender Stichprobe erst in zweiter bis dritter Dezimalstelle abzeichnete. Der t-Test für abhängige Stichproben ergab hier keine Signifikanz (Tabelle 15).

Tabelle 15: Vergleich der ARFI-Werte in Rinde und Mark. Ergebnisse aus t-Tests und Bland-Altman-Analysen. MW = Mittelwert (berechnet aus den ARFI-Mittelwerten entsprechender Messreihe aller 59 Patienten), SD = Standardabweichung, Differenz = aus den Mittelwerten der Wertepaare in der zweiten Spalte („Parameter“) berechnet (angegeben als $MW \pm SD$), der p-Wert gibt an, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Paaren aus der zweiten Spalte besteht. * = signifikantes Ergebnis; Fallzahl $n = 59$.

Bereich	Parameter	MW \pm SD (m/s)	Differenz (m/s)	95 %-Limits of agreement (m/s)	p-Wert
Oberpol	9L4 Rinde	3,21 \pm 0,89	+0,054 \pm 1,071	-2,044; +2,153	0,697
	9L4 Mark	3,15 \pm 1,10			
Mittelgeschoss	9L4 Rinde	3,28 \pm 0,79	-0,008 \pm 1,123	-2,208; +2,192	0,957
	9L4 Mark	3,28 \pm 1,04			
Unterpol	9L4 Rinde	3,18 \pm 0,68	-0,056 \pm 1,033	-2,081; +1,969	0,678
	9L4 Mark	3,23 \pm 1,15			
Niere gesamt	9L4 Rinde	3,22 \pm 0,64	-0,003 \pm 0,795	-1,562; +1,555	0,976
	9L4 Mark	3,22 \pm 0,92			

Die Ergebnisse der Bland-Altman-Analysen lassen sich ebenfalls Tabelle 15 entnehmen. Eines der vier dazugehörigen Diagramme, welche sich für die verschiedenen Lokalisationen stark ähnelten, ist hier abgebildet (Abbildung 25). Die anderen Schaubilder finden sich im Anhang (Abbildung 32-34). Die durchgezogene Linie zur Kennzeichnung der gemittelten Differenz deckt sich nahezu mit der Nulllinie. Die als unterbrochene Linien eingezeichneten limits of agreement sind in den drei anatomischen Abschnitten sehr ähnlich bei jeweils $\pm 2,00$ m/s, über die gesamte Niere gemittelt um je ca. 0,5 m/s enger um den Mittelwert. Auffällig ist, dass sich die Punkte im Bereich „Mittelwert $< 3,5$ m/s“ oberhalb der durchgezogenen Linie häufen, im Bereich „Mittelwert $> 3,5$ m/s“ hingegen unterhalb dieser.

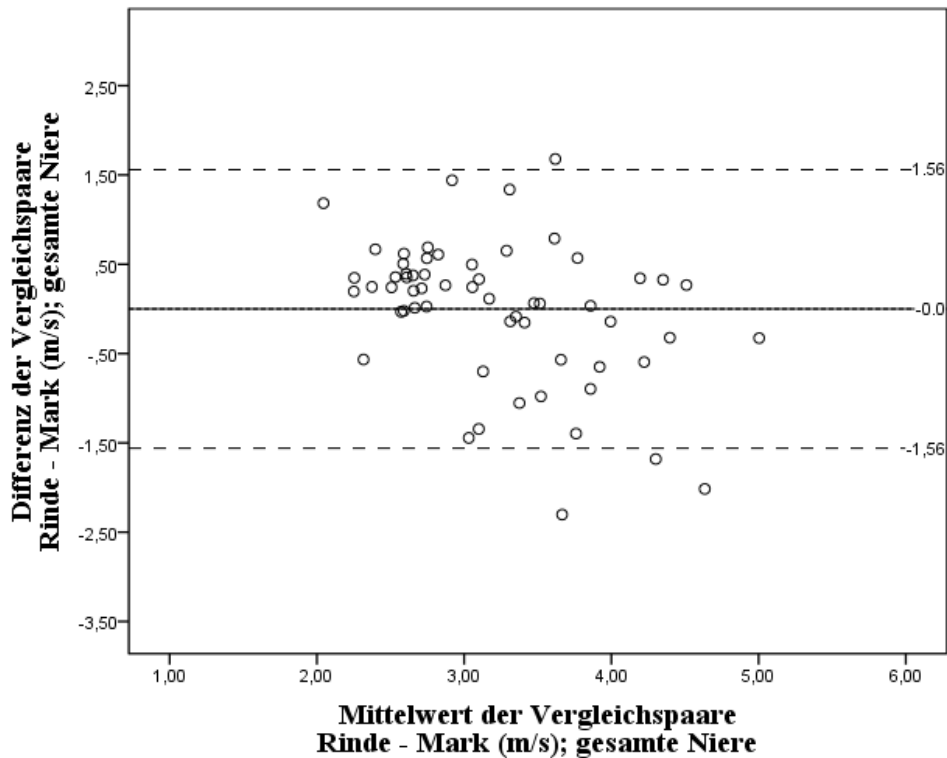


Abbildung 25: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ARFI-Werte von Cortex renalis und Medulla renalis, gemittelt über die gesamte Niere.

Zur Beurteilung der Streuung der ARFI-Werte in den einzelnen Messreihen je Kompartiment hinsichtlich Größe sowie Differenz zwischen Cortex renalis und Medulla renalis wurden die Mittelwerte der Standardabweichungen berechnet und der t-Test für abhängige Stichproben angewendet. Im mittleren Drittel, im kaudalen Drittel sowie über die gesamte Transplantatniere gemittelt zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied mit stärkerer Streuung im Mark der Transplantatniere (Tabelle 16).

Tabelle 16: Vergleich der Streuung der Messwerte in verschiedenen Kompartimenten. Ergebnisse der t-Tests für abhängige Stichproben hinsichtlich der Standardabweichung. MW = Mittelwert (berechnet aus den Standardabweichungen entsprechender Messreihe aller 59 Patienten), SD = Standardabweichung (aus der MW-Berechnung), Differenz = aus den Mittelwerten der Wertepaare in der zweiten Spalte („Parameter“) berechnet (angegeben als MW ± SD); der p-Wert gibt an, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Paaren aus der zweiten Spalte besteht; * = signifikantes Ergebnis; Fallzahl n = 59

Bereich	Parameter	MW ± SD (m/s)	Differenz (m/s)	p-Wert
Oberpol	9L4 Rinde	0,34 ± 0,22	-0,051 ± 0,301	0,197
	Mark	0,39 ± 0,27		
Mittelgeschoss	9L4 Rinde	0,32 ± 0,19	-0,068 ± 0,247	0,039*
	Mark	0,39 ± 0,27		
Unterpole	9L4 Rinde	0,29 ± 0,14	-0,159 ± 0,289	< 0,001*
	Mark	0,45 ± 0,31		
Niere gesamt	9L4 Rinde	0,58 ± 0,27	-0,160 ± 0,347	0,001*
	Mark	0,74 ± 0,45		

4 Diskussion

4.1 Validität und Genauigkeit der „Virtual Touch™ tissue quantification“ bei Anwendung verschiedener Schallköpfe

4.1.1 Valider Messbereich der „Virtual Touch™ tissue quantification“

Ziel der vorliegenden Arbeit war zunächst der Vergleich der Schallköpfe 4C1 vs. 9L4 bei Messungen der Scherwellen-Elastographie mittels ARFI-Technik. Dazu war als Erstes zu eruieren, innerhalb welchen Messbereichs diese valide Messungen erheben.

In den Studien am Modell war die Korrelation der Mess- mit den Sollwerten für Läsionshärten von 7,3 kPa bis einschließlich 61,5 kPa (\cong 1,56 m/s – 4,53 m/s) hoch (Haltearm-Studien je Sonde $r = 0,986$; $p < 0,001^*$; Interobserver-Studien unter Ausschluss von Läsion IV $r = 0,956$ für 4C1, $r = 0,995$ für 9L4; je $p < 0,001^*$). Dies zeigte sich auch an der Verteilung der Messpunkte relativ eng um die Referenzgerade (Abbildung 19 und Abbildung 21 in 3.1.1). Das heißt, die verschiedenen Läsionen waren grundsätzlich mit beiden Schallköpfen mess- und identifizierbar.

Eine Ausnahme stellte in unseren Messungen Läsion IV des Modells Nr. 2 ($E = 74,0$ kPa \cong 4,97 m/s) dar: hier streuten die Einzelwerte mit einer Spannbreite von insgesamt 0,59 m/s bis 7,96 m/s sehr stark; innerhalb einzelner Messreihen wurden Variationskoeffizienten bis zu 91 % erreicht. Die Identifikation der Läsionshärte anhand dieser Werte war also nicht möglich. Auch die Messbarkeit war deutlich eingeschränkt: insbesondere in den Messreihen mit Linearschallkopf und vorgelegtem Schweine-muskel wurden vergleichsweise viele ungültige Messungen erhoben (ausführlicher diskutiert in 4.2.4). Die Arbeitsgruppen um Karlas bzw. um Yamanaka, die ebenfalls ARFI-Messungen am „049 Elasticity QA Phantom“ mit dem Konvex- bzw. mit dem Konvex- und Linearschallkopf durchführten, berichteten von einer ähnlich hohen Korrelation von Mess- und Sollwerten (Karlas et al.: $r = 0,994$; $p = 0,001^*$; Yamanaka et al.: $r = 0,99$; $p = 0,011^*$ für 4C1 unter Ausschluss von Läsion IV; $r = 0,99$; $p < 0,001^*$ für 9L4 unter Einschluss von Läsion IV) (Yamanaka et al., 2012, Karlas et al., 2011).

Die Elastizitätseigenschaften des von Karlas et al. verwendeten Fabrikats entsprachen dabei denen unseres Modells Nr. 1 (7,3 kPa – 61,5 kPa). Passend dazu ergaben sich keinerlei Probleme bei der Messung der härtesten Läsion ($E = 61,5$ kPa \cong 4,53 m/s). Die Steifigkeit der Kugeln bei Yamanaka et al. reichte hingegen von 8 – 80 kPa. In Läsion IV ($E = 80 \pm 8$ kPa \cong 5,16 \pm 1,63 m/s) zeigte sich hier ähnlich wie in unserer Studie eine vielfach (zwei- bis sechsfach) stärkere Streuung als in anderen Härtebereichen.

Es ist zu beachten, dass laut Bedienungsanleitung des SIEMENS ACUSON S2000 (Produktversion 3.0, 3.1), eine ausreichende Genauigkeit des VTTQ-Modus, angegeben als ± 20 % der gemessenen SWV, nur für einen Wertebereich von 0,5 – 4,4 m/s gegeben ist (Siemens Medical Solutions USA, 2012b, S. 30 in Appendix A). Schallkopfspezifische Angaben werden nicht gemacht. Die starke

Streuung in der Läsion der Härte 74,0 kPa (\cong 4,97 m/s) lässt sich damit als technische Limitation erklären. Diese liegt begründet in der durch das Ultraschallgerät möglichen Bildwiederholungsfrequenz und der Schallkopfempfindlichkeit.

Hinzu kommt eine stärkere Abschwächung der Scherwellen in hartem verglichen mit der in weichem Gewebe: die Strecke, innerhalb der sie detektiert werden können, ist vermindert: die Validität der Geschwindigkeitsschätzung sinkt.

In Läsion IV des Modells Nr. 1 mit der Härte 61,5 kPa (\cong 4,53 m/s), die genau genommen auch schon außerhalb des Genauigkeitsbereichs liegt, sind weder in vorliegender Arbeit, noch bei Karlas et al. Schwierigkeiten hinsichtlich der Messbarkeit festgestellt worden (Karlas et al., 2011).

Bei Kugel III des Modells Nr. 2 (47,0 kPa \cong 3,96 m/s) hingegen waren in Abbildung 20 (S. 29) zwei Ausreißer nach unten auffallend: Einer war womöglich durch das Vorliegen eines Schweinemuskels bedingt (SWV = $2,32 \pm 0,76$ m/s \cong CV = 39 %), wodurch die Streuung sowie die Abweichung vom wahren Wert insgesamt zunahm (3.1.2.4). Der andere (SWV = $2,91 \pm 0,22$ \cong CV = 8 %) bildet das Ergebnis einer Messreihe ohne Schweinefleisch unter Aufwendung von wenig Druck ab. Grund für dessen Zustandekommen ist unklar.

Unsere Messungen in verschiedenen Läsionen bekannter Härte konnten also zeigen, dass die SWV-Bestimmung mittels ARFI unter Verwendung sowohl von Linear- als auch Konvexsonde grundsätzlich eine valide Methode ist. Allerdings ist deren Zuverlässigkeit nach unseren Erfahrungen auf einen Härtebereich von 1,56 m/s – 4,53 m/s (\cong 7,3 kPa – 61,5 kPa) bzw. unter Hinzunahme der VTTQ-Herstellerangaben (Siemens) von 0,5 m/s – 4,5 m/s beschränkt.

In der klinischen Praxis bedeutet dies, dass bei Messergebnissen außerhalb dieses Wertebereichs Vorsicht in der Interpretation geboten ist. In gesundem und fibrotischem Gewebe der Niere oder Leber liegen zumindest die Mittelwerte bzw. Mediane der SWVs nach Literaturangaben zwar größtenteils innerhalb diesen Bereichs, können aber – v.a. bei Betrachtung der Einzelwerte – durchaus darüber hinausreichen (Stock et al., 2010, Syversveen et al., 2011, Sporea et al., 2012, Vermehren et al., 2012); so auch in unserer Patientenstudie (3.2.2). Insbesondere bei Verkalkungen oder malignen Geweben sind höhere Werte zu erwarten.

Eine Schwierigkeit bieten SWVs, welche fälschlicherweise im genannten Bereich liegen, vom wahren Wert aber deutlich abweichen. Teilweise lassen sich diese durch wiederholte Einzelmessungen entlarven, weil dann eine starke Streuung auffällt. Die mehrfache Messung desselben Zielobjekts mit Berechnung des Mittelwerts ist daher dringendst zu empfehlen. Da sich in den Messreihen vorliegender Arbeit am Modell gezeigt hat, dass manchmal die Streuung trotz großer Abweichung vom Sollwert gering sein kann und einem somit selbst durch Messwiederholungen „Falschmessungen“ entgehen, ist auf technische Verbesserungen von Seiten des Herstellers zu hoffen.

4.1.2 Härteabhängige Unterschiede der ARFI-Werte verschiedener Schallköpfe und deren Richtigkeit

Die mit dem Konvexwandler erhobenen Messwerte unterschieden sich mit Ausnahme von Läsion III (45,9 kPa \pm 3,91 m/s) und Hintergrund (29,4 kPa \pm 3,13 m/s) der Haltearmstudien signifikant von denen der Linearsonde. 4C1 maß in Läsionen I und II (7,3 kPa und 18,8 kPa bzw. 12,0 kPa und 18,0 kPa \pm 1,56 m/s und 2,50 m/s bzw. 2,00 m/s und 2,45 m/s) jeweils höhere ARFI-Werte als 9L4, in Läsionen III und IV (45,9 kPa und 61,5 kPa bzw. 47,0 kPa und 74,0 kPa \pm 3,91 m/s und 4,53 m/s bzw. 3,96 m/s und 4,97 m/s) hingegen geringere (3.1.1). Die Richtung des Unterschieds variierte also in Abhängigkeit von der Härte des Messobjekts. Offenbar sind die beiden Schallköpfe unterschiedlich kalibriert.

Zunehmend wurde der Unterschied zwischen den Sonden auch in anderen Arbeiten bestätigt:

Bei der japanischen Forschungsgruppe um Yamanaka, welche das gleiche Modell verwendete, maß der Konvexschallkopf im Vergleich zur Linearsonde deutlich höhere Werte in den weicheren Läsionen (1,62 \pm 0,03 m/s vs. 1,34 \pm 0,01 m/s bei 8 kPa \pm 1,63 m/s; 2,77 \pm 0,03 m/s vs. 2,39 \pm 0,01 m/s bei 14 kPa \pm 2,16 m/s; 4,38 \pm 0,17 m/s vs. 3,59 \pm 0,02 m/s bei 45 kPa \pm 3,87 m/s), deutlich niedrigere Werte dagegen in der härtesten Läsion (4,37 \pm 0,29 m/s vs. 5,15 \pm 0,05 m/s bei 80 kPa \pm 5,16 m/s). Auf Signifikanz wurden diese Unterschiede nicht geprüft (Yamanaka et al., 2012). Tendenziell stimmen deren Ergebnisse also mit denen vorliegender Arbeit überein.

Läsion III liegt möglicherweise in dem Härtebereich, in welchem Konvexwandler und Linearsonde annähernd gleiche Werte messen: bei Yamanaka et al. (Läsion III = 45 \pm 5 kPa) maß 4C1 größere Werte als 9L4 (bei fraglicher Signifikanz), in unseren Haltearm-Studien (Läsion III = 45,9 kPa; Hintergrund = 29,4 kPa) zeigte sich kein statistischer Unterschied, in den Interobserver-Studien (Läsion III = 47,0 kPa) waren die Werte von 4C1 signifikant kleiner als die von 9L4. In einer anderen Studie am „049 Elasticity QA Phantom“, in der Messungen nur im Hintergrund des Modells (Härte 33 kPa \pm 3,32 m/s) durchgeführt wurden, waren die Werte des Konvexschallkopfes jeweils signifikant größer als die des Linearschallkopfs (2,98 – 3,25 m/s vs. 2,18 – 2,58 m/s) (Chang et al., 2013): passend zu obiger Arbeit von Yamanaka et al.

Potthoff et al. verwendeten Konvex- und Linearsonde für SWV-Messungen an der Leber. Interessanterweise bestand zwischen den Werten der beiden Schallwandler bei Patienten ohne signifikante Fibrose kein statistischer Unterschied (1,16 \pm 0,28 m/s vs. 1,16 \pm 0,20 m/s; $p > 0,05$), bei Patienten mit signifikanter Fibrose oder Zirrhose hingegen waren die Werte des Konvexwandlers signifikant kleiner als die des Linearwandlers (1,53 \pm 0,40 m/s vs. 2,02 \pm 0,93 m/s; $p < 0,001^*$ bzw. 2,39 \pm 0,50 m/s vs. 2,63 \pm 0,55 m/s; $p < 0,001^*$) (Potthoff et al., 2013). Die Tendenz „Werte von 9L4 $>$ 4C1 bei härteren Läsionen“ stimmt mit unserer Modell-Studie überein, allerdings nicht die Höhe der Werte. Eine direkte Übertragbarkeit unserer Ergebnisse vom Phantom auf Organe, wo anatomische und

patientenabhängige Faktoren Einfluss nehmen können, ist demnach (zumindest bezüglich des genauen Betrags) nicht möglich.

Zusammenfassend haben Linear- und Konvexsonde an derselben Lokalisation verschiedene Messwerte geliefert, wobei die Richtung der Abweichung härteabhängig war. Die Dokumentation des verwendeten Schallwandlers ist deshalb für die Interpretation von Messergebnissen und für Verlaufsmessungen von größter Wichtigkeit. Die bisher erlangten Erkenntnisse z.B. zu cut-off-Werten verschiedener Fibrosestadien in der Leber, die mit Konvexschallkopf erlangt wurden, können nicht einfach auf Messungen mit dem Linearschallkopf übertragen werden.

Ideal wäre eine Änderung der Kalibrierung der Sonden von Seiten des Herstellers. Ob dies aber technisch möglich ist, ist fraglich. Ansonsten muss sozusagen doppelte Forschungsarbeit und entsprechende Sorgfalt in der Anwendung geleistet werden.

Welche Sonde dabei näher am wahren Wert war, also das gemessen hat, was sie messen sollte, wurde durch den Vergleich der erhobenen SWVs mit den vom Hersteller angegebenen Referenzwerten evaluiert.

Der Linearwandler zeigte sich in den Läsionen der Härte 7,3 kPa, 47,0 kPa, 61,5 kPa, 74,0 kPa sowie über alle Messwerte gemittelt als der signifikant validere Schallkopf, der Konvexschallkopf bei Messungen der Härte 18,0 kPa und 18,8 kPa. Kein signifikanter Unterschied der Schallwandler war bei 12,0 kPa, 29,4 kPa und 45,9 kPa festzustellen (3.1.1). Grob lässt sich also zusammenfassen: die Stärke des Konvexschallkopfs lag im mittleren Härtebereich von ca. 18 kPa (\cong 2,50 m/s), die des Linearschallkopfs eher in den Randbereichen bei Härten von 7,3 kPa bzw. 47 kPa und höher (\cong 1,56 m/s bzw. \geq 3,96 m/s).

Bei der schon erwähnten Veröffentlichung der Arbeitsgruppe um Yamanaka wird anhand von Graphen diskutiert, dass 9L4 in allen Läsionen die genauere Sonde war, 4C1 hingegen die Läsion von 80 kPa unter-, alle geringeren Härten leicht überschätzte, mit Ausnahme der Läsion 8 ± 3 kPa, deren Messwerte auf der Referenzgeraden lagen. Auf Signifikanz wurde der Unterschied der Sonden hinsichtlich der Differenz von Mess- und Sollwert nicht geprüft (Yamanaka et al., 2012).

Die Abweichungen zu den Ergebnissen vorliegender Studie lassen sich nur bedingt durch die Verwendung eines anderen Fabrikats mit entsprechend leicht abweichenden Härten erklären. Die Grundaussage deckt sich jedoch: die Linearsonde war über einen größeren Bereich die validere. Möglicher Grund dafür ist dessen geringere Elevation (Schallkopfdicke): je größer diese ist, umso größer auch das Volumen, aus dem Information „gesammelt“ und auf eine Ebene projiziert wird, umso stärker streuen die Werte und umso weiter liegen diese entsprechend vom Referenzwert entfernt.

Falls die im Folgenden diskutierten Faktoren eine Verwendung des Linearschallkopfs erlauben, so ist diesem demnach der Vorzug zu geben.

4.1.3 ARFI-Werte an der Transplantatniere: Unterschiede verschiedener Sonden

In der Patientenstudie lagen die Werte je nach Messlokalisierung und Schallkopf im Mittel aller Patienten bei 2,86 – 3,28 m/s (Tabelle 13 auf S. 40). Dies entspricht der Größenordnung anderer Arbeiten zu ARFI-Messungen an der Transplantatniere (Syversveen et al., 2011, Stock et al., 2010, Stock et al., 2011).

Die Einzelwerte reichten dabei von 0,72 – 4,63 m/s für den Konvex- und von 0,59 – 8,06 m/s für den Linearwandler (3.2.2).

Die große Diskrepanz zwischen Konvex- und Linearsonde hinsichtlich der Maxima bei Messungen im selben Kollektiv wird auch in den Bland-Altman-Diagrammen (Abbildung 23 und Abbildung 24 auf S. 42) deutlich: hier fallen die Punkte für Mittelwerte über ca. 3,50 – 4,00 m/s deutlich unter die Null- bzw. Differenz-Mittelwert-Linie, d.h. der Unterschied der Schallwandler wurde dahingehend größer, dass die Werte der Konvexsonde (Minuend) kleiner waren als die des Linearwandlers (Subtrahend). Blickt man auf die Ergebnisse der Modell-Studien, so ließe sich der Rückschluss ziehen, dass auch am Patienten der Konvexschallkopf hartes Gewebe tendenziell unter-, der Linearschallkopf hingegen im Mittel relativ gut einschätzte. Aussagen über die Richtigkeit der Messwerte bleiben in der Patientenstudie bei fehlender Referenz Spekulation. Da mit verschiedenen Sonden nicht exakt an denselben Lokalisationen gemessen werden konnte (Atemverschieblichkeit des Organs, Schallkopfwechsel), könnte die Differenz auch durch die Erfassung unterschiedlich harten Gewebes mit bedingt gewesen sein.

Da für die Interpretation der Daten in der Regel der Durchschnitt mehrerer Messungen verwendet wird, sind Einzelwerte in anderen Veröffentlichungen nicht aufgeführt. Ein häufig angegebener Parameter zur Evaluation der Werteverteilung ist die Standardabweichung bzw. der Variationskoeffizient (CV). Dieser betrug innerhalb der Messreihe eines Patienten je nach anatomischem Drittel der Transplantatniere in vorliegender Studie im Mittel zwischen 10 und 15 % (3.2.2). Dies liegt im Rahmen der vom Hersteller angegebenen Genauigkeit von ± 20 % (für Werte von 0,5 – 4,4 m/s) (Siemens Medical Solutions USA, 2012b, S. 30 in Appendix A). Betrachtet man die Obergrenzen der Konfidenzintervalle (17 – 28 %; Tabelle 11 auf S. 39), wird allerdings deutlich, dass der Variationskoeffizient teilweise darüber hinaus geht (maximal lag er in einer der Messreihen bei 38 %).

In anderen Veröffentlichungen zur ARFI-Messung an Transplantatnieren betrug er in den einzelnen Messreihen 7 – 43 % (Syversveen et al., 2011) bzw. im Mittel 8,64 – 15,07 % (He et al., 2014) – vergleichbar also mit den Ergebnissen vorliegender Arbeit. Goertz et al. beschrieben bei ihrer Untersuchung der Durchführbarkeit von Elastographie-Messungen mittels ARFI an verschiedenen abdominalen Organen und der Schilddrüse, dass im Vergleich die intraindividuelle Streuung in der Niere am höchsten (je Patientenkollektiv im Mittel 30 – 37 %), in der Leber hingegen am geringsten

war (9 – 16 %) (Goertz et al., 2011). In den Interobserver-Studien am Phantom betrug der CV über alle Messungen gemittelt je Sonde ca. 7 % (Tabelle 3 auf S. 28).

Mögliche Erklärungen für die starke Streuung in der Niere sind deren komplexe Anatomie mit verschiedenen Kompartimenten, deren anisotrope Mikrostruktur und Inhomogenität (genauer unter 4.2.1). Die geringere Streuung in der Leber, deren vergleichsweise homogene Struktur durch Gefäße und Gallengänge unterbrochen wird und die noch geringere im sehr homogenen CIRS-Modell stünden in Einklang mit dieser These. Eine histologische Untersuchung der Transplantatniere mittels Biopsie wurde in vorliegender Studie nicht vorgenommen. Durch die Zusammensetzung des Patientenkollektivs - insbesondere einen variablen Zeitraum seit Transplantation (drei Tage bis über zehn Jahre), das unterschiedliche Transplantatalter (elf bis knapp 82 Jahre) und unterschiedlichste Grunderkrankungen - kann aber von verschiedensten Zuständen der Transplantatnieren ausgegangen werden (3.2.1). Die große Bandbreite der Werte spiegelt dies womöglich wider. Auf andere Faktoren, die möglicherweise Einfluss auf die Messwerte nahmen und in den Modellstudien untersucht wurden, wird an anderer Stelle dieser Arbeit eingegangen.

Aufgrund der beträchtlichen Wertestreuung in manchen Messreihen wäre die Empfehlung eines Algorithmus zum Ausschluss nichtreliabler Messungen denkbar, wie er z.B. bei der Elastographie mittels FibroScan[®] an der Leber durchgeführt wird: Ein Ergebnis gilt hier nur dann als zuverlässig, wenn mindestens zehn gültige Messungen erhoben wurden und die Erfolgsrate größer 60 % sowie die Interquartilsrange kleiner 30 % ist (Sirli et al., 2013, Sporea et al., 2013b). In manchen Veröffentlichungen zur ARFI-Elastographie an der Leber wurde dies ebenfalls vorgeschlagen, um so die Genauigkeit der Ergebnisse zu steigern (Bota et al., 2013, Goertz et al., 2013). Für dessen klinische Umsetzung wäre eine entsprechende Anzeige in der VTTQ-Software notwendig.

Die Messwerte verschiedener Sonden am jeweils selben Patienten und gleicher Messlokalisation korrelierten (mit Ausnahme der Messreihen 4C1 vs. 9L4 Mark im Oberpol) signifikant, jedoch mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,264 – 0,550 nur schwach bis mäßig. Die einfache Umrechnung der SWV des einen in die des anderen Schallkopfs war damit nicht möglich.

Weiterhin wurde in fast allen Konstellationen (nicht in 4C1 vs. 9L4 Mark Oberpol) ein signifikanter Unterschied zwischen den Messwerten mit Konvex- und denen mit Linearschallkopf nachgewiesen, wobei die Linearsonde im Mittel um ca. 8,8 – 12,0 % höhere Werte maß (3.2.2).

Wie schon in den Modell-Studien, lieferten verschiedene Schallköpfe also auch hier unterschiedliche Werte. Nach unserem Kenntnisstand ist es das erste Mal, dass dies an der Niere untersucht wurde. Die Höhe des Unterschieds ist dabei mit Vorsicht zu interpretieren, da die Werte in Messreihen ein- und desselben Schallwandlers bereits durchschnittlich 10 – 15 % streuten (3.2.2). Ob der errechnete Unterschied also tatsächlich durch die verschiedenen Sonden oder aber durch die Variabilität der Werte bei dieser Methode bedingt war, ist fraglich. Unsere Modellstudien unterstützten Ersteres.

Warum gerade bei der Konstellation 4C1 vs. 9L4 Mark im Oberpol mehrmals keine Signifikanz bestand, ist unklar, zumal diese Lokalisation im Vergleich zu anderen anatomischen Abschnitten in der Regel nicht schlechter einzustellen war.

Dass die Korrelation der Vergleichspartner 4C1 vs. 9L4 in der Rinde besser war als die von 4C1 vs. 9L4 im Mark könnte darin begründet sein, dass auch mit der Konvexsonde die ROI möglichst in der Rinde platziert wurde und damit der Unterschied des anatomischen Kompartiments (Näheres hierzu unter 4.2.1.1) wegfiel. Zudem zeigte sich in den Bland-Altman-Analysen bei entsprechenden Vergleichspaaren in der Rinde ein engeres 95 %-Konfidenzintervall um den Differenz-Mittelwert, d.h. die Streuung der Differenzen der einzelnen Messwertepaare war geringer ausgeprägt (3.2.2).

An der anatomischen Struktur könnte es auch liegen, dass die Arbeitsgruppe um Potthoff bei ihrem Vergleich der Schallköpfe an der Leber einen Korrelationskoeffizienten von 0,70 ($p < 0,001^*$) erzielte (Potthoff et al., 2013) und wir in unseren Studien am Modell eine signifikante Korrelation von über 0,9 ($p < 0,001^*$).

Die Streuung der Werte der verschiedenen Schallköpfe war in den Paarungen 4C1 vs. 9L4 im Mark mit Ausnahme der Lokalisation Oberpol signifikant höher für den Linearschallkopf (im Oberpol knapp nicht signifikant höher für 9L4), wohingegen in Paarungen 4C1 vs. 9L4 Rinde keine Signifikanzen festzustellen waren. Im Vergleich von 9L4 im Mark vs. 9L4 in der Rinde zeigte sich eine höhere Streuung für Werte im Mark (im Oberpol nicht signifikant höher für 9L4 Mark).

In Zusammenschau scheinen die Differenzen also nicht nur am Schallwandler zu liegen, da in diesem Fall auch für die Paarungen 4C1 vs. 9L4 Rinde ein signifikanter, für 9L4 Mark vs. 9L4 Rinde hingegen kein Unterschied zu erwarten gewesen wäre.

Erneut kommen als mögliche Erklärung die verschiedenen anatomischen Kompartimente in Frage (s.o.). Zum anderen könnte aber auch die in der Regel tiefere Lage des Marks im Vergleich zur Nierenrinde eine Rolle spielen: In den Untersuchungen am Modell nahm die Standardabweichung von Werten mit dem Linearschallkopf mit zunehmender Tiefe zu (Haltearm-Studien: $B = +0,077$; $p < 0,007^*$ bzw. Interobserver-Studien: $B = +0,595$; $p < 0,001^*$).

Rein betragsmäßig ist eine um rund 0,05 – 0,16 m/s höhere Standardabweichung in der klinischen Routine nebensächlich (Tabelle 14 auf S. 43). Sollte sich aber (z.B. in größeren klinischen Studien) bestätigen, dass Messwerte, die mit 4C1 bzw. in der Rinde bzw. oberflächlicher erhoben werden, weniger streuen und damit besser reproduzierbar sind als die mit 9L4 bzw. im Mark bzw. in der Tiefe, wäre natürlich – rein nach diesem Aspekt beurteilt – die Messung nach erstgenannten Bedingungen zu favorisieren.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit erstmals der Vergleich von Konvex- und Linearschallkopf an der Transplantatniere durchgeführt. Übereinstimmend zu Studien an Leber und Phantom zeigten sich dabei sondenspezifisch unterschiedliche Werte, deren Korrelation vom strukturellen Aufbau des

Messobjekts abhängig zu sein schien. Differenzen hinsichtlich der Streuung waren möglicherweise sonden-, anatomie- und/ oder tiefenbedingt.

4.2 Einfluss der Positionierung der „Region of interest“

Zum Durchführungszeitpunkt der vorliegenden Studien gab es noch keine Richtlinien oder Empfehlungen zur klinischen Anwendung der Ultraschall-Elastographie insbesondere an der Niere. Ziel war es daher, verschiedene Einflussfaktoren zu testen, um einer solchen Empfehlung zur standardisierten Elastographie-Messung ein Stückchen näher zu kommen. Die Positionierung der „Region of interest“ ist dabei ein wichtiger Punkt. Die European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology hat zwar mittlerweile die „EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography“ herausgegeben. Diese sind aber noch wenig ausgereift. Die Anwendung an der (Transplantat-) Niere ist aufgrund der noch sehr überschaubaren Studienlage und fehlender klinischer Erfahrung in der Konsensuskonferenz noch nicht besprochen worden. Unsere Ergebnisse könnten hier einen wichtigen Beitrag leisten (Bamber et al., 2013, Cosgrove et al., 2013).

4.2.1 Inhalt der „Region of interest“

4.2.1.1 Cortex renalis versus Medulla renalis

Im Rahmen der Patientenstudie wurde untersucht, inwiefern sich Elastographie-Messungen mittels ARFI in den Nierenkompartimenten Cortex renalis und Medulla renalis unterscheiden. Mithilfe der kleinen ROI des Linearschallkopfs von 6 x 5 mm war dies möglich und wurde unseres Wissens erstmalig mittels „Virtual Touch™ tissue quantification“ durchgeführt.

Die Mittelwerte der beiden Messregionen korrelierten signifikant positiv, allerdings nur schwach bis mäßig (je anatomischer Abschnitt $r = 0,274 - 0,534$; $p \leq 0,036^*$; Ausnahme: 4C1 vs. 9L4 Mark im Oberpol; 3.2.3). Der Unterschied der Mittelwerte aus den zwei Regionen war nicht signifikant (Tabelle 15 auf S. 44).

Bisherige Untersuchungen zur Härte von Rinde und Mark mithilfe anderer Messmethoden zeigten ein uneinheitliches Bild: in den zwei Arbeiten von Bensamoun et al. bzw. Rouviere et al. zur Magnetresonanz-Elastographie an Eigennieren gesunder Probanden sowie der Veröffentlichung von Ternifi et al. zur Bestimmung mechanischer Eigenschaften von Schweinenieren ex vivo mittels ShearWave™ Elastography war die Rinde jeweils weicher als das Mark (Bensamoun et al., 2011, Rouviere et al., 2011, Ternifi et al., 2013).

Gegenteiliges wurde in Patientenstudien zur ShearWave™ Elastography an Eigen- bzw. Transplantatnieren berichtet (Grenier et al., 2013, Grenier et al., 2012).

Eine weitere Arbeitsgruppe beschreibt eine gegensätzliche Relation von Cortex renalis und Medulla, abhängig vom renalen Fibrosegrad der mittels quasistatischer Ultraschall-Elastographie untersuchten Transplantatnieren: Bestand eine milde Fibrose (< 25 %), so wurde im Cortex renalis eine geringere Härte gemessen als in der Medulla; war sie hingegen moderat (> 26 %) und damit eine vergleichsweise höhere Steifigkeit des Gewebes zu erwarten, so war die Härte in der Rinde ausgeprägter (Gao et al., 2013).

Betrachtet man die Bland-Altman-Analysen vorliegender Arbeit (3.2.3), so war hier eher Gegenteiliges der Fall: bei weicheren Transplantatnieren mit ARFI-Werten von kleiner ca. 3,5 m/s waren die Werte im Cortex renalis höher als die in der Medulla, bei härteren Transplantatnieren mit SWVs von größer ca. 4,0 m/s hingegen niedriger. Ein signifikanter Unterschied wurde aber auch bei der Aufteilung der Daten in die Gruppen „Mittelwert der Vergleichspaare Cortex renalis und Medulla < 3,5 m/s“ bzw. „> 3,5 m/s“ nicht festgestellt, weshalb wir hier nur einen Trend aufzeigen können.

Mögliche Gründe für die widersprüchlichen Ergebnisse sind folgende:

Der Aufbau der Niere ist heterogen und anisotrop, d.h. sie besteht aus verschiedenartigen Strukturen (Glomeruli, Tubuli, Gefäße usw.) und diese sind nicht in alle Richtungen gleichmäßig verteilt. Es besteht also eine Richtungsabhängigkeit: die Vasa recta und die Henle-Schleifen der Tubuli im Mark sowie die Sammelrohre in Mark und Rinde verlaufen parallel von der Nierenkapsel hin zur Papille des entsprechenden Nierensegments (Madsen et al., 2008). Dreidimensional betrachtet ergibt sich eine nahezu radial symmetrische Struktur (Ries et al., 2001). Im Mark ist die Anisotropie dabei weitaus stärker ausgeprägt als in der Rinde, in welcher kugelige Glomeruli und die Konvolute von proximalen und distalen Tubuli vorherrschen (Ries et al., 2001, Gennisson et al., 2012).

Bewegen sich Scherwellen senkrecht zu den parallel angeordneten Strukturen, werden sie durch diese abgeschwächt. Damit wird deren Geschwindigkeit reduziert und im Zuge der Scherwellen-Elastographie wird eine geringere Härte gemessen. Verlaufen die Scherwellen hingegen entlang der Strukturen, so werden sie kaum abgeschwächt, ihre Geschwindigkeit und die daraus bestimmte Härte sind damit höher. Je nach Schallkopfplatzierung kann man also von ein und demselben Messobjekt verschiedene Härtewerte als Ergebnis erhalten, wie die Arbeitsgruppe um Gennisson unter perioperativer Verwendung von ShearWave™ Elastography an Schweinenieren demonstrierte:

Erwartungsgemäß war hierbei der Einfluss der Sondenausrichtung auf Messungen im Mark größer als in der Rinde. Die Rangordnung der Werte von Medulla und Cortex renalis war interessanterweise je Schallkopfeinstellung verschieden: stand dieser senkrecht zur Hauptachse der Markpyramide (Ausbreitung der Scherwellen also im Verlauf der Strukturen des Marks), so waren Werte der Medulla im Mittel größer als die des äußeren Cortex renalis (die Autoren unterschieden zusätzlich zwischen

äußerer und innerer Rinde), stand er hingegen parallel zu genannter Achse, waren tendenziell die der Rinde größer (Gennisson et al., 2012).

Abgesehen von dieser Veröffentlichung wurde der Faktor Anisotropie in keiner der aufgeführten Studien zum Unterschied von Härten in Cortex renalis und Medulla berücksichtigt (auch nicht in vorliegender Patientenstudie) - eine mögliche Erklärung für deren differierende Ergebnisse. Aufgrund der Tiefenlimitation der ARFI-Methode und der teilweise ohnehin schweren Einstellbarkeit an z.T. erst kürzlich operierten Patienten wäre dies wohl auch nur schwer zu bewerkstelligen.

Die deutliche Streuung der Messwerte kann ebenfalls zu den widersprüchlichen Ergebnissen beim Vergleich von Rinde und Mark beigetragen haben. Insbesondere in Letzterem wird von hohen Streuparametern berichtet, die häufig – so auch in vorliegender Arbeit (Tabelle 16 auf S. 45) – signifikant größer waren als in der Rinde (Grenier et al., 2012, Gennisson et al., 2012). Dies steht erneut im Einklang mit vorigem Gedanken zur Anisotropie und deren unterschiedlich starker Ausprägung in den verschiedenen Kompartimenten.

Zu guter Letzt ist zu beachten, dass die Studienbedingungen der aufgeführten Arbeiten verschieden waren. Einerseits wurden unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der Organhärte verwendet (Magnetresonanz-Elastographie, quasistatische und dynamische Ultraschall-Elastographie). Andererseits waren die Messobjekte (menschliche Eigen-, Transplantat-, Schweinenieren in bzw. ex vivo) bzw. das Probandenkollektiv (gesunde Freiwillige, Patienten mit stabiler bzw. instabiler Transplantatfunktion) uneinheitlich.

Ziel der ARFI-Messung an der Niere ist letztlich der Rückschluss vom Härtewert auf den Zustand der Niere, sprich auf sich dort abspielende pathologische Prozesse. Um Letztere zu verifizieren, gilt nach wie vor die invasive Biopsie als Goldstandard. Sie wird als qualitativ umso hochwertiger angesehen, je mehr Glomeruli enthalten sind: optimal sind 10 – 15 Stück. Empfohlen wird, zwei Stanzzyylinder von mindestens 1 cm Länge und 1,2 mm Durchmesser zu entnehmen (Amann and Buttner, 2011). Die Entnahme von Anteilen der Medulla wird also nicht gefordert.

Das Wissen über Veränderungen in diesem Kompartiment bei verschiedenen Erkrankungen ist auch vergleichsweise geringer (Sis et al., 2006). Die Banff-Klassifikation für einen chronischen Transplantatschaden bzw. eine akute Abstoßungsreaktion orientiert sich ebenso an den Veränderungen der Rindenregion (Solez et al., 2007, Solez et al., 2008) und in Studien zur Untersuchung pathologischer Veränderungen in den verschiedenen Kompartimenten der Niere an Biopsien von Transplantatnieren war überwiegend festgestellt worden, dass mit akuter bzw. chronischer Abstoßung assoziierte Zeichen im Cortex renalis stärker und häufiger ausgeprägt waren als in der Medulla (Sis et al., 2006, Wang et al., 1995, Bonsib et al., 1989).

Im Umkehrschluss würde dies bedeuten, dass vermutlich nicht nur Biopsien, sondern auch Elastographie-Messungen in der Nierenrinde eine höhere Sensitivität in der Detektion von Abstoßungsreaktionen hätten und hinsichtlich dieses Aspekts eine ARFI-Messung in der Medulla nach

jetzigem Wissensstand keinen Vorteil erbringen würde. Ob ein solcher bei der Erkennung bzw. Einschätzung anderer Krankheitsbilder, wie z.B. der Medikamententoxizität, bestünde, wäre eine interessante Fragestellung für folgende Studien.

Zusammenfassend unterscheiden sich Cortex renalis und Medulla nicht nur in ihren anatomischen und physiologischen, sondern auch (oder gerade deswegen) in ihren elastographischen Eigenschaften. Die Richtung der Differenz ihrer Härtewerte ist möglicherweise vom Zustand der Niere abhängig, was allerdings weiterer Untersuchungen bedarf.

Aufgrund umfassenderer Erfahrungen sowohl zu ARFI-Messungen als auch zu histologischen Veränderungen im Cortex renalis-Bereich, dem geringeren Einfluss der Anisotropie und der kleineren Streuung von Messwerten innerhalb dieses Kompartiments sollte nach aktuellem Standpunkt die ROI auch weiterhin in der Rinde platziert werden. Nicht zuletzt, weil die ad dato einzig verfügbare Referenz zur Elastographie-Messung – die Biopsie – in der Regel aus dieser Region stammt: In einer Studie mit 1129 Biopsien waren in nur ca. 5 % bloß Medulla, in ca. 3 % kein Nierengewebe enthalten (Wilczek, 1990).

Von klinischem Interesse wäre natürlich die Klärung von Fragen nach Unterschieden zwischen Mark und Rinde in Abhängigkeit vom jeweiligen Krankheitsbild. Dies war in vorliegender Studie leider nicht möglich, weil die Werte innerhalb der Messreihen zu sehr streuten und die Patientenzahl in dem sehr gemischten Patientenkollektiv für die Subgruppenbildung zu gering war. Hierfür sind weitere Studien notwendig.

4.2.1.2 Gewebe einheitlicher versus verschiedener Elastizitätseigenschaften

Weiterer Teil der Untersuchungen war die Evaluation von ARFI-Quantifikation an Grenzen unterschiedlicher Steifigkeit. Hierzu wurde die ROI im Elastographie-Modell so positioniert, dass sie zu 0, 25, 50, 75 bzw. 100 % eine der Kugelläsionen beinhaltete und die übrige Fläche des im B-Bild als Rechteck dargestellten Messfelds entsprechend vom Hintergrund des Phantoms gefüllt war.

Wurden Mess- gegen Sollwerte im Streudiagramm aufgetragen (Abbildung 22 auf S. 32), lagen die Punkte relativ nah um die Referenzgerade verteilt und der Verlauf der Anpassungskurven zeigte große Ähnlichkeit mit dem der Haltearm-Studien (Abbildung 19 auf S. 29). Die ARFI-Messung heterogener Strukturen erscheint also prinzipiell möglich.

Abweichend von den Haltearm-Studien hat die Linearsonde hier mehrfach Werte unterschätzt. Die Konvexsonde schien näher an den Referenzwerten zu liegen, was sich in der quantitativen Analyse bestätigt hat (Abweichung vom Referenzwert bei 4C1: $0,22 \pm 0,18$ m/s vs. bei 9L4: $0,39 \pm 0,25$ m/s; $p = 0,021^*$). Interessant ist, dass bei der Datenaufteilung in Abhängigkeit von der ROI-Platzierung im homogenen bzw. heterogenen Feld (Gruppe 2 = ROI zu 0, 100 % bzw. Gruppe 3 = ROI zu 25, 50,

75 % in einer Kugel) der Konvexschallkopf nur in letzterer signifikant genauer war (Abs_D für 4C1: $0,22 \pm 0,21$ m/s vs. für 9L4: $0,54 \pm 0,22$ m/s; $p = 0,002^*$). In der „homogenen Gruppe“ hingegen war die Linearsonde (nicht signifikant) näher am Soll (Abs_D für 4C1: $0,24 \pm 0,14$ m/s vs.

für 9L4: $0,18 \pm 0,09$ m/s; $p = 0,362$), was tendenziell mit den Ergebnissen aus den Haltearm- und Interobserver-Studien übereinstimmte (3.1.1).

Heterogene Strukturen bzw. deren Grenzflächen stellten für den Linearschallkopf demnach einen größeren Störfaktor dar als für den Konvexwandler. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in den Unterschieden der Schallköpfe: der Geometrie (konvex vs. linear) mit abweichender Elevation und Auflagefläche, der Frequenz des push pulse zur Generierung der Scherwellen (2,67 MHz vs. 4,00 MHz) sowie der Frequenz der Schallwellen zur Scherwellendetektion (4 MHz vs. 7 MHz).

Vergleichbare Studien wurden unseres Wissens bisher noch nicht durchgeführt.

Unter Einschluss der Daten beider Sonden hat sich gezeigt, dass die Abweichung vom wahren Wert sowie die Streuung der SWVs signifikant größer waren, wenn die ROI zwei Strukturen verschiedener Härte enthielt als wenn diese in einer einheitlich harten Struktur platziert wurde (Tabelle 5 auf S. 34).

ARFI-Quantification und viele andere Elastographie-Verfahren wurden unter der Voraussetzung von Gewebhomogenität (zumindest innerhalb einer bestimmten Region) und anderen Faktoren wie Isotropie entwickelt. Weichen die Messbedingungen von diesen ab, ist letztlich unklar, ob bzw. wie gut die Methoden dennoch funktionieren. Scherwellen werden an Grenzflächen teilweise reflektiert bzw. absorbiert, was nicht nur ihre Richtung, sondern auch Intensität und Geschwindigkeit verändern kann. In Folge wird die Genauigkeit der SWV-Berechnung beeinträchtigt, was zu Artefakten und Missinterpretationen führen kann (Palmeri and Nightingale, 2011).

Die Unterschiede hinsichtlich der Abweichung vom Sollwert und der Streuung waren betragsmäßig gering ($-0,169 \pm 0,062$ m/s bzw. $-0,019 \pm 0,009$ m/s; Tabelle 5 auf S. 34), allerdings wurden in den Modellstudien vorliegender Arbeit die ARFI-Messungen unter vereinfachten Bedingungen mit idealerweise maximal einer Grenzfläche durchgeführt. Bei der Messung an Organen stoßen die push pulse-, Scher- und Detektionswellen hingegen auf eine Vielzahl von Grenzflächen, so dass die gemachten Beobachtungen je nach Heterogenität des gemessenen Organs ggf. stärker zum Tragen kommen könnten. Dies könnte einer der Gründe für die relativ hohen Streuwerten der ARFI-Methode sein (s.o.).

In einigen Arbeiten zur Ultraschall-Elastographie an der Leber wurde die Empfehlung ausgesprochen, möglichst keine größeren Gefäße oder biliäre Strukturen in die ROI einzuschließen – vermutlich auch mit dem Hintergrund, möglichst viel des eigentlich interessierenden Parenchyms zu erfassen (Friedrich-Rust et al., 2009, D'Onofrio et al., 2010, Kaminuma et al., 2011). Mit obigen Ergebnissen konnten diese Empfehlung erstmals organunabhängig auch hinsichtlich physikalisch-technischer Aspekte bestätigt werden.

Nach unseren Daten ist eine Elastographie-Messung mittels ARFI-Methode also auch in Strukturen inhomogener Steifigkeit möglich. Allerdings unter der Einbuße von Validität und Reliabilität. Daher

sollte das Messfeld wenn möglich in weitestgehend homogenen Regionen platziert bzw. sollten zumindest offensichtlich heterogene Strukturen wie große Gefäße oder Verkalkungen vermieden werden. Die Möglichkeit, das B-Bild zur genauen ROI-Positionierung zur Hilfe zu nehmen, gewinnt diesbezüglich an Bedeutung und stellt einen eindeutigen Vorteil der ARFI-Methode gegenüber der Transienten Elastographie dar (1.1.2).

Hat man die Wahl zwischen Linear- und Konvexschallkopf, ist Letzterer nach unseren Ergebnissen in heterogenen Regionen zu bevorzugen. Die Bestätigung durch weitere Arbeiten mit höheren Fallzahlen und bestenfalls klinischem Setting ist notwendig.

4.2.2 Tiefe der „Region of interest“

Die Tiefe, also der Abstand zwischen Sonde und ROI, ist grundsätzlich ein limitierender Faktor der ARFI-Messung: Mittels „Virtual Touch™ tissue quantification“ sind je Schallwandler Erhebungen in bis zu 4,0 cm (für 9L4) bzw. 8,0 cm (für 4C1) möglich. In Abhängigkeit von untersuchtem Organ, Körperkonstitution des Patienten und Positionierung des Schallwandlers variiert die Messtiefe erheblich.

Absicht der vorliegenden Arbeit war, den Einfluss der Tiefe auf die ARFI-Messwerte zu bestimmen.

Betrachtet man nur die Messreihen der Haltearm-Studien, in welchen die Tiefe systematisch variiert wurde, kann man bei beiden Sonden die Tendenz beobachten, dass die Mittelwerte mit zunehmender Tiefe abnahmen (für 4C1 in 1,0 cm; 3,0 cm; 5,0 cm und 7,0 cm: 3,28 m/s; 3,21 m/s; 2,88 m/s; 2,84 m/s; für 9L4 in 1,0 cm; 3,0 cm und 4,0 cm: 2,95 m/s; 2,94 m/s; 2,84 m/s). Auf Signifikanz wurde bei geringer Fallzahl nicht getestet, die Regressionsanalyse unter Einschluss aller Messreihen ergab jedoch keinen signifikanten Einfluss (4C1: $B = -0,065$; $p = 0,678$; 9L4: $B = -0,016$; $p = 0,963$); ggf. waren die Stichprobe zu klein bzw. die Veränderungen zu gering.

Die erfasste Tendenz stimmt mit der Mehrzahl an Veröffentlichungen zum Thema Tiefe bei ARFI-Messungen überein: bei den Arbeitsgruppen um D'Onofrio bzw. Kaminuma waren die Messwerte, welche mit 4C1 oberflächlich in den Lebern gesunder Freiwilliger erhoben wurden, jeweils signifikant größer als in der Tiefe (z.B. 1,90 m/s vs. 1,56 m/s; $p \leq 0,05^*$ bzw. $1,56 \pm 0,43$ m/s vs. $1,17 \pm 0,25$ m/s, $p < 0,001^*$) (D'Onofrio et al., 2010, Kaminuma et al., 2011).

Selbige Neigung traf für die Studie von Chang et al. an gesunden Lebern zu (4C1: 2,00 m/s; 1,20 m/s; 1,11 m/s bzw. 9L4: 2,20 m/s; 1,09 m/s; 0,99 m/s in je 2, 3 und 4 cm Tiefe). Bei deren Modellstudie wurde eine solche nicht beobachtet (Chang et al., 2013).

In einer anderen Untersuchung am Phantom zeigten sich mit zunehmender Tiefe leicht abnehmende ARFI-Werte der Konvex-, nicht jedoch der Linearsonde (Yamanaka et al., 2012).

Bei Potthoff et al., welche mit 4C1 und 9L4 die SWV an Lebern von 89 Patienten mit bekannter chronischer Hepatitis C-Infektion bestimmten, war der Messwert mit 9L4 bei 4 cm Tiefe signifikant geringer als in den oberflächlicheren Messungen (z.B. $1,67 \pm 0,66$ m/s bei 4 cm vs. $1,87 \pm 0,94$ m/s bei 2 cm). Eine kontinuierliche Tendenz konnte hier aber nicht abgegrenzt werden und für die Konvexsonde waren die Werte in 3-6 cm Tiefe von vergleichbarer Größe.

(Es sei angemerkt, dass die Studien der Arbeitsgruppen um Yamanaka, um Chang sowie um Potthoff erst in bzw. nach dem Zeitraum, in dem vorliegende Modell-Studien durchgeführt wurden, veröffentlicht wurden und dementsprechend zum Zeitpunkt dieser Untersuchungen noch nicht vorlagen.)

Ob in Arbeiten, die einen signifikanten Tiefeneinfluss zeigten, die Härte an der Oberfläche über- oder in der Tiefe unterschätzt wurde, darüber konnte in den Leber-Studien bei fehlenden Referenzwerten nur spekuliert werden:

Fibrotisches Gewebe der Leberkapsel oder Gewebekompression, die durch den Sondendruck des Untersuchers bzw. durch die Pulsationen von Herz und größeren Gefäßen ausgeübt wird, wurden als mögliche Gründe für eine Überschätzung an der Oberfläche vorgebracht (D'Onofrio et al., 2010, Kaminuma et al., 2011). Für eine Unterschätzung der Werte in der Tiefe wurde die Abschwächung der Schallwellen durch Reflexions- und Streuungsphänomene aufgeführt (Yamanaka et al., 2012): Je weiter die Wegstrecke zwischen ROI und Schallkopf, umso größer vermutlich deren Effekt.

Bei Yamanaka et al., die ihre Messungen am Modell CIRS 049 erhoben, lagen die Werte des Konvexschallkopfs 4C1 in den meisten Tiefen über dem Referenzwert, nur in einem Intervall von ca. 5 – 6 cm darunter. Die des Linearschallkopfs 9L4 wurden bei 2 cm und ab 3 cm unterschätzt, wohingegen die Oberflächlicheren relativ gut mit den Sollwerten übereinstimmten (2012).

Bei Chang et al. wiederum wurden für 4C1 und 9L4 tiefenunabhängig alle Werte unterschätzt (2013). In unseren Untersuchungen nahm die Abweichung der ARFI-Werte vom wahren Wert mit zunehmendem Abstand der ROI vom Linearschallkopf 9L4 in den Interobserver-Studien signifikant zu. In den Haltearm-Studien zeigte sich für 9L4 und in beiden Modell-Studien für den Konvexwandler 4C1 ein nicht signifikantes Ergebnis mit positivem Regressionskoeffizienten (3.1.2.2). Die fehlende Signifikanz für die Linearsonde in den Haltearm-Studien war möglicherweise durch die geringere Fallzahl ($n = 51$ vs. $n = 120$ in den Interobserver-Studien) bedingt. Auf die Divergenz zur Konvexsonde wird im folgenden Absatz eingegangen.

Hinsichtlich der Streuung der SWVs in verschiedenen Tiefen zeigte sich in vorliegenden Modellstudien für Messungen per Linearschallkopf mit steigendem Abstand zur ROI eine signifikant zunehmende Standardabweichung (3.1.2.2), für den Konvexschallkopf war dagegen kein signifikanter Einfluss festzustellen.

Im theoretischen Ansatz ist ein Anstieg der Streuung bzw. der Abweichung vom wahren Wert mit zunehmender Tiefe durchaus vorstellbar: Immerhin nimmt die Sendeleistung mit zunehmender Entfernung der ROI vom Schallkopf ab, wodurch die Unterscheidung von Signal versus Geräusch erschwert wird. Die Absorption des Signals ist dabei abhängig von der Frequenz der verwendeten Sonde. Dies könnte in den Modellstudien vorliegender Arbeit den stärkeren Einfluss der Tiefe auf den hochfrequenten Linearwandler erklären.

In den Arbeiten an der Leber mit der Konvexsonde war die Streuung mal tiefenunabhängig (Kaminuma et al., 2011), mal größer an der Oberfläche (Chang et al., 2013, D'Onofrio et al., 2010), wobei Letzteres tendenziell auch für den Linearwandler zutrifft (Chang et al., 2013) und wiederum mit der Nähe zur Leberkapsel begründet wurde. Dadurch, dass Kaminuma et al. die oberflächlichen Messungen in 3,5 cm Tiefe durchführten, D'Onofrio et al. hingegen direkt unterhalb der Leberkapsel und Chang et al. bei 2 cm, kamen Erstere eventuell gar nicht so nah an die Kapsel heran, als dass deren inhomogener Aufbau die Streuung der Werte hätte beeinflussen können.

In den Phantom-Studien von Chang et al. nahm die Streuung der Werte des Konvexwandlers mit zunehmender Tiefe ab, mit der Linearsonde hingegen zu (2013).

Bei Yamanaka et al. war sie für 4C1 im Bereich von 4,0-5,5 cm gering, nahm aber insbesondere für Tiefen kleiner 2,5 cm bzw. größer 6,0 cm stark zu, für 9L4 war sie mit Ausnahme von Messungen bei 4,0 cm durchweg gering (2012).

Die Uneinigkeiten zwischen den genannten Studien liegen möglicherweise an den verwendeten Modellen: je nach deren Produktionsart und Zustand sind gewisse Inhomogenitäten bezüglich der Beschaffenheit ihres Hintergrunds und damit in verschiedenen Tiefen abweichende Härtewerte denkbar. Weder in unserer Arbeitsgruppe, noch bei Chang et al. oder Yamanaka et al. waren die Phantome mittels unabhängigem Messverfahren daraufhin getestet worden (Chang et al., 2013, Yamanaka et al., 2012).

Ein direkter Vergleich bisheriger Arbeiten wird zudem durch unterschiedliche Studiendesigns mit Setzung verschiedener Schwerpunkte sowie abweichende Auswertungsmethoden (SD vs. CV vs. 95 %-KI) erschwert.

Zusammenfassend war nach den Ergebnissen vorliegender Arbeit der Konvexschallkopf in tieferen Regionen reliabler und damit erneut „robuster“ bei erschwerten Bedingungen, so dass ausgehend von diesen Daten 4C1 für tiefere Regionen zu empfehlen ist, zumal dieser ohnehin eine größere Anwendungsspanne besitzt (8,0 vs. 4,0 cm). Andere Studien haben dies allerdings nur teilweise bestätigt.

Insgesamt gesehen ist die Klärung der Frage nach Einfluss der Tiefe auf die ARFI-Messung basierend auf vorliegender Arbeit und der bisher veröffentlichten Literatur unbefriedigend. Dass sie eine gewisse Auswirkung auf den absoluten Wert sowie die Streuung hat, dafür spricht die überwiegende Zahl der Daten. Deren Ausprägung scheint aber zum jetzigen Zeitpunkt an unterschiedlichen Messobjekten

verschieden stark zu sein und wird ggf. durch mannigfaltige andere Faktoren (wie z.B. der Leberkapsel) beeinflusst.

Wünschenswert wäre zunächst eine Untersuchung der Tiefe an einem Modell, dessen Härtehomogenität über die gesamte Höhe durch andere Messverfahren bestätigt wurde, mit anschließender Überprüfung der Ergebnisse an den einzelnen Organen. Im Idealfall könnten dann entsprechend Kalibrierungstafeln erstellt werden, anhand derer die Schallköpfe je nach klinischer Applikation eingestellt würden, um so den Faktor Tiefe zu eliminieren.

4.2.3 Winkel der „Region of interest“ zur Senkrechten

In der klinischen Praxis ist die sonographische Einstellung bestimmter Strukturen zuweilen schwierig zu bewerkstelligen. Entsprechend ist es dann nicht einfach, das Messfeld senkrecht zur Körperoberfläche zu positionieren, so dass dieses schräg platziert wird. Ob dies einen Einfluss auf das Ergebnis der ARFI-Messung hat, wurde in den Haltearm-Studien durch systematische Variation des ROI-Winkels (0, 10, 20°) untersucht.

Dabei zeigte sich in der linearen Regressionsanalyse weder hinsichtlich des absoluten Werts noch bezüglich der Abweichung vom Sollwert oder der Streuung ein signifikantes Ergebnis (3.1.2.3).

Karlas et al. führten ebenfalls Messungen mittels „Virtual Touch™ tissue quantification“ (Konvexsonde 4C1) unter Veränderung des ROI-Winkels (0, 10, 20°) am Phantom CIRS 049 durch, haben dabei aber nur dessen Einfluss auf den absoluten Wert eruiert. Sie berichten, dass sich dieser in Abhängigkeit von der Winkelgröße geringfügig, aber signifikant änderte, wobei die Richtung dieser Differenz in den verschiedenen Kugelläsionen variierte (maximaler Unterschied = 5,1 % bei 0° vs. 20° in Läsion IV = 61,5 kPa \cong 4,53 m/s). Möglicherweise wurde die Diskrepanz zu unseren Ergebnissen durch die Verwendung verschiedener statistischer Methoden bedingt (Median aus zehn Einzelmessungen und Mann-Whitney-U-Test zur Prüfung eines signifikanten Unterschieds bei Karlas et al. vs. Mittelwert aus zehn Einzelmessungen und lineare Regressionsanalyse zur Evaluation eines signifikanten linearen Zusammenhangs bei vorliegender Arbeit).

Bei einer üblichen Streuung der ARFI-Werte von ± 20 % erscheinen Unterschiede der Größenordnung ≤ 5 % als nebensächlich, ob sich deren Bedeutung aber bei Messungen am Organ verstärkt, bleibt zu untersuchen. Wichtiger noch als die Beeinflussung des absoluten Werts ist vermutlich die der Abweichung vom Soll bzw. der Streuung, welche sich in vorliegenden Studien nicht gezeigt hat.

Verdeutlicht man sich, dass durch die konvexe Form des Schallwandlers 4C1 das Signal auch bei schräger ROI-Positionierung durch die dann jeweils „aktiven“ Schallwandlerelemente sowohl senkrecht gesendet als auch empfangen wird, so ist ein fehlender Einfluss des ROI-Winkels nicht verwunderlich.

Solange dessen Auswirkungen bei Erhebungen am Organ nicht untersucht sind, ist unseres Erachtens dennoch eine möglichst senkrechte Positionierung zu empfehlen.

4.2.4 Vorlaufstrecke zwischen Sonde und Messfeld

In den Untersuchungen zum Einfluss der Vorlaufstrecke auf die ARFI-Messungen wurden solche am Modell ohne und mit Vorlegen eines Stücks Schweinemuskulatur durchgeführt.

Auffällig war zunächst eine deutliche Häufung ungültiger Messungen („XXXX“) in den Versuchsreihen, die mit 9L4 und vorhandenem Schweinemuskel an Läsion IV der Interobserver-Studien (74,0 kPa \cong 4,97 m/s) vorgenommen wurden: teilweise waren bis zu 50 Wiederholungen notwendig, um 10 gültige Messwerte zu erlangen. Die Erfolgsrate betrug in diesen Reihen 52,4 %, was verglichen mit der der Haltearm- (99,1 %) bzw. der Interobserver-Studien insgesamt (96,0 %) oder der Phantom-Studie von Yamanaka et al. (100 %) (2012) sehr gering war und hinsichtlich der für die Untersuchungen benötigten Zeit einen erheblichen Mehraufwand bedeutete.

Die „XXXX“-Anzeige dient der Qualitätssicherung und erscheint, wenn die einzelnen Geschwindigkeitsschätzungen zwischen den Ultraschalldetektorwellen zu sehr variieren (2.1). Zustände, in denen diese hohen Abweichungen auftreten, werden vom Hersteller in der Gebrauchsanleitung der Software „Virtual Touch™ tissue quantification“ (Produktversion VB21) genannt und durch einzelne Forschungsergebnisse ergänzt (Siemens Medical Solutions USA, 2012a, S. 5): starke Bewegung des Messobjekts (z.B. Pulsationen des Herzens, welche die SWV-Schätzung stören), deutliche Abschwächung des Signals (z.B. bei adipösen Patienten) und Messungen in sehr harten Läsionen außerhalb des vom Hersteller als valide vermerkten SWV-Bereichs von 0,5 bis 4,4 m/s (Lupsor et al., 2009), in Flüssigkeiten (Gallotti et al., 2010) oder heterogenen Strukturen (Tozaki et al., 2011) sowie zwischen Hindernissen wie z.B. durch die Rippen hindurch (Kaminuma et al., 2011).

Zwei dieser Fälle treffen auf die hier diskutierten Messreihen zu: Zum einen bewirkt der Schweinemuskel eine Abschwächung des Signals, so dass die Energie des Kurzimpulses ggf. nicht mehr zur Generierung von Scherwellen ausreicht bzw. das Fortschreiten des SWV-Peak vom System nur schwer erkannt oder verfolgt werden kann. Zum anderen lag die betrachtete Läsion, die bereits durch hohe Streuung aufgefallen war (4.1.1), mit 74,0 kPa (4,97 m/s) oberhalb des genannten validen Härtebereichs.

Als weiteres kommt es an Grenzflächen unterschiedlich harter Strukturen (Muskel – Modell, Hintergrund – Kugelläsion) zu Streu- und Reflexionsphänomenen, welche ebenso zu Signalabnahme bzw. erhöhter Variabilität der Schätzwerte beitragen können (Palmeri et al., 2010).

Ähnlich wie in den ROI-Inhalt-Studien und bei der Evaluation des Tiefeneinflusses war der Linear-schallkopf dabei mehr betroffen als der Konvexwandler, was in der frequenzabhängigen Absorption und der Schallfelddivergenz begründet sein könnte.

In den Patientenstudien der vorliegenden Arbeit wurden Fehlmessungen nicht erfasst, in anderen Arbeiten zur ARFI-Messung an der Transplantatniere wurde eine Erfolgsrate von 95 % (He et al., 2014), 90 % (Syversveen et al., 2011) bzw. 55 % (Stock et al., 2010), an der Leber je nach Messlokalisation und Veröffentlichung im Bereich von < 75 % bis 97 % (Karlas et al., 2011, Horster et al., 2010, Yoon et al., 2012) berichtet. Die geringe Erfolgsrate bei Stock et al. an Transplantatnieren verglichen mit Syversveen, He oder den Arbeiten an der Leber lag möglicherweise unter anderem an dem zum Zeitpunkt der Durchführung wohl noch strengeren internen Algorithmus der ARFI-Messwert-Berechnung.

Womöglich war die Signalverminderung auch für die signifikante (9L4: $2,86 \pm 1,04$ m/s vs. $3,33 \pm 1,39$ m/s; $p = 0,040^*$) bzw. knapp nicht signifikante (4C1: $2,36 \pm 0,72$ m/s vs. $2,60 \pm 0,74$ m/s; $p = 0,090$) Verminderung der Mittelwerte mit versus ohne Vorlegen des Schweinemuskels in den Interobserver-Studien verantwortlich.

Der Muskel in der Vorlaufstrecke zeigte auch Einfluss auf die Streuung und Genauigkeit der SWV-Bestimmung: sowohl in den Haltearm- als auch den Interobserver-Studien variierten die mit 9L4 erhobenen Werte stärker und lagen weiter vom Referenzwert entfernt, wenn durch das Fleisch hindurch geschallt wurde (3.1.2.4). Abermals basiert die Erklärungstheorie auf oben erwähnten Abschwächungs-, Streuungs- und Reflexionsphänomenen. Diese wird noch deutlicher, wenn man sich veranschaulicht, dass die Muskulatur ein anisotropes Gewebe aus vielen einzelnen Muskelfasern darstellt (Gennisson et al., 2010, Papazoglou et al., 2005, Gennisson et al., 2003). Es ist davon auszugehen, dass Letztere bei den verwendeten Fleischstücken nicht immer gleich angeschnitten waren, so dass diese von den Kurzimpulsen und Ultraschalldetektionswellen dementsprechend mal senkrecht, mal im Verlauf oder schräg getroffen wurden.

Trotz des größeren Einflusses der Vorlaufstrecke auf die ARFI-Werte der Linearsonde war diese in beiden Subgruppen (ohne und mit Schweinemuskel) näher am Referenzwert als der Konvexwandler (Abweichung vom Sollwert in Messungen ohne Schweinemuskel: $0,85 \pm 1,21$ m/s für 4C1; $0,25 \pm 0,23$ m/s für 9L4; mittlere Differenz = $+0,600$ m/s; $p < 0,001^*$. Abweichung vom Sollwert in Messungen mit Schweinemuskel: $1,02 \pm 1,42$ m/s für 4C1; $0,51 \pm 0,76$ m/s für 9L4; mittlere Differenz = $+0,510$ m/s; $p = 0,049^*$). Da sich die Linearsonde aber generell als die „störanfälligere Sonde“ zeigte (siehe z.B. ROI-Inhalt-Studien) ist es fraglich, ob sie auch dann noch genauer ist, wenn unter realen Untersuchungsbedingungen weitere „Störfaktoren“ gegeben sind.

Bezogen auf die klinische Anwendung der „Virtual Touch™ tissue quantification“ am Patienten ist ein Vergleich des vorgelegten Schweinemuskels mit der Bauchdecke des Menschen denkbar. Wenngleich dieser dadurch limitiert ist, dass es sich beim Schweinefleisch um totes Gewebe vom Tier ohne Durchblutung und Innervation handelte, so bestand doch hinsichtlich Aufbau, Erscheinung im B-Bild, sowie Dicke große Ähnlichkeit: Letztere lag bei den verwendeten Schweineschnitzeln zwischen

0,3 und 1,1 cm, durchschnittlich bei 0,6 cm. Messungen an gespeicherten Bildsätzen zwölf zufällig ausgewählter Patienten ergab bei alleiniger Erfassung der Muskeldicke im Bereich ventral der Transplantatnieren einen Mittelwert von 0,6 cm (range: 0,1 – 1,2 cm) bzw. unter Einschluss von Haut und subkutanem Fettgewebe 0,8 cm (range: 0,1 – 1,7 cm). Bei sonographischen Echtzeit-Aufnahmen im B-Bild ließ sich beobachten, dass die Dicke der Bauchdecke mit dem Kontraktionszustand stark variierte.

Die Arbeitsgruppe um Ingiliz stellte bei ihren Elastographie-Messungen an der Leber fest, dass die Dicke der Hautfalte am Thorax – einem anthropologischen Parameter zur Einschätzung des Körperfetts – signifikant mit der fehlenden Übereinstimmung von SWVs verschiedener Messpositionen assoziiert war (Ingiliz et al., 2009).

Horster et al. fanden in ihrer Studie zum Vergleich von ARFI- und TE-Messungen an Lebern gesunder Probanden eine signifikante Assoziation von Haut-Leber-Abstand und ARFI-Messwerten (2010).

Auch der Body-Mass-Index, der mit einer Zunahme der Bauchdeckendicke einhergehen kann, wurde in mehreren Arbeiten als beeinflussender Faktor der ARFI-Elastographie an der Leber untersucht: In manchen wurde mit höherem BMI eine Abnahme der SWVs (Horster et al., 2010) bzw. eine Zunahme der Fehlmessungen und der Variabilität der Messungen (Palmeri et al., 2011, Bota et al., 2011) gezeigt, in anderen wurden diese Zusammenhänge hingegen nicht bestätigt (Bota et al., 2013, Son et al., 2012, Popescu et al., 2013, Palmeri et al., 2011). Auch bei Prüfung selbigen Zusammenhangs in einer Studie an Eigennieren war dieser nicht vorhanden (Guo et al., 2013a).

Neben Muskulatur und Fett der Bauchwand kann sich bei Messungen an der Transplantatnieren zudem Ödem, Lymphflüssigkeit oder heterogenes Narbengewebe befinden. In den Leitlinien zur Ultraschall-Elastographie werden keine Angaben gemacht, wie man bei Vorhandensein dieser Strukturen verfahren sollte, allerdings wird zur Anwendung des endoskopischen Ultraschalls an der Leber angemerkt, dass eine Interposition großer Gefäße, zystischer Läsionen oder dilatierter Gänge zwischen Sonde und Zielobjekt die Messungen beeinträchtigen könnte (Cosgrove et al., 2013). Konkret wurde deren Einfluss bisher nicht erforscht und lässt sich wohl auch nicht verallgemeinern.

In Zusammenschau scheint die Beschaffenheit der Vorlaufstrecke Einfluss auf die Entstehung von Fehlmessungen sowie die Streuung und Genauigkeit der Messwerte zu nehmen. Erstmals konnte dies unter standardisierten Bedingungen am Modell gezeigt werden. Dabei war insbesondere der Linear-schallkopf betroffen.

Nach bisheriger Datenlage ist für die klinische Anwendung am Patienten zu empfehlen, die Sonde so zu platzieren, dass der Weg von dieser zum Zielobjekt möglichst kurz ist und keine offensichtlich heterogenen Strukturen enthält. Zudem sollte darauf geachtet werden, dass der Patient in entspannter Position untersucht wird, da durch Kontraktion der Muskulatur die Vorlaufstrecke sowie der Einfluss der Anisotropie - und somit die Menge an Störfaktoren - zunehmen (Gennisson et al., 2010).

Genanntes ist freilich oft nur begrenzt umsetzbar und weitere Studien sind notwendig, um das tatsächliche Ausmaß des Einflusses am Patienten einschätzen zu können.

4.3 Einfluss untersucherabhängiger Faktoren

4.3.1 Druck

Erstmals wurde unter standardisierten Bedingungen am Phantom die Beeinflussung der ARFI-Elastographie durch den Druck, der mittels Schallkopf am Messobjekt ausgeübt wird, untersucht. Die theoretische Überlegung dabei ist, dass Gewebe durch Druckausübung komprimiert wird, was zu dessen Verdichtung und damit Erhärtung führt; vorausgesetzt, das Messobjekt ist durch das Maß des aufgewendeten Drucks komprimierbar und das Volumen des Gewebes bleibt konstant, kann also nicht zur Seite ausweichen. Demnach sollten sich durch Variation des Drucks auch ARFI-Messwerte und Streuung entsprechend verändern.

Interessanterweise zeigte sich weder in den Haltearm-, noch in den Interobserver-Studien ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich der Abweichung vom wahren Wert oder der Streuung. Dies galt auch für die Analyse der nach Schallkopf bzw. Läsionshärten aufgetrennten Daten. Bei den gemessenen Kugelläsionen war bei Druckausübung im B-Bild allerdings eine deutliche Kompression zu erkennen. Zudem war das Modell von einem starren Gehäuse umgeben, sodass die Möglichkeit, dass das Material auf die Seite ausweichen konnte, auf ein Minimum begrenzt gewesen sein sollte (aber letztlich nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann).

In den ad dato veröffentlichten Arbeiten zum Einfluss des durch den Schallkopf ausgeübten Drucks auf die Ultraschall-Elastographie finden sich einige Hinweise, dass ein solcher besteht.

Am eindrücklichsten zeigte sich dies an Untersuchungen der Brust – einem Organ, das durch seine oberflächliche Lage und leichte Komprimierbarkeit (relativ weiches Gewebe, harte Brustwand als Widerlager) für die Auswirkungen des Drucks besonders empfänglich erscheint. Die Arbeitsgruppe um Tozaki beschreibt, dass ARFI-Messwerte unter Kompression signifikant höher waren als ohne (Fettgewebe: 3,33 m/s vs. 2,66 m/s; Drüsenparenchym: 3,84 m/s vs. 3,03 m/s), ordnet den Unterschied allerdings als klinisch geringfügig relevant ein (Tozaki et al., 2011).

Barr und Zhang untersuchten die Auswirkung auf die Ultraschall-Elastographie bei gradueller Druckzunahme an der Brust. Die SWV stieg dabei – abhängig vom Gewebetyp in unterschiedlichem Ausmaß – non-linear an: bei weichem Gewebe wie Fett verdoppelte sich z.B. die SWV bei einem Druckanstieg von 10 % und erreichte bei starker Kompression Werte, die für Brustkarzinome üblich sind (Barr and Zhang, 2012). Abweichend dazu kamen Krouskop et al. bei Untersuchungen von

Gewebeproben der Brust ex vivo mittels spezieller mechanischer Testvorrichtung zu dem Ergebnis, dass der Elastizitätsmodul des Fettgewebes bei zunehmender Druckausübung konstant blieb, was w-möglich daran lag, dass die Gewebeproben nicht auf ein bestimmtes Volumen begrenzt waren wie es bei in- vivo-Messungen der Fall ist (Krouskop et al., 1998).

Eine norwegische Forschungsgruppe zeigte einen Zusammenhang zwischen Schallkopfdruck und ARFI-Werten an Transplantatnieren. Dazu verwendete sie einen eigens konstruierten Haltearm, durch den mittels Anbringen von Gewichten der Druck auf die Konvexsonde 4C1 von 22 bis 2990 g variiert werden konnte. Der Haupteffekt wurde im Wertebereich von kleiner 500 g beobachtet: so stiegen die SWVs bei 22 g vs. 490 g um ca. 1,3 m/s, bei 2990 g vs. 490 g hingegen nur noch ca. 0,5 m/s, so dass sie mit zunehmendem Druck nach initialem Anstieg näherungsweise ein Plateau erreichten (Syversveen et al., 2012).

Auch bei Elastographie-Anwendungen am Hals wurde beobachtet, dass Messobjekte durch hohen Sondendruck artifiziell hart bemessen wurden (Bhatia et al., 2013).

An der Leber wurde der besagte Faktor bisher nur als Erklärungsversuch für erfasste Differenzen zwischen den ARFI-Werten am linken vs. rechten Leberlappen bzw. oberflächlicher vs. tiefer ROI-Position bzw. sub- vs. interkostaler Schallkopfplatzierung herangezogen. Jedoch wurde er in diesem Organ bisher nicht systematisch untersucht und alternativ waren stets auch andere Thesen vorgeschlagen worden wie die Nähe des linken Leberlappens zur Aorta (Pulsationen), zum Magen (unterschiedlicher Füllungszustand) bzw. zum Diaphragma (Atembewegungen) (Kaminuma et al., 2011, Toshima et al., 2011, Karlas et al., 2011).

Neben dem Druck von außen durch den Schallwandler ist auch die Druckzunahme von innen mit konsekutiver Veränderung der Gewebeelastizität Gegenstand wissenschaftlicher Arbeiten. So konnte bereits an mehreren Patientenkollektiven mit obstruktiver Cholestase gezeigt werden, dass die Lebersteifigkeit bei biliärer Obstruktion erhöht war, sich nach erfolgreicher Therapie mit endoskopischer retrograder Cholangiographie aber wieder besserte. Gründe für die Erhöhung waren vermutlich der behinderte Gallenabfluss mit sekundären entzündlichen und fibrotischen Veränderungen, wodurch es nur langsam zur Normalisierung der Steifigkeit kam (Attia et al., 2014, Pfeifer et al., 2014).

Ebenso wurde eine Zunahme der elastographisch bestimmten Härte der Leber bei erhöhtem zentralen Venendruck (Millonig et al., 2010, Tiermodell: Schweineleber in und ex vivo sowie Patientenstudie: Probanden mit dekompensierter Rechtsherzinsuffizienz und nach Rekompensation) bzw. der Leber und Milz bei portaler Hypertension (Sharma et al., 2012, Patientenkollektiv mit extrahepatischer Portalvenenobstruktion vs. Normkollektiv) festgestellt.

An Schweinenieren in vivo wurde bei experimentell verursachtem Harnstau bzw. Nierenvenenverschluss ein Anstieg der SWVs verzeichnet, bei Nierenarterienverschluss ein entsprechender Abfall (Gennisson et al., 2012).

Obige Ergebnisse zeigen, dass Druck die Härtewerte offensichtlich wiederholt beeinflusst hat. Je nach betrachtetem Gewebe und dessen mechanischen Eigenschaften variiert die Reaktion auf diesen.

Womöglich hat in den vorliegenden Untersuchungen am Modell die manuell aufgebrachte Kraft nicht ausgereicht, um das Material genügend zu komprimieren und dadurch dessen Härte entsprechend zu verändern. Um den Einfluss des Drucks auf die Ultraschall-Elastographie systematisch zu untersuchen, wären demnach ggf. ein anderes Phantom sowie eine spezielle Vorrichtung notwendig, mit der größere Kräfte ausgeübt werden können.

In der klinischen Anwendung scheint die Ausprägung des Druckeinflusses von Art, Lage und Komprimierbarkeit des Gewebes sowie individuellen Faktoren des Patienten abhängig zu sein.

Dass die Höhe des Drucks auch stark vom Untersucher abhängig ist, konnte in den Interobserver-Studien gezeigt werden: insgesamt reichte dessen Spanne von 300 bis 4800 g. Auffällig war insbesondere die unterschiedliche Einschätzung der Druckstärke: während mancher Untersucher Drücke von bis zu 2400 g als gering bewertete, empfanden andere schon 600 g als viel (3.1.3.1). Die häufig zu lesende Angabe, es sei wenig Druck aufgewendet worden, umfasst also ein breites Wertespektrum.

(Es sei erwähnt, dass alle beteiligten Untersucher im Klinikalltag überwiegend Abdomensonographie durchführen, sodass ein Unterschied bezüglich der individuellen Auffassung von viel und wenig Druck aufgrund ihrer Routine in differierenden Ultraschallanwendungen weitgehend auszuschließen ist.)

Interessant war auch die Beobachtung, dass der Druck unbewusst erhöht wurde, wenn eine Läsion schwer darstellbar war.

Angaben zur Höhe des Drucks, der vom Untersucher durch den Schallkopf ausgeübt wird, sind rar:

Bei Boman et al. wird berichtet, während der Echokardiographie sei eine longitudinale Kraft auf den Schallwandler von bis zu 100 N registriert worden (Boman et al., 2009). In einer anderen Forschungsarbeit zur roboterassistierten Sonographie der Arteriae carotides betrug die Kompressionskraft maximal 6,4 N (Salcudean et al., 1999), in einer Studie über ein Roboter-System für intraoperativen Ultraschall wurde bei einer Vielzahl von Scans durch den Sonographeur im Mittel eine Kraft von 7 N aufgewendet (Goldberg et al., 2001).

Grundsätzlich ist es schwierig, den Schallkopfdruck zu quantifizieren. Denkbar wäre eine an den Schallwandler angebrachte Drucksonde, welche die aufgewendeten Drücke in realer Zeit abbilden kann. Eine solche – wenn verfügbar – ist aber vermutlich teuer, ggf. unhandlich und von fraglichem klinischen Wert. Eine solche wäre wohl hauptsächlich für wissenschaftliche Fragestellungen interessant. Barr et al. haben in ihrer Arbeit an der Brust das Problem mit einer semiquantitativen Methode gelöst: sie maßen die Strecke vom Schallwandler zu einer Struktur, die konstant im B-Bild aller Aufnahmen einer Serie darstellbar war, mit und ohne Kompression, bildeten daraus den Quotienten, subtrahierten diesen von eins und gaben das Ergebnis in Prozent an (Barr and Zhang, 2012).

Die Druckmessung mittels Waage ist am Patienten natürlich schwierig umzusetzen und auch am Modell mit dem Makel behaftet, dass keine Echtzeiterfassung möglich war: stattdessen wurde durch ständige Anzeigen-Beobachtung eines Helfers ein Durchschnitt aus den angezeigten Werten ermittelt. Es kann sich dabei also nur um einen ungefähren Wert handeln, was eine gewisse Limitation dieser Studie darstellte, für die behandelte Fragestellung aber ausreichte.

Insgesamt kann in der künstlich geschaffenen Messsituation am Phantom unter Anweisungen sicherlich nicht die volle Realität abgebildet werden. Auch wird der aufgewandte Sondendruck je nach untersuchter Region und Patientenkonstitution variieren. Allerdings geben die Ergebnisse einen ersten Anhalt, um Angaben wie „wenig“ oder „viel“ Druck besser quantifizieren zu können. Zudem zeigte sich, dass subjektive Angaben zur Stärke des Sondendrucks mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Solange es keine eindeutigen Forschungsergebnisse zum Einfluss des Schallkopfdrucks auf die Härte der jeweiligen Zielorgane gibt, sollte man diesen möglichst gering halten. Um das Ausmaß des angewendeten Drucks bei ARFI-Messungen zu kontrollieren, kann man z.B. nach einer Vereinfachung der Methode von Barr et al. beobachten, inwieweit sich ein entfernter Punkt im B-Bild dem Schallkopf durch die Kompression im Vergleich zu minimalem Druckaufwand nähert.

Zugleich gilt es bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken, dass hohe Härtewerte auch durch intraparenchymatöse Druckzunahmen bedingt sein können. Entsprechend wichtig ist die Zusammenschau der sonographischen und elastographischen Ergebnisse mit Klinik und Anamnese.

4.3.2 Übereinstimmung verschiedener Untersucher

Die Interobserver-Studien, in denen zehn Untersucher jeweils 240 valide Messwerte am Elastographie-Modell erhoben, ist die bisher größte Untersuchung zur Evaluation der Objektivierbarkeit der ARFI-Methode und zudem die erste, in der dies unter standardisierten Bedingungen organunabhängig am Phantom durchgeführt wurde. Die Ultraschall-Elastographie mittels „Virtual Touch™ tissue quantification“ erwies am Modell mit einer Interobserver-Übereinstimmung, ausgedrückt als Intraclass Correlation Coefficient (ICC) von 0,981 (95 %-KI = (0,968; 0,991), $p < 0,001^*$; 3.1.3.2), eine sehr hohe Objektivierbarkeit.

Bei Messungen an der Leber wurden bisher ICCs von bis zu über 0,8 bestimmt, wobei zum Teil ein Zusammenhang zwischen der Güte der Übereinstimmung und Faktoren wie Höhe des Body-Mass-Index, Geschlecht, Messlokalisierung und der An- bzw. Abwesenheit von Aszites oder Zirrhose festgestellt wurde (D'Onofrio et al., 2010, Bota et al., 2012, Jaffer et al., 2012).

An der Niere erreichte der ICC schlechte bis gute Maße: bei Erhebungen der Arbeitsgruppe um Syversveen et al. an Transplantatnieren lag er bei 0,31 (95 %-KI = (-0,03; 0,60)) (2011), bei He et al. hingegen bei 0,890 (95 %-KI = (0,743; 0,955); $p < 0,01^*$) (2014) und bei Messungen von Guo et al. an Eigennieren wurde die Übereinstimmung mit einem ICC von 0,64 (95 %-KI = (0,13; 0,82),

$p = 0,011^*$) beziffert (2013b). Gründe für die hohe Differenz der ermittelten ICCs waren womöglich Unterschiede zwischen den Messmodalitäten: während Syversveen et al. im Mittelgeschoss und Unterpol der Transplantatniere maßen (jeweils an der Lokalisation, die am nächsten zur Haut lag) und jede gemessene SWV einbezogen, platzierten He et al. die ROI stets im Mittelgeschoss der Transplantatniere (hier hatten sie in einer Subgruppe geringere Varianzen als an den Polen festgestellt:

CV = 8,64 % bzw. 14,60 % und 15,07 % in Mittelgeschoss, Ober- und Unterpol). Guo et al. strichen jeweils von sieben erhobenen Einzelwerten den kleinsten und größten.

Bei der Arbeit von Bota et al. wurden die Messergebnisse von fünf, in allen anderen genannten Arbeiten von je zwei Untersuchern verglichen.

Am Modell sind die Untersuchungsbedingungen weitaus einfacher als am Patienten. An diesen kann die ROI z.B. aufgrund der Atembewegungen nicht konstant an derselben Stelle platziert werden bzw. wird sie zuweilen absichtlich zum besseren Überblick über die Härte eines größeren Bereichs des Zielgewebes an verschiedenen Orten positioniert. Je nach Heterogenität von Aufbau und Härte der Zielstruktur sowie Einwirkung anderer anatomischer, physiologischer und pathologischer Faktoren, bedeutet eine andere ROI-Platzierung zugleich ein anderes Messergebnis. Macht sich dies schon durch eine Zunahme der Streuung der Messergebnisse ein und desselben Untersuchers bemerkbar, so wohl erst recht auch bei denen verschiedener Untersucher (bei Guo et al. war z.B. der intraclass correlation coefficient = 0,6; bei Bota et al. = 0,9; der intraobserver coefficient of variation bei Syversveen et al. lag bei 22 % bzw. 24 %).

Das Maß der Objektivierbarkeit der ARFI-Elastographie hängt also hauptsächlich davon ab, was und wie gemessen wird. Dass die Methode diesbezüglich Potenzial hat, wurde durch vorliegende Interobserver-Studien gezeigt. Wie sich dies aber klinisch umsetzen lässt, muss organspezifisch eruiert werden. Eine sinnvolle Standardisierung des Messvorgangs spielt auch hier eine große Rolle.

4.4 Limitationen der Arbeit und Ausblick

Je mehr die ARFI-Elastographie verwendet wird – sei es in Studien oder im klinischen Umfeld –, umso wichtiger wird eine Standardisierung des Messverfahrens, um die Objektivierbarkeit der Ergebnisse zu verbessern. Eine solche kann nur entwickelt werden, wenn man weiß, wodurch die Methode beeinflusst wird.

Mit vorliegenden Studien am Modell konnten einige Hinweise zur Wirkung verschiedener Faktoren auf die ARFI-Elastographie geliefert werden. Durch das Studiendesign am Phantom können diese prinzipiell auf Messungen jedes Organs bezogen werden. Deren Gültigkeit muss allerdings in weiteren

Studien am Patienten unter Berücksichtigung lokaler Umstände des jeweiligen Zielgewebes überprüft werden.

Ein Schwachpunkt des in den Modellstudien verwendeten Phantoms ist, dass dieses nur fünf verschiedene Härten aufwies und die ARFI-Technologie somit nur stichprobenartig an diesen geprüft werden konnte. Es fehlen also Daten zu Härtebereichen dazwischen, die nur durch Extrapolation geschätzt werden können. Allerdings war das verwendete Modell nach aktuellem Wissensstand das einzig verfügbare dieser Art und mit insgesamt 7,3 bis 74,0 kPa konnte ein recht breites Spektrum abgedeckt werden. Durch den anfangs als Nachteil betrachteten Umstand, dass aus logistischen Gründen die Messungen an zwei verschiedenen Fabrikaten durchgeführt werden mussten, entstand also der Vorteil, insgesamt zehn verschiedene Härten beurteilen zu können: So konnten zusätzliche Erkenntnisse gewonnen und die Ergebnisse an einen durch die am anderen Fabrikat bestätigt werden.

Es ist letzten Endes nicht gänzlich auszuschließen, dass sich die vom Hersteller angegebenen Härten des Modells durch Verschleiß verändert haben und damit von den als Referenz verwendeten Elastizitätsmoduln abwichen: eine Kontrolle dieser mit Hilfe einer anderen Methode wurde nicht durchgeführt.

Neben den genannten allgemeinen Hinweisen zur Beeinflussung der ARFI-Methode konnten durch die Patientenstudie zusätzlich Daten zur ARFI-Messung speziell an der Transplantatniere erbracht werden: Mit einem Kollektiv von 59 Patienten (aus insgesamt 62 rekrutierten Patienten) ist sie die bis dahin größte Studie zur Ultraschall-Elastographie an der Transplantatniere. (Kürzlich wurde eine noch größere Arbeit mit einem Kollektiv von 72 eingeschlossenen aus insgesamt 102 rekrutierten Patienten veröffentlicht (He et al., 2014).)

Limitiert wird sie durch das Fehlen einer Referenz: insbesondere beim Vergleich der ARFI-Messungen in Cortex und Medulla renalis wäre eine parallele histologische Beurteilung von Interesse, ggf. mit einer zusätzlichen Untersuchung mechanischer Eigenschaften anhand einer Gewebeprobe ex vivo. Da durch transkutane Biopsien nur selten Material aus beiden Kompartimenten erlangt wird, wäre eine groß angelegte Studie – idealerweise unter Beteiligung mehrerer Zentren – notwendig.

Weitere Punkte zu Limitationen und Ausblicken wurden bereits in den einzelnen Absätzen dieser Diskussion an passender Stelle vorgebracht und sollen hier nicht repetiert werden.

5 Zusammenfassung

Grundlagen:

Die ARFI-Quantification ist ein neues bildgebendes Verfahren zur nicht-invasiven Bestimmung der Elastizitätseigenschaften von Gewebe mittels Ultraschall. Sie geht zurück auf die Jahrtausende alte Methode der Palpation.

Die ad dato veröffentlichten Studien zu ARFI-Messungen an der Transplantatniere zeigen z.T. widersprüchliche Ergebnisse, Richtlinien zum praktischen Vorgehen bei deren Anwendung fehlen.

Um den Einfluss der Faktoren Schallkopfwahl, Messfeldpositionierung sowie Druck und Untersucherabhängigkeit auf die ARFI-Elastographie zu evaluieren, bestimmten wir mittels „Virtual Touch™ tissue quantification“ (Siemens, Erlangen, Deutschland) die Scherwellengeschwindigkeiten (SWVs) an Läsionen bekannter Härte des „049 Elasticity QA Phantom“ (Computerized Imaging Reference Systems; Norfolk, Virginia, USA) und an Transplantatnieren von 59 (62 rekrutierten) Patienten.

Patienten, Material und Methoden:

Ein Teil der Studien am Modell wurde zur besseren Standardisierung mit Hilfe eines Haltearms durchgeführt (sog. Haltearm-Studien), in einem anderen Teil nahmen zehn Untersucher die Messungen vor (sog. Interobserver-Studien).

Im Rahmen der Patientenstudie wurden mit den Schallwandlern 4C1 und 9L4 je acht Einzelmessungen in Cortex renalis (4C1) bzw. Cortex renalis und Medulla renalis (9L4) an Oberpol, Mittelgeschoss und Unterpol der Transplantatniere vorgenommen.

Ergebnisse:

ARFI-Quantification zeigte sich im Härtebereich von 7,3 – 61,5 kPa (1,56 – 4,53 m/s) als eine valide Methode. Bei einer Steifigkeit von 74 kPa (4,97 m/s) jedoch nahmen Abweichung vom wahren Wert sowie Streuung und teilweise auch Fehlmessungen („XXXX“) erheblich zu.

Die beiden Schallköpfe maßen sowohl in den Modell- als auch in den Patientenstudien überwiegend signifikant unterschiedliche Werte (z.B. Mittelgeschoss 4C1 Rinde: $2,98 \pm 0,63$ m/s vs. 9L4 Rinde: $3,28 \pm 0,79$ m/s; $p = 0,002^*$). Die Richtung der Abweichung war am Ultraschallphantom härteabhängig.

Im Bereich von 18,0 kPa (2,45 m/s) lag der Konvexschallkopf, in Bereichen von 7,3 kPa (1,53 m/s) und über 47,0 kPa (3,96 m/s) der Linearschallkopf näher am wahren Wert. Der Linearschallkopf 9L4 erwies sich also über einen größeren Bereich als der Genauere, zeigte aber Schwachpunkte bei Messungen in Strukturen unterschiedlicher Elastizitätseigenschaften (verglichen mit 4C1 signifikant höhere Differenz zum Sollwert: $0,54 \pm 0,22$ m/s vs. $0,22 \pm 0,21$ m/s; $p = 0,002^*$), in der Tiefe sowie in Messreihen, bei denen durch Schweinemuskulatur hindurch geschallt wurde. Unter letzteren beiden Modalitäten nahmen Streuung und Unterschied vom wahren Wert in den Interobserver-Studien jeweils signifikant zu (positiver Regressionskoeffizient, $p \leq 0,004^*$).

In den Transplantatnieren korrelierten die Messwerte in Rinde versus Mark signifikant schwach bis moderat (je anatomischer Abschnitt $r = 0,274 - 0,534$, $p \leq 0,036^*$). Dabei streuten diese überwiegend in der Medulla signifikant stärker (z.B. im Mittelgeschoss: durchschnittliche Standardabweichung im Mark $0,39 \pm 0,27$ m/s vs. in der Rinde $0,32 \pm 0,19$ m/s; $p = 0,039^*$).

Enthielt die „Region of interest“ (= ROI) Strukturen verschiedener Steifigkeit, so war die Bestimmung der SWV zwar möglich, allerdings unter Einbußen von Validität und Reliabilität: Im Vergleich zu Messungen in Materie einheitlicher Härte nahmen die Differenz vom Soll ($0,21 \pm 0,12$ vs. $0,38 \pm 0,27$; $p = 0,050^*$) und die Standardabweichung ($0,02 \pm 0,01$ vs. $0,04 \pm 0,04$; $p = 0,010^*$) signifikant zu.

In der Tiefe sowie bei Einbringen eines Stücks Schweinemuskel zwischen Sonde und Modell nahmen die Absolutwerte ab (z.B. für 9L4 ohne $3,33 \pm 1,39$ m/s vs. mit Muskel $2,86 \pm 1,04$ m/s; $p = 0,040^*$).

Bei Variation des Winkels, den die ROI mit der Oberfläche des Messobjekts bildet, von 0 bis 20°, zeigte sich in der linearen Regressionsanalyse weder hinsichtlich des Mittelwerts noch bezüglich des Unterschieds vom Sollwert oder der Streuung ein signifikanter Zusammenhang (B nahe 0, $p > 0,05$).

Der Druck, den der Untersucher mit dem Schallwandler auf das Modell ausübte, war eine sehr subjektive Größe: was der Eine als wenig Druck einschätzte (300 – 2400 g), hielt ein Anderer bereits für starke Kompression (600 – 4800 g). Auf die ARFI-Werte zeigte sich in unseren Modellstudien diesbezüglich kein Einfluss (B nahe 0, $p > 0,05$). In Zusammenschau mit der aktuellen Literatur und theoretischen Überlegungen ist ein solcher aber anzunehmen und wurde in unseren Studien womöglich durch die Beschaffenheit des verwendeten Modells verdeckt.

In den Interobserver-Studien erwies sich die ARFI-Quantifikation als sehr gut objektivierbare Methode (ICC = 0,981, $p < 0,001^*$).

Schlussfolgerungen und Ausblick:

Durch den komplexen Aufbau der Niere als anisotropes und heterogenes Organ ist die ARFI-Messung auch am Transplantat eine Herausforderung.

Nach den hier erhobenen Resultaten aus Studien an Modell und Patient empfiehlt es sich, das Messfeld in einem möglichst homogenen Bereich der Nierenrinde zu platzieren. Zudem sollte dessen Position weitgehend so gewählt werden, dass die Vorlaufstrecke zwischen Sonde und ROI kurz ist und keine offensichtlich heterogenen Strukturen beinhaltet. Es gilt, den Schallkopf ohne zusätzlichen Druck aufzusetzen und unter schwierigen Messbedingungen besser auf den Konvexwandler zurück zu greifen.

Der verwendete Schallkopf und das Elastographie-System müssen aufgrund der Verschiedenheit der damit erhobenen Messwerte sowohl in Hinblick auf die Interpretation der Ergebnisse als auch auf die Messungen im Verlauf unbedingt dokumentiert werden.

Die Gültigkeit der hier postulierten Hinweise zur Wirkung verschiedener Faktoren auf die ARFI-Elastographie muss in weiteren Studien am Patienten unter Berücksichtigung lokaler Umstände des jeweiligen Zielgewebes mittels eines standardisierten Messprotokolls überprüft werden.

Anhang

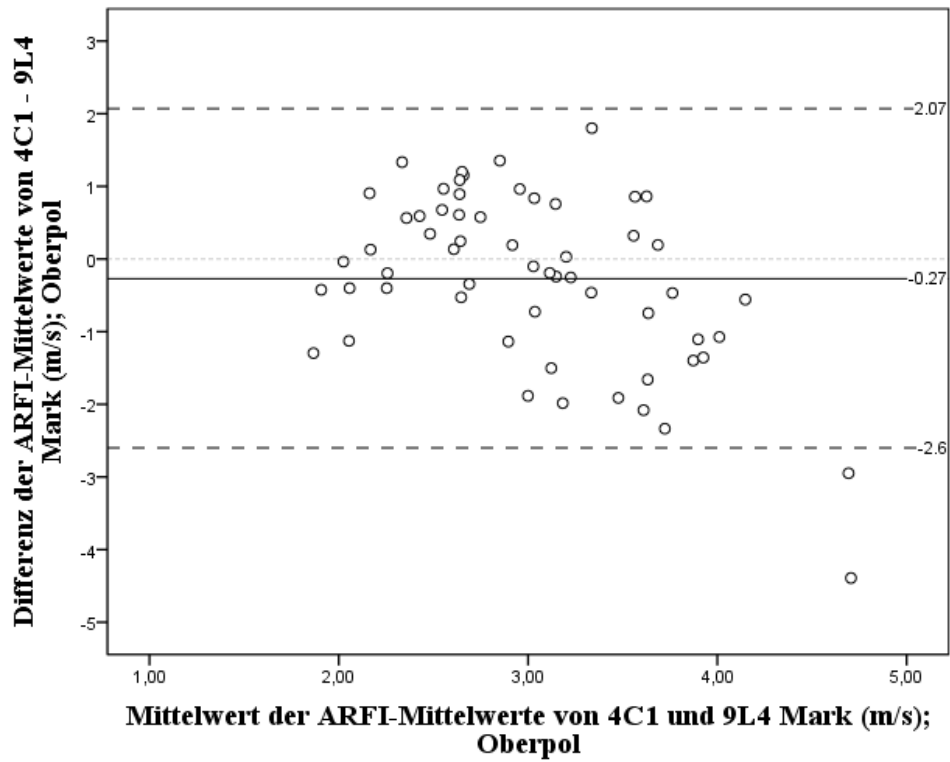


Abbildung 26: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ARFI-Werte von Konvexschallkopf 4C1 und Linearschallkopf 9L4 im Mark, gemessen im Oberpol der Transplantatniere.

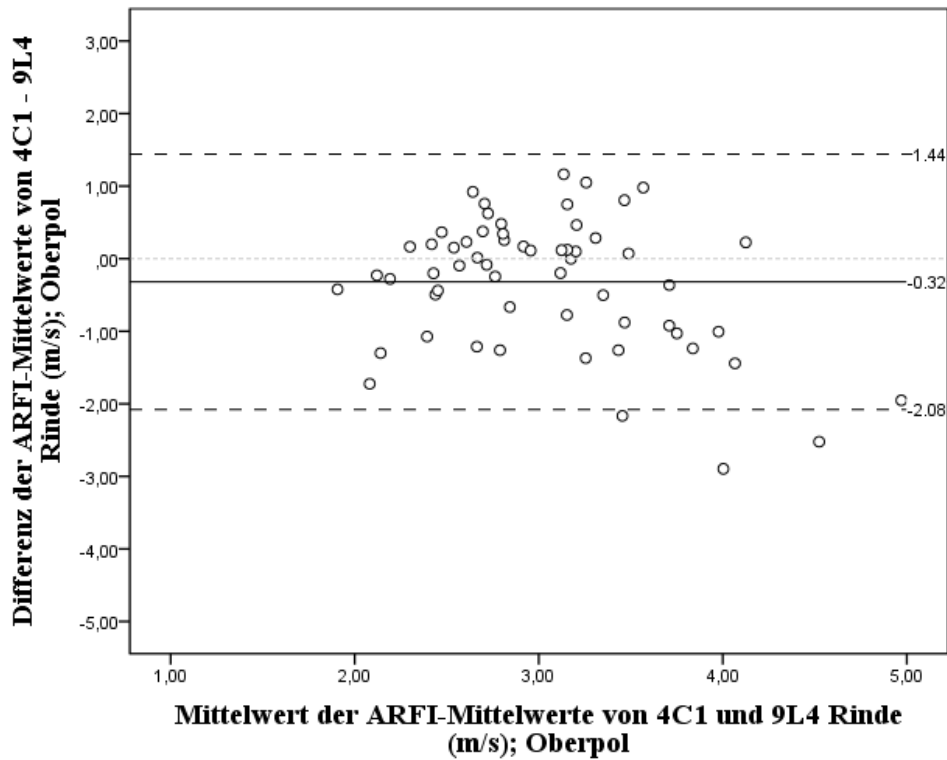


Abbildung 27: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ARFI-Werte von Konkavschallkopf 4C1 und Linearschallkopf 9L4 in der Rinde, gemessen im Oberpol der Transplantatniere.

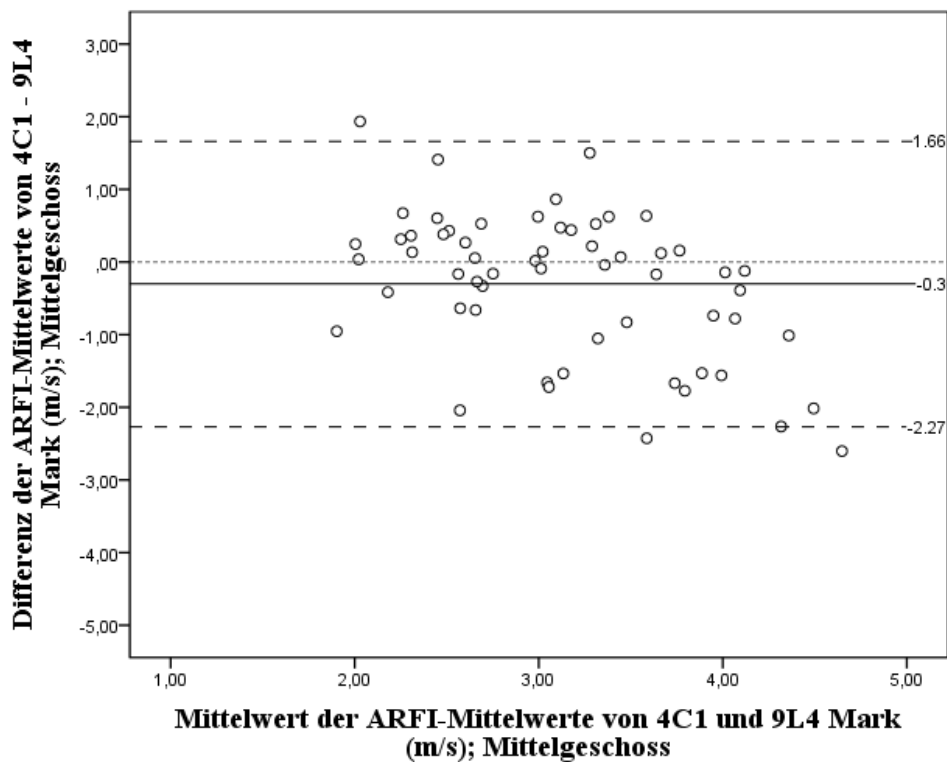


Abbildung 28: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ARFI-Werte von Konkavschallkopf 4C1 und Linearschallkopf 9L4 im Mark, gemessen im Mittelgeschoss der Transplantatniere.

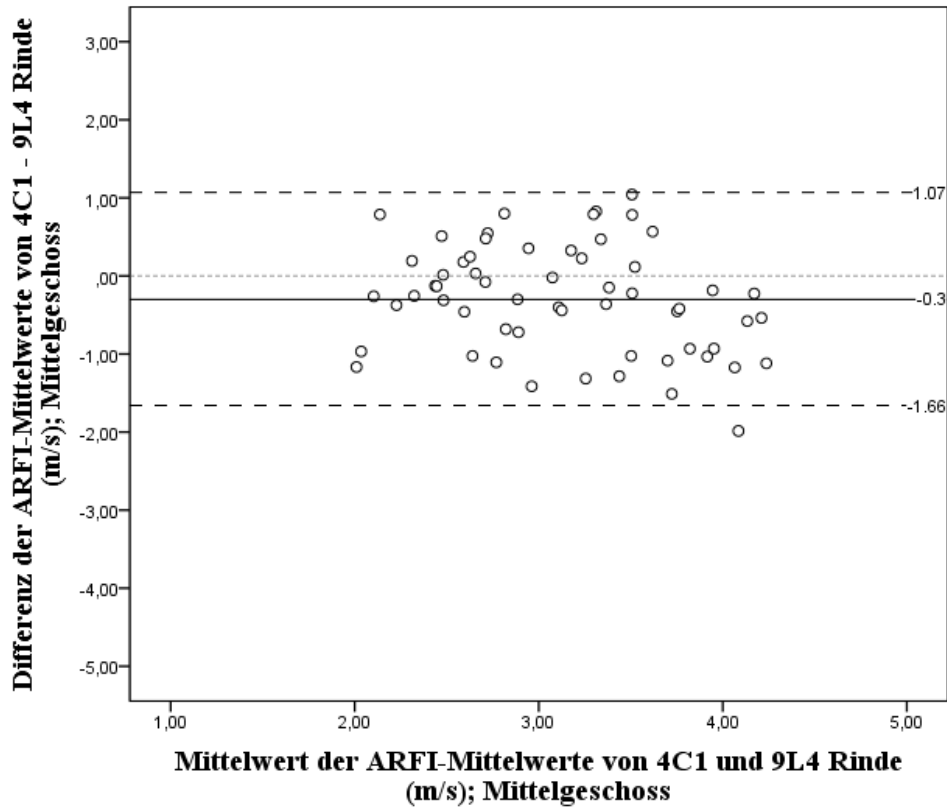


Abbildung 29: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ARFI-Werte von Konvexschallkopf 4C1 und Linearschallkopf 9L4 in der Rinde, gemessen im Mittelgeschoss der Transplantatniere.

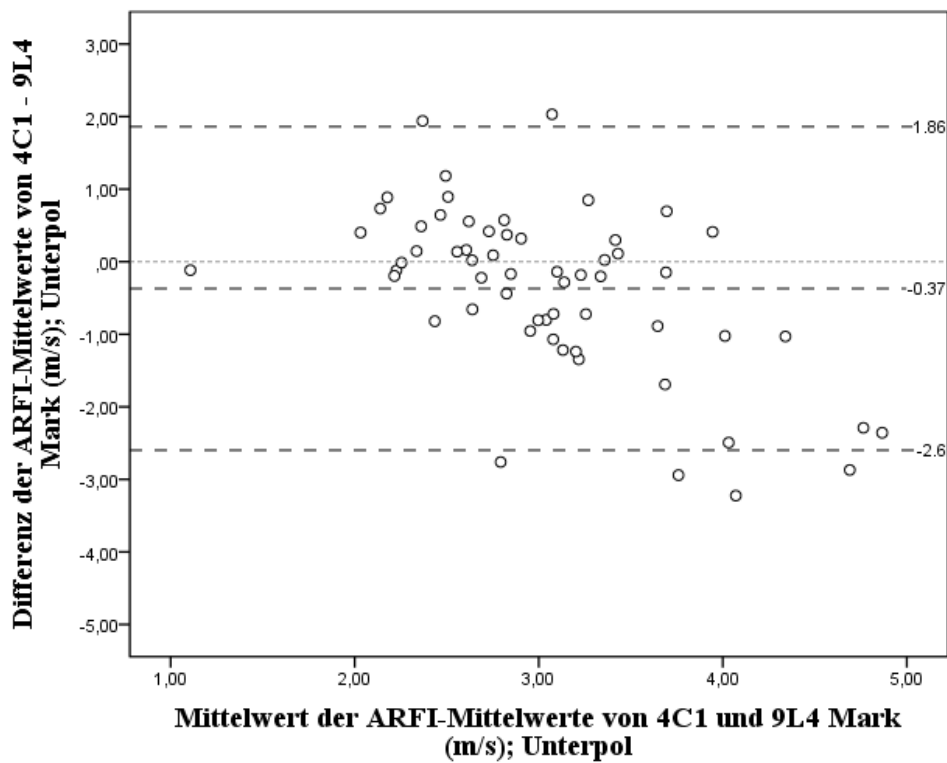


Abbildung 30: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ARFI-Werte von Konvexschallkopf 4C1 und Linearschallkopf 9L4 im Mark, gemessen im Unterpole der Transplantatniere.

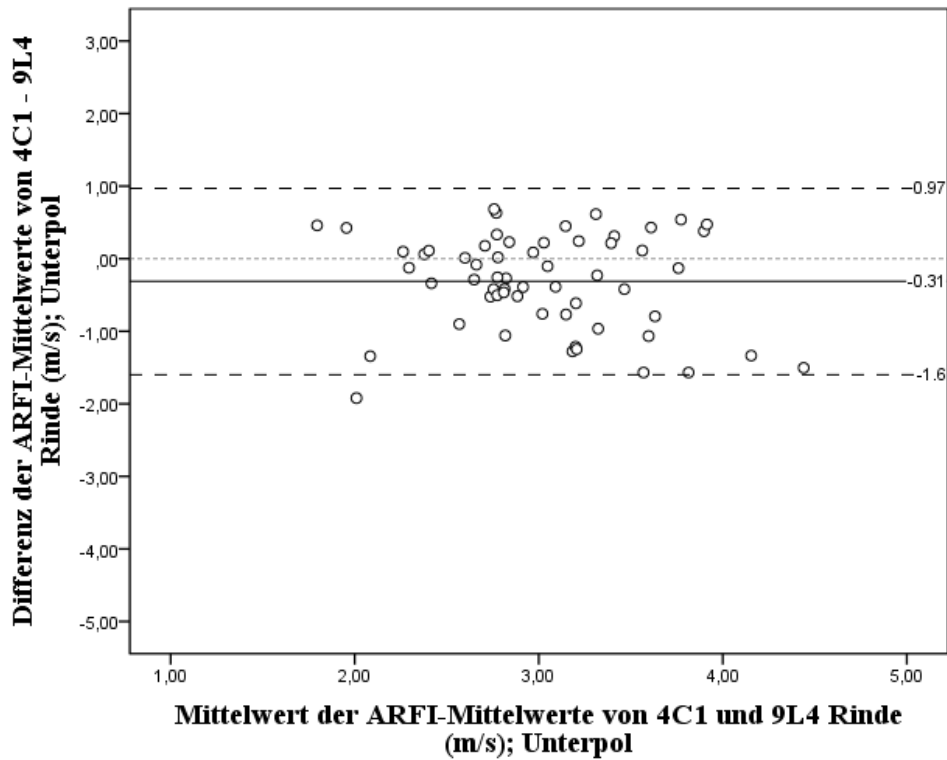


Abbildung 31: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ARFI-Werte von Konvexschallkopf 4C1 und Linearschallkopf 9L4 in der Rinde, gemessen im Unterpol der Transplantatniere.

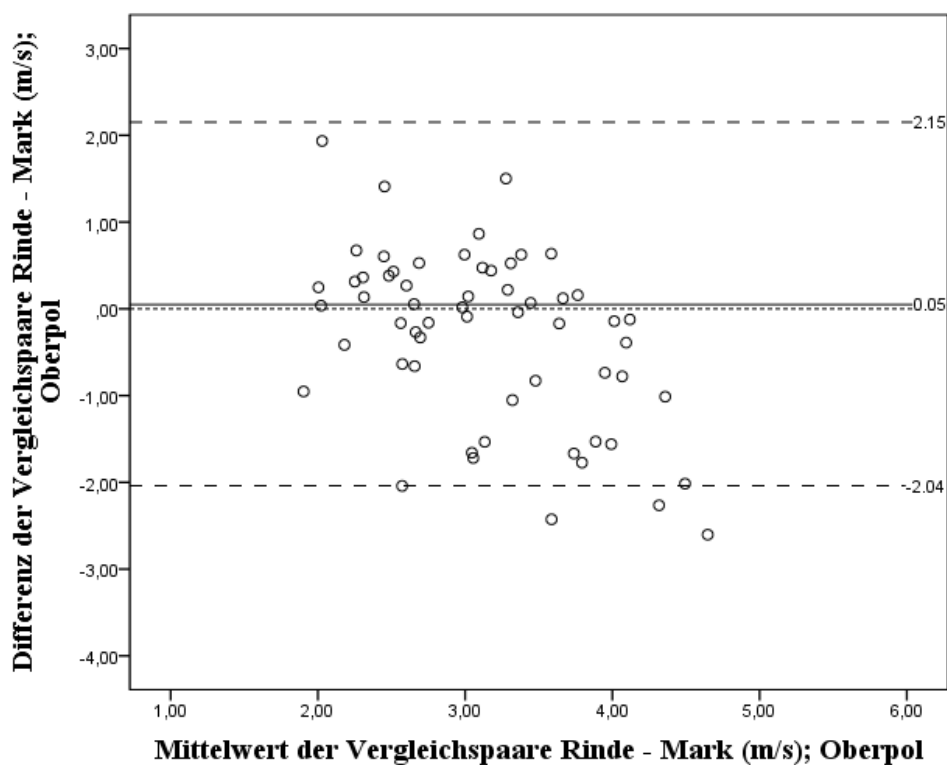


Abbildung 32: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ARFI-Werte von Cortex renalis und Medulla renalis im Oberpol der Transplantatniere.

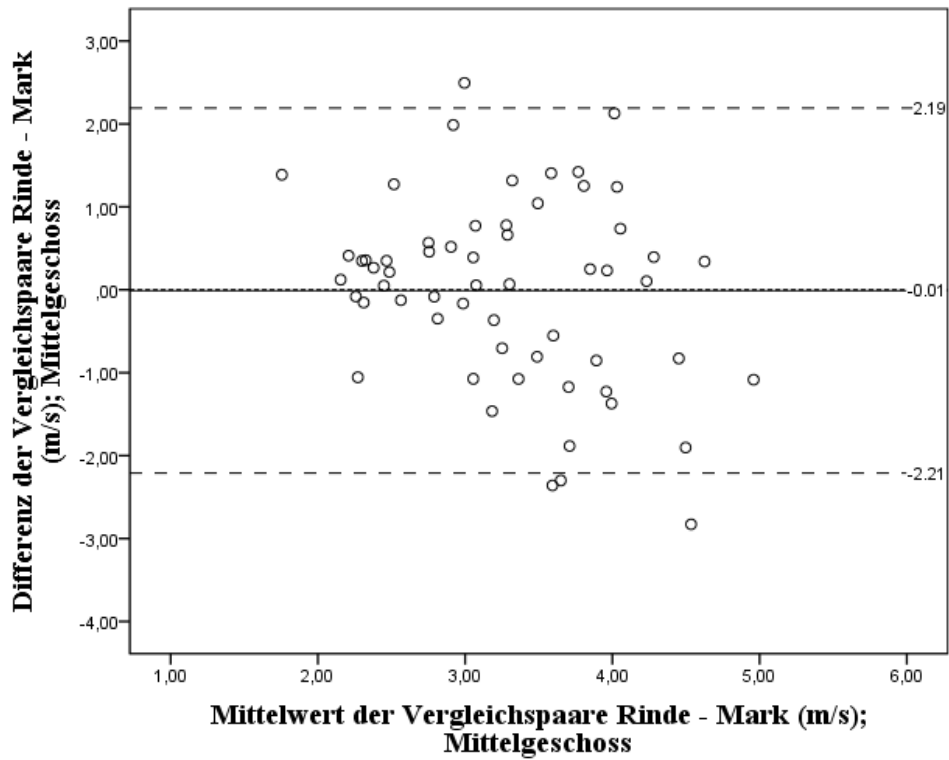


Abbildung 33: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ARFI-Werte von Cortex renalis und Medulla renalis im Mittelgeschoss der Transplantatniere.

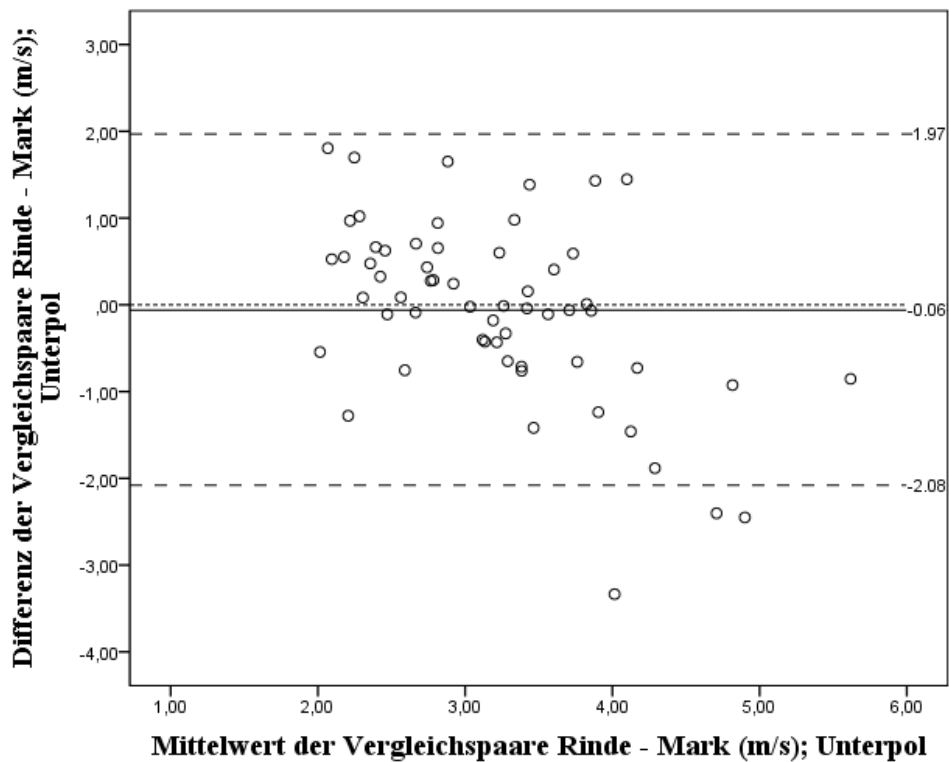


Abbildung 34: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ARFI-Werte von Cortex renalis und Medulla renalis im Unterpole der Transplantatniere.

Literaturverzeichnis

- Ahn, K. S., Kang, C. H., Hong, S. J. & Jeong, W. K. Ultrasound elastography of lateral epicondylitis: clinical feasibility of quantitative elastographic measurements. *AJR Am J Roentgenol*, 202 (2014) 1094-9.
- Aigner, F., Schafer, G., Steiner, E., Jaschke, W., Horninger, W., Herrmann, T. R., Nagele, U., Halpern, E. J. & Frauscher, F. Value of enhanced transrectal ultrasound targeted biopsy for prostate cancer diagnosis: a retrospective data analysis. *World J Urol*, 30 (2012) 341-6.
- Amann, K. & Buttner, M. Beurteilung der Nierenbiopsie: Was der Nephrologe vom (Nephro-) Pathologen wissen will. *Pathologe*, 32 Suppl 2 (2011) 361-9.
- Arndt, R., Schmidt, S., Loddenkemper, C., Grunbaum, M., Zidek, W., Van Der Giet, M. & Westhoff, T. H. Noninvasive evaluation of renal allograft fibrosis by transient elastography--a pilot study. *Transpl Int*, 23 (2010) 871-7.
- Attia, D., Pischke, S., Negm, A. A., Rifai, K., Manns, M. P., Gebel, M. J., Lankisch, T. O. & Potthoff, A. Changes in liver stiffness using acoustic radiation force impulse imaging in patients with obstructive cholestasis and cholangitis. *Dig Liver Dis*, 46 (2014) 625-31.
- Bamber, J., Cosgrove, D., Dietrich, C. F., Fromageau, J., Bojunga, J., Calliada, F., Cantisani, V., Correas, J. M., D'onofrio, M., Drakonaki, E. E., Fink, M., Friedrich-Rust, M., Gilja, O. H., Havre, R. F., Jenssen, C., Klausner, A. S., 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*, 34 (2013) 169-84.
- Barr, R. G. & Zhang, Z. Effects of precompression on elasticity imaging of the breast: development of a clinically useful semiquantitative method of precompression assessment. *J Ultrasound Med*, 31 (2012) 895-902.
- Barrault, C., Roudot-Thoraval, F., Tran Van Nhieu, J., Atanasiu, C., Kluger, M. D., Medkour, F., Douvin, C., Mallat, A., Zafrani, E. S., Cherqui, D. & Duvoux, C. Non-invasive assessment of liver graft fibrosis by transient elastography after liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 37 (2013) 347-52.
- Bensamoun, S. F., Robert, L., Leclerc, G. E., Debernard, L. & Charleux, F. Stiffness imaging of the kidney and adjacent abdominal tissues measured simultaneously using magnetic resonance elastography. *Clin Imaging*, 35 (2011) 284-7.
- Bercoff, J. ShearWave™ Elastography. Supersonic Imagine, S.A. Aix-en-Provence, France (2008) Available: <http://sonoworld.com/Client/Centers/WhitePaper.aspx?ContentId=66>; Accessed 06/09/2014.
- Berg, W. A., Cosgrove, D. O., Dore, C. J., Schafer, F. K., Svensson, W. E., Hooley, R. J., Ohlinger, R., Mendelson, E. B., Balu-Maestro, C., Locatelli, M., Tourasse, C., Cavanaugh, B. C., Juhan, V., Stavros, A. T., Tardivon, A., Gay, J., Henry, J. P. & Cohen-Bacrie, C. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology*, 262 (2012) 435-49.
- Bhatia, K. S., Lee, Y. Y., Yuen, E. H. & Ahuja, A. T. Ultrasound elastography in the head and neck. Part I. Basic principles and practical aspects. *Cancer Imaging*, 13 (2013) 253-9.
- Boman, K., Olofsson, M., Forsberg, J. & Bostrom, S. A. Remote-controlled robotic arm for real-time echocardiography: the diagnostic future for patients in rural areas? *Telemed J E Health*, 15 (2009) 142-7.
- Bonsib, S. M., Reznicek, M. J. & Wright, F. H. Renal medulla in the diagnosis of acute cellular rejection. *Transplantation*, 48 (1989) 690-2.
- Bota, S., Sporea, I., Sirli, R., Popescu, A., Danila, M. & Costachescu, D. Intra- and interoperator reproducibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography--preliminary results. *Ultrasound Med Biol*, 38 (2012) 1103-8.
- Bota, S., Sporea, I., Sirli, R., Popescu, A., Danila, M. & Sendroiu, M. Factors that influence the correlation of acoustic radiation force impulse (ARFI), elastography with liver fibrosis. *Med Ultrason*, 13 (2011) 135-40.

- Bota, S., Sporea, I., Sirli, R., Popescu, A. & Jurchis, A. Factors which influence the accuracy of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Ultrasound Med Biol*, 39 (2013) 407-12.
- Castera, L., Foucher, J., Bernard, P. H., Carvalho, F., Allaix, D., Merrouche, W., Couzigou, P. & De Ledingham, V. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*, 51 (2010) 828-35.
- Castera, L., Vergniol, J., Foucher, J., Le Bail, B., Chanteloup, E., Haaser, M., Darriet, M., Couzigou, P. & De Ledingham, V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 128 (2005) 343-50.
- Chang, S., Kim, M. J., Kim, J. & Lee, M. J. Variability of shear wave velocity using different frequencies in acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography: a phantom and normal liver study. *Ultraschall Med*, 34 (2013) 260-5.
- Cosgrove, D., Piscaglia, F., Bamber, J., Bojunga, J., Correas, J. M., Gilja, O. H., Klausner, A. S., Sporea, I., Calliada, F., Cantisani, V., D'onofrio, M., Drakonaki, E. E., Fink, M., Friedrich-Rust, M., Fromageau, J., Havre, R. F., Jenssen, C., Ohlinger, R., Saftoiu, A., Schaefer, F. & Dietrich, C. F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*, 34 (2013) 238-53.
- Cosgrove, D. O., Berg, W. A., Dore, C. J., Skyba, D. M., Henry, J. P., Gay, J. & Cohen-Bacrie, C. Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *Eur Radiol*, 22 (2012) 1023-32.
- D'anastasi, M., Schneevoigt, B. S., Trottmann, M., Crispin, A., Stief, C., Reiser, M. F. & Clevert, D. A. Acoustic radiation force impulse imaging of the testes: a preliminary experience. *Clin Hemorheol Microcirc*, 49 (2011) 105-14.
- D'onofrio, M., Gallotti, A. & Mucelli, R. P. Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: Measurement repeatability and normal values in the healthy liver. *AJR Am J Roentgenol*, 195 (2010) 132-6.
- De Ledingham, V., Vergniol, J., Foucher, J., El-Hajbi, F., Merrouche, W. & Rigalleau, V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int*, 30 (2010) 1043-8.
- De Ledingham, V., Wong, V. W., Vergniol, J., Wong, G. L., Foucher, J., Chu, S. H., Le Bail, B., Choi, P. C., Chermak, F., Yiu, K. K., Merrouche, W. & Chan, H. L. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan(R). *J Hepatol*, 56 (2012) 833-9.
- Doyle, M. M., Bamber, J. C., Fuechsel, F. & Bush, N. L. A freehand elastographic imaging approach for clinical breast imaging: system development and performance evaluation. *Ultrasound Med Biol*, 27 (2001) 1347-57.
- Dumont, D., Dahl, J., Miller, E., Allen, J., Fahey, B. & Trahey, G. Lower-limb vascular imaging with acoustic radiation force elastography: demonstration of in vivo feasibility. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 56 (2009) 931-44.
- Ferraioli, G., Tinelli, C., Dal Bello, B., Zicchetti, M., Filice, G. & Filice, C. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology*, 56 (2012) 2125-33.
- Foucher, J., Castera, L., Bernard, P. H., Adhoute, X., Laharie, D., Bertet, J., Couzigou, P. & De Ledingham, V. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 18 (2006) 411-2.
- Fraquelli, M., Rigamonti, C., Casazza, G., Conte, D., Donato, M. F., Ronchi, G. & Colombo, M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*, 56 (2007) 968-73.
- Friedrich-Rust, M., Wunder, K., Kriener, S., Sotoudeh, F., Richter, S., Bojunga, J., Herrmann, E., Poynard, T., Dietrich, C. F., Vermehren, J., Zeuzem, S. & Sarrazin, C. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology*, 252 (2009) 595-604.

- Fuchs, T., Woyton, R., Pomorski, M., Wiatrowski, A., Slejman, N., Tomialowicz, M., Florjanski, J., Milnerowicz-Nabzdyk, E. & Zimmer, M. Sonoelastography of the uterine cervix as a new diagnostic tool of cervical assessment in pregnant women - preliminary report. *Ginekol Pol*, 84 12-6.
- Gallotti, A., D'onofrio, M. & Pozzi Mucelli, R. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) technique in ultrasound with Virtual Touch tissue quantification of the upper abdomen. *Radiol Med*, 115 (2010) 889-97.
- Gao, J., Min, R., Hamilton, J., Weitzel, W., Chen, J., Juluru, K. & Rubin, J. M. Corticomedullary strain ratio: a quantitative marker for assessment of renal allograft cortical fibrosis. *J Ultrasound Med*, 32 (2013) 1769-75.
- Gennisson, J. L., Catheline, S., Chaffai, S. & Fink, M. Transient elastography in anisotropic medium: application to the measurement of slow and fast shear wave speeds in muscles. *J Acoust Soc Am*, 114 (2003) 536-41.
- Gennisson, J. L., Deffieux, T., Fink, M. & Tanter, M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*, 94 (2013) 487-95.
- Gennisson, J. L., Deffieux, T., Mace, E., Montaldo, G., Fink, M. & Tanter, M. Viscoelastic and anisotropic mechanical properties of in vivo muscle tissue assessed by supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol*, 36 (2010) 789-801.
- Gennisson, J. L., Grenier, N., Combe, C. & Tanter, M. Supersonic shear wave elastography of in vivo pig kidney: influence of blood pressure, urinary pressure and tissue anisotropy. *Ultrasound Med Biol*, 38 (2012) 1559-67.
- Ghajarzadeh, M., Sodagari, F. & Shakiba, M. Diagnostic accuracy of sonoelastography in detecting malignant thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 202 (2014) W379-89.
- Glüer, C. C., Blake, G., Lu, Y., Blunt, B. A., Jergas, M. & Genant, H. K. Accurate assessment of precision errors: How to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporosis International*, 5 (1995) 262-270.
- Goertz, R. S., Amann, K., Heide, R., Bernatik, T., Neurath, M. F. & Strobel, D. An abdominal and thyroid status with Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry--a feasibility study: Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry of human organs. *Eur J Radiol*, 80 (2011) e226-30.
- Goertz, R. S., Sturm, J., Pfeifer, L., Wildner, D., Wachter, D. L., Neurath, M. F. & Strobel, D. ARFI cut-off values and significance of standard deviation for liver fibrosis staging in patients with chronic liver disease. *Ann Hepatol*, 12 (2013) 935-41.
- Goldberg, R., Dumitru, M., Taylor, R. & Stoianovici, D. A Modular Robotic System for Ultrasound Image Acquisition. In: Niessen, W. & Viergever, M. (eds.) "Lecture Notes in computer Science". Springer Berlin / Heidelberg (2001), 1430-1432
- Goyal, R., Mallick, S. R., Mahanta, M., Kedia, S., Shalimar, Dhingra, R., Sharma, H., Das, P., Datta Gupta, S., Panda, S. & Acharya, S. K. Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*, 28 (2013) 1738-45.
- Grenier, N., Gennisson, J. L., Cornelis, F., Le Bras, Y. & Couzi, L. Renal ultrasound elastography. *Diagn Interv Imaging*, 94 (2013) 545-50.
- Grenier, N., Poulain, S., Lepreux, S., Gennisson, J. L., Dallaudiere, B., Lebras, Y., Bavu, E., Servais, A., Meas-Yedid, V., Piccoli, M., Bachelet, T., Tanter, M., Merville, P. & Couzi, L. Quantitative elastography of renal transplants using supersonic shear imaging: a pilot study. *Eur Radiol*, 22 (2012) 2138-46.
- Grouven, U., Bender, R., Ziegler, A. & Lange, S. Vergleich von Messmethoden. *Dtsch med Wochenschr*, 132 (2007) e69-e73.
- Guo, L. H., Xu, H. X., Fu, H. J., Peng, A., Zhang, Y. F. & Liu, L. N. Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive evaluation of renal parenchyma elasticity: preliminary findings. *PLoS One*, 8 (2013a) e68925 (S. 1-8).
- Guo, L. H., Xu, H. X., Fu, H. J., Peng, A., Zhang, Y. F. & Liu, L. N. Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive evaluation of renal parenchyma elasticity: preliminary findings. *PLoS One*, 8 (2013b) e68925.

- He, W. Y., Jin, Y. J., Wang, W. P., Li, C. L., Ji, Z. B. & Yang, C. Tissue elasticity quantification by acoustic radiation force impulse for the assessment of renal allograft function. *Ultrasound Med Biol*, 40 (2014) 322-9.
- Horster, S., Mandel, P., Zchoval, R. & Clevert, D. A. Comparing acoustic radiation force impulse imaging to transient elastography to assess liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre. *Clin Hemorheol Microcirc*, 46 (2010) 159-68.
- Ingiliz, P., Chhay, K. P., Munteanu, M., Lebray, P., Ngo, Y., Roulot, D., Benhamou, Y., Thabut, D., Ratziu, V. & Poynard, T. Applicability and variability of liver stiffness measurements according to probe position. *World J Gastroenterol*, 15 (2009) 3398-404.
- Jaffer, O. S., Lung, P. F., Bosanac, D., Patel, V. M., Ryan, S. M., Heneghan, M. A., Quaglia, A. & Sidhu, P. S. Acoustic radiation force impulse quantification: repeatability of measurements in selected liver segments and influence of age, body mass index and liver capsule-to-box distance. *Br J Radiol*, 85 (2012) e858-63.
- Kaminuma, C., Tsushima, Y., Matsumoto, N., Kurabayashi, T., Taketomi-Takahashi, A. & Endo, K. Reliable Measurement Procedure of Virtual Touch Tissue Quantification With Acoustic Radiation Force Impulse Imaging. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 30 (2011) 745-751.
- Karlas, T., Pfrepper, C., Wiegand, J., Wittekind, C., Neuschulz, M., Mossner, J., Berg, T., Troltzsch, M. & Keim, V. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 46 (2011) 1458-67.
- Krouskop, T. A., Wheeler, T. M., Kallel, F., Garra, B. S. & Hall, T. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging*, 20 (1998) 260-74.
- Lazebnik, R. S. Tissue Strain Analytics: Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification. ACUSON S2000 Ultrasound System. Siemens Medical Solutions USA, Inc. Mountain View, CA (2008) Available: http://www.healthcare.siemens.de/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@ultrasound/documents/download/mdaw/mtuy/~edisp/whitepaper_virtualtouch-00064633.pdf; Accessed 05/09/2014.
- Lupsor, M., Badea, R., Stefanescu, H., Sparchez, Z., Branda, H., Serban, A. & Maniu, A. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointest Liver Dis*, 18 (2009) 303-10.
- Madsen, K., Nielsen, S. & Tisher, C. Anatomy of the kidney. In: Brenner, B. M. (ed.) "Brenner & Rector's The Kidney". 8th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia [u.a.] (2008), 25-90
- Manduca, A., Oliphant, T. E., Dresner, M. A., Mahowald, J. L., Kruse, S. A., Amromin, E., Felmlee, J. P., Greenleaf, J. F. & Ehman, R. L. Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity. *Med Image Anal*, 5 (2001) 237-54.
- Mansour, N., Stock, K. F., Chaker, A., Bas, M. & Knopf, A. Evaluation of parotid gland lesions with standard ultrasound, color duplex sonography, sonoelastography, and acoustic radiation force impulse imaging - a pilot study. *Ultraschall Med*, 33 (2012) 283-8.
- Mei, M., Ni, J., Liu, D., Jin, P. & Sun, L. EUS elastography for diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*, 77 (2013) 578-89.
- Michler, M. Die Palpation im Corpus Hippocraticum. Ein Beitrag zur Geschichte der antiken Diagnostik. *Janus (organe de la Société Historique Néerlandaise des Sciences Médicales, Exactes et Naturelles)*, 57 (1970) 261-292.
- Millonig, G., Friedrich, S., Adolf, S., Fonouni, H., Golriz, M., Mehrabi, A., Stiefel, P., Poschl, G., Buchler, M. W., Seitz, H. K. & Mueller, S. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol*, 52 (2010) 206-10.
- Miyamoto, H., Miura, T., Morizaki, Y., Uehara, K., Ohe, T. & Tanaka, S. Comparative study on the stiffness of transverse carpal ligament between normal subjects and carpal tunnel syndrome patients. *Hand Surg*, 18 (2013) 209-14.
- Molina, F. S., Gomez, L. F., Florido, J., Padilla, M. C. & Nicolaidis, K. H. Quantification of cervical elastography: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39 (2012) 685-9.

- Nightingale, K., Mcleavey, S. & Trahey, G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Biol*, 29 (2003) 1715-23.
- Nightingale, K., Soo, M. S., Nightingale, R. & Trahey, G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol*, 28 (2002) 227-35.
- Nord, H. J. Biopsy diagnosis of cirrhosis: blind percutaneous versus guided direct vision techniques--a review. *Gastrointest Endosc*, 28 (1982) 102-4.
- Nunn, J. F. *Ancient Egyptian medicine*, British Museum Press, London (1996)
- Ophir, J., Cespedes, I., Ponnekanti, H., Yazdi, Y. & Li, X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*, 13 (1991) 111-34.
- Palmeri, M. L. & Nightingale, K. R. On the thermal effects associated with radiation force imaging of soft tissue. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 51 (2004) 551-65.
- Palmeri, M. L. & Nightingale, K. R. What challenges must be overcome before ultrasound elasticity imaging is ready for the clinic? *Imaging Med*, 3 (2011) 433-444.
- Palmeri, M. L., Rouze, N. C., Wang, M. H., Xuan, D. & Nightingale, K. R. Quantifying the impact of shear wavelength and kernel size on shear wave speed estimation. *Ultrasonics Symposium (IUS)*, 2010 IEEE, 11-14 Oct. 2010 (2010) 13-16.
- Palmeri, M. L., Wang, M. H., Rouze, N. C., Abdelmalek, M. F., Guy, C. D., Moser, B., Diehl, A. M. & Nightingale, K. R. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 55 (2011) 666-72.
- Papazoglou, S., Braun, J., Hamhaber, U. & Sack, I. Two-dimensional waveform analysis in MR elastography of skeletal muscles. *Phys Med Biol*, 50 (2005) 1313-25.
- Pfeifer, L., Strobel, D., Neurath, M. F. & Wildner, D. Liver Stiffness Assessed by Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Technology Is Considerably Increased in Patients with Cholestasis. *Ultraschall Med*, 35 (2014) 364-367.
- Popescu, A., Bota, S., Sporea, I., Sirli, R., Danila, M., Racean, S., Suseanu, D., Gradinaru, O. & Ivascu Siegfried, C. The influence of food intake on liver stiffness values assessed by acoustic radiation force impulse elastography-preliminary results. *Ultrasound Med Biol*, 39 (2013) 579-84.
- Potthoff, A., Attia, D., Pischke, S., Kirschner, J., Mederacke, I., Wedemeyer, H., Manns, M. P., Gebel, M. J. & Rifai, K. Influence of different frequencies and insertion depths on the diagnostic accuracy of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Eur J Radiol*, 82 (2013) 1207-12.
- Ries, M., Jones, R. A., Basseau, F., Moonen, C. T. & Grenier, N. Diffusion tensor MRI of the human kidney. *J Magn Reson Imaging*, 14 (2001) 42-9.
- Robic, M. A., Procopet, B., Metivier, S., Peron, J. M., Selves, J., Vinel, J. P. & Bureau, C. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol*, 55 (2011) 1017-24.
- Rouviere, O., Souchon, R., Pagnoux, G., Menager, J. M. & Chapelon, J. Y. Magnetic resonance elastography of the kidneys: feasibility and reproducibility in young healthy adults. *J Magn Reson Imaging*, 34 (2011) 880-6.
- Rustemovic, N., Cukovic-Cavka, S., Brinar, M., Radic, D., Opacic, M., Ostojic, R. & Vucelic, B. A pilot study of transrectal endoscopic ultrasound elastography in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*, 11 (2011) 113 (S. 1-8).
- Salcudean, S. E., Bell, G., Bachmann, S., Zhu, W. H., Abolmaesumi, P. & Lawrence, P. D. Robot-Assisted Diagnostic Ultrasound – Design and Feasibility Experiments. In: Taylor, C. & Colchester, A. (eds.) "Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI'99". Springer Berlin Heidelberg (1999), 1062-1071
- Sandrini, L., Fourquet, B., Hasquenoph, J. M., Yon, S., Fournier, C., Mal, F., Christidis, C., Zioli, M., Poulet, B., Kazemi, F., Beaugrand, M. & Palau, R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*, 29 (2003) 1705-13.
- Schirmacher, P., Fleig, W. E., Tannapfel, A., Langner, C., Dries, V., Terracciano, L., Denk, H. & Dienes, H. P. [Bioptic diagnosis of chronic hepatitis. Results of an evidence-based consensus

- conference of the German Society of Pathology, of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases and of Compensated Hepatitis (HepNet)]. *Pathologie*, 25 (2004) 337-48.
- Sharma, P., Mishra, S. R., Kumar, M., Sharma, B. C. & Sarin, S. K. Liver and spleen stiffness in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Radiology*, 263 (2012) 893-9.
- Siemens Medical Solutions USA, Inc. ACUSON S2000. Customer Information Note. USA (2012a).
- Siemens Medical Solutions USA, Inc. ACUSON S2000. Diagnostic Ultrasound System. Instructions for Use. USA (2012b).
- Sirli, R., Sporea, I., Bota, S. & Jurchis, A. Factors influencing reliability of liver stiffness measurements using transient elastography (M-probe)-monocentric experience. *Eur J Radiol*, 82 (2013) e313-6.
- Sis, B., Sarioglu, S., Celik, A., Kasap, B., Yildiz, S., Kavukcu, S., Gulay, H. & Camsari, T. Renal medullary changes in renal allograft recipients with raised serum creatinine. *J Clin Pathol*, 59 (2006) 377-81.
- Solez, K., Colvin, R. B., Racusen, L. C., Haas, M., Sis, B., Mengel, M., Halloran, P. F., Baldwin, W., Banfi, G., Collins, A. B., Cosio, F., David, D. S., Drachenberg, C., Einecke, G., Fogo, A. B., Gibson, I. W., Glotz, D., Iskandar, S. S., Kraus, E., Lerut, E., Mannon, R. B., Mihatsch, M., Nankivell, B. J., Nickleit, V., Papadimitriou, J. C., Randhawa, P., Regele, H., Renaudin, K., Roberts, I., Seron, D., Smith, R. N. & Valente, M. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*, 8 (2008) 753-60.
- Solez, K., Colvin, R. B., Racusen, L. C., Sis, B., Halloran, P. F., Birk, P. E., Campbell, P. M., Cascalho, M., Collins, A. B., Demetris, A. J., Drachenberg, C. B., Gibson, I. W., Grimm, P. C., Haas, M., Lerut, E., Liapis, H., Mannon, R. B., Marcus, P. B., Mengel, M., Mihatsch, M. J., Nankivell, B. J., Nickleit, V., Papadimitriou, J. C., Platt, J. L., Randhawa, P., Roberts, I., Salinas-Madriga, L., Salomon, D. R., Seron, D., Sheaff, M. & Weening, J. J. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant*, 7 (2007) 518-26.
- Sommerer, C., Scharf, M., Seitz, C., Millonig, G., Seitz, H. K., Zeier, M. & Mueller, S. Assessment of renal allograft fibrosis by transient elastography. *Transpl Int*, 26 (2013) 545-51.
- Son, C. Y., Kim, S. U., Han, W. K., Choi, G. H., Park, H., Yang, S. C., Choi, J. S., Park, J. Y., Kim Do, Y., Ahn, S. H., Chon, C. Y. & Han, K. H. Normal liver elasticity values using acoustic radiation force impulse imaging: a prospective study in healthy living liver and kidney donors. *J Gastroenterol Hepatol*, 27 (2012) 130-6.
- Sporea, I., Bota, S., Jurchis, A., Sirli, R., Gradinaru-Tascau, O., Popescu, A., Ratiu, I. & Szilaski, M. Acoustic radiation force impulse and supersonic shear imaging versus transient elastography for liver fibrosis assessment. *Ultrasound Med Biol*, 39 (2013a) 1933-41.
- Sporea, I., Bota, S., Peck-Radosavljevic, M., Sirli, R., Tanaka, H., Iijima, H., Badea, R., Lupsor, M., Fierbinteanu-Braticevici, C., Petrisor, A., Saito, H., Ebinuma, H., Friedrich-Rust, M., Sarrazin, C., Takahashi, H., Ono, N., Piscaglia, F., Borghi, A., D'onofrio, M., Gallotti, A., Ferlitsch, A., Popescu, A. & Danila, M. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol*, 81 (2012) 4112-8.
- Sporea, I., Gilja, O. H., Bota, S., Sirli, R. & Popescu, A. Liver elastography - an update. *Med Ultrason*, 15 (2013b) 304-14.
- Stavropoulou, M., Bräsen, J. H., Tyzcynski, B., Kribben, A. & Eisenberger, U. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) as a tool to quantify tissue elasticity in renal allograft rejection. *Transplant International*, 27 (2014) 28-29.
- Stock, K., Klein, B., Vo Cong, M., Renders, L., Büttner, M., Wagenpfeil, S., Matevossian, E., Schmaderer, C., Fischer, T., Heemann, U. & Küchle, C. ARFI-elasticity quantification for the evaluation of graft dysfunction and renal fibrosis in patients with renal allografts – a pilot study. *Ultraschall Med*, in review (2015).
- Stock, K. F. Besonderheiten der Transplantatniere. In: Akademie Niere (ed.) "Lehrbuch für Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2015. Begleitbuch zum X. Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Akademie Niere, 20. bis 24. April 2015, Münster". Pabst Science Publishers, Lengerich (2015), 482-491

- Stock, K. F., Klein, B. S., Cong, M. T., Regenbogen, C., Kemmner, S., Buttner, M., Wagenpfeil, S., Matevossian, E., Renders, L., Heemann, U. & Kuchle, C. ARFI-based tissue elasticity quantification and kidney graft dysfunction: first clinical experiences. *Clin Hemorheol Microcirc*, 49 (2011) 527-35.
- Stock, K. F., Klein, B. S., Vo Cong, M. T., Sarkar, O., Romisch, M., Regenbogen, C., Buttner, M., Schuster, T., Matevossian, E., Amann, K., Clevert, D. A., Heemann, U. & Kuchle, C. ARFI-based tissue elasticity quantification in comparison to histology for the diagnosis of renal transplant fibrosis. *Clin Hemorheol Microcirc*, 46 (2010) 139-48.
- Svensson, W. E. Innovations in Ultrasound. eSie Touch™ Elasticity Imaging. Siemens Medical Solutions USA, Inc. Mountain View, CA (2007) Available: http://www.healthcare.siemens.de/siemens_hwem-hwem_ssxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@ultrasound/documents/download/mdaw/mtq5/~edisp/whitepaper_elasticity-00064621.pdf; Accessed 29/03/2015.
- Swiatkowska-Freund, M., Traczyk-Los, A., Preis, K., Lukaszuk, M. & Zielinska, K. Prognostic value of elastography in predicting premature delivery. *Ginekol Pol*, 85 (2014) 204-7.
- Syversveen, T., Brabrand, K., Midtvedt, K., Strom, E. H., Hartmann, A., Jakobsen, J. A. & Berstad, A. E. Assessment of renal allograft fibrosis by acoustic radiation force impulse quantification - a pilot study. *Transpl Int*, 24 (2011) 100-5.
- Syversveen, T., Midtvedt, K., Berstad, A. E., Brabrand, K., Strom, E. H. & Abildgaard, A. Tissue elasticity estimated by acoustic radiation force impulse quantification depends on the applied transducer force: an experimental study in kidney transplant patients. *Eur Radiol*, 22 (2012) 2130-7.
- Ternifi, R., Gennisson, J. L., Tanter, M. & Beillas, P. Effects of storage temperature on the mechanical properties of porcine kidney estimated using shear wave elastography. *J Mech Behav Biomed Mater*, 28 (2013) 86-93.
- Toshima, T., Shirabe, K., Takeishi, K., Motomura, T., Mano, Y., Uchiyama, H., Yoshizumi, T., Soejima, Y., Taketomi, A. & Maehara, Y. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *J Gastroenterol*, 46 (2011) 705-11.
- Tourasse, C., Denier, J. F., Awada, A., Grataudour, A. C., Nessah-Bousquet, K. & Gay, J. Elastography in the assessment of sentinel lymph nodes prior to dissection. *Eur J Radiol*, 81 (2012) 3154-9.
- Tozaki, M., Isobe, S. & Fukuma, E. Preliminary study of ultrasonographic tissue quantification of the breast using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology. *Eur J Radiol*, 80 (2011) e182-7.
- Trahey, G. E., Palmeri, M. L., Bentley, R. C. & Nightingale, K. R. Acoustic radiation force impulse imaging of the mechanical properties of arteries: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Biol*, 30 (2004) 1163-71.
- Vermehren, J., Polta, A., Zimmermann, O., Herrmann, E., Poynard, T., Hofmann, W.-P., Bojunga, J., Sarrazin, C., Zeuzem, S. & Friedrich-Rust, M. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging with transient elastography for the detection of complications in patients with cirrhosis. *Liver International*, 32 (2012) 852-858.
- Wang, H., Nanra, R. S., Carney, S. L., Gillies, A. H., Hibberd, A. D., Jones, B. F., Murugasu, R., Price, A. & Trevillian, P. R. The renal medulla in acute renal allograft rejection: comparison with renal cortex. *Nephrol Dial Transplant*, 10 (1995) 1428-31.
- Wilczek, H. E. Percutaneous needle biopsy of the renal allograft. A clinical safety evaluation of 1129 biopsies. *Transplantation*, 50 (1990) 790-7.
- Woo, S., Kim, S. Y., Cho, J. Y. & Kim, S. H. Shear wave elastography for detection of prostate cancer: a preliminary study. *Korean J Radiol*, 15 (2014) 346-55.
- Yamanaka, N., Kaminuma, C., Taketomi-Takahashi, A. & Tsushima, Y. Reliable Measurement by Virtual Touch Tissue Quantification With Acoustic Radiation Force Impulse Imaging. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 31 (2012) 1239-1244.
- Yoon, K. T., Lim, S. M., Park, J. Y., Kim Do, Y., Ahn, S. H., Han, K. H., Chon, C. Y., Cho, M., Lee, J. W. & Kim, S. U. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography and effect of necroinflammation. *Dig Dis Sci*, 57 (2012) 1682-91.

- Zengel, P., Schrotzlmaier, F., Schwarz, F., Paprottka, P., Kramer, M., Berghaus, A. & Clevert, D. A. Elastography: a new diagnostic tool for evaluation of obstructive diseases of the salivary glands; primary results. *Clin Hemorheol Microcirc*, 50 (2012) 91-9.
- Zhi, H., Ou, B., Luo, B. M., Feng, X., Wen, Y. L. & Yang, H. Y. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *J Ultrasound Med*, 26 (2007) 807-15.

Danksagung

Mein größter Dank gilt Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann, der mir die Durchführung der Dissertation überhaupt erst ermöglichte.

Besonders großer Dank geht an meinen Betreuer, Herrn Priv-Doz. Dr. Konrad Stock, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Dies war neben klinischer, wissenschaftlicher und lehrender Tätigkeit sicherlich nicht immer leicht.

Er ermöglichte mir zudem erste Erfahrungen auf Kongressen mit eigener Poster-Vorstellung. In meiner Tätigkeit im Ultraschalllabor setzte und förderte er meine Begeisterung zur Sonographie und ich konnte durch sein Wissen und seinen vorbildlichen Umgang mit Personal und Patienten viel lernen.

Bei den Schwestern, Pflegern und Ärzten der nephrologischen und transplantationschirurgischen Abteilungen bedanke ich mich herzlich für die freundliche Kooperation.

Ebenso danke ich den Mitarbeiterinnen der nephrologischen Transplantationsambulanz und des Büros des Transplantationszentrums für die freundliche Unterstützung bei der Recherche nach Patientendaten.

Bei allen Ärzten, die sich als Untersucher an den Interobserver-Studien beteiligten, namentlich Dr. Anna-Lena Hasenau, Dr. Christine Hauser, PD Dr. Andreas Knopf, Dr. Ming Wen, Dr. Susanne Pies, Frau Claudia Regenbogen, Dr. Ollo Sakar, Dr. Klaus Thürmel, Dr. Agnes Wildenauer, und besonders Dr. Stefan Kemmner, Dr. Minh VoCong und Dr. Philipp Moog bedanke ich mich ganz herzlich. Ebenso gebührt mein Dank PD Dr. Lutz Renders, Dr. Klaus Thürmel, Dr. Claudius Kühle und PD Dr. Christoph Schmaderer für den anregenden Gedanken-Austausch.

Frau Strasser von der Firma gc- tech GmbH und Herrn Knetsch von der Firma Siemens danke ich recht herzlich für die Unterstützung und Beratung bezüglich des Elastographie-Phantoms.

Besonders danke ich auch den ehemaligen Mitarbeitern des IMSE Herrn Dipl.-Stat. Dr. Tibor Schuster und vor allem Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, der mich auch nach seinem Wechsel an die Universität des Saarlands großzügig unterstützte und für meine statistischen Fragen jederzeit ein offenes Ohr hatte.

Eine weitere großartige Hilfe war der Dipl.-Physiker Bernhard Gaßmann von der Sektion Technik der Schweizerischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (SGUM). Er bot mir auf seine stets heitere Art Unterstützung bei Fragen im Bereich Ultraschall und ARFI-Technologie, wofür ich ihm ganz herzlich danke.

In höchstem Maße und von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meinen Eltern Maria Magdalena und Joseph Hollerieth für die allzeitige Unterstützung.

Genau so meinen Geschwistern Elisabeth Orend und Korbinian Hollerieth sowie meinen Großeltern und Freunden für Ihren Beistand und Ihre stets aufmunternden Worte.

Zum Abschluss richte ich meinen besonderen Dank an alle Patientinnen und Patienten, die durch ihre bereitwillige Teilnahme an der Studie diese Arbeit ermöglicht haben.