

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bücken M.Sc.

# Ultraschallgestützte Quantifikation von Fettlebererkrankungen - Möglichkeiten und Grenzen -

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von: Carl Paul Nicolas Lessenich

geboren am: 28.03.1993 in Pirmasens

Tag der Promotion: 08.01.2026  
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. M. Hannig  
Berichterstatter: Prof. Reinhard Kubale  
Prof. Jörn Schattenberg  
Prof. Matthias Werner Laschke

# I. Inhaltsverzeichnis

<b><u>I. INHALTSVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>II</u></b>
<b><u>II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>V</u></b>
<b><u>III. TABELLENVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>VI</u></b>
<b><u>IV. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>VIII</u></b>
<b><u>1. ZUSAMMENFASSUNG .....</u></b>	<b><u>1</u></b>
1.1 ZUSAMMENFASSUNG – DEUTSCH .....	1
1.2 SUMMARY – ENGLISH.....	3
<b><u>2 EINLEITUNG .....</u></b>	<b><u>5</u></b>
2.1 FRAGESTELLUNG.....	5
2.2 DIE METABOLISCHE DYSFUNKTIONS-ASSOZIIERTE STEATOTISCHE LEBERERKRANKUNG....	6
2.3 DIAGNOSTIK DER MASLD.....	8
2.3.1 QUALITATIVE ULTRASCHALLDIAGNOSTIK.....	8
2.3.2 QUANTITATIVE ULTRASCHALLDIAGNOSTIK .....	8
2.3.3 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE/-SPEKTROSKOPIE .....	10
2.3.4 COMPUTERTOMOGRAPHIE .....	11
<b><u>3 METHODIK UND MATERIALIEN.....</u></b>	<b><u>12</u></b>
3.1 STUDIENDESIGN UND UNTERSUCHUNGSTECHNIK.....	12
3.2 STUDIENPROTOKOLL UND PATIENTENREKRUTIERUNG .....	13
3.2.1 VORSTUDIE .....	13
3.2.2 HAUPTSTUDIE .....	14
3.2.3 REPRODUZIERBARKEITSSTUDIE.....	16
3.3 MESSMETHODE UND UNTERSUCHUNGSTECHNIK .....	17
3.3.1 ULTRASCHALL .....	17
3.3.2 MRT-GERÄT/SEQUENZEN .....	19
3.4 STATISTIK .....	22
<b><u>4 ERGEBNISSE.....</u></b>	<b><u>23</u></b>

<b>4.1</b>	<b>VORSTUDIE: ESSENSABHÄNGIGKEIT .....</b>	<b>23</b>
<b>4.2</b>	<b>HAUPTSTUDIE ZUR VALIDIERUNG DER METHODE .....</b>	<b>29</b>
<b>4.3</b>	<b>REPRODUZIERBARKEITSSTUDIE.....</b>	<b>38</b>
<b>5</b>	<b><u>DISKUSSION.....</u></b>	<b><u>42</u></b>
<b>6</b>	<b><u>KONKLUSION UND BEANTWORTUNG DER EIGENEN FRAGESTELLUNG .....</u></b>	<b><u>46</u></b>
<b>7</b>	<b><u>PUBLIKATION UND KONGRESSBEITRÄGE .....</u></b>	<b><u>52</u></b>



## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign zur Evaluation der Wertigkeit der UDFF-Messung .....	12
Abbildung 2: Studienprotokoll zur Vorstudie .....	13
Abbildung 3: Patientenrekrutierung der Hauptstudie.....	15
Abbildung 4: Studienprotokoll zur Reproduzierbarkeitsstudie.....	16
Abbildung 5 a bis d: Vergleich der Messfelder für die kombinierte UDFF und Scherwellenmessung.	18
Abbildung 6 : Ergebnisse der MRT einer gesunden 30-jährigen Patientin (LiverLab).....	20
Abbildung 7: LiverLab eines 66-jährigen Patienten mit hohem Leberfettgehalt (S3).....	21
Abbildung 8: Vergleich der mittels des 6C1-Schallkopfes erhobenen UDFF-Werte zum Zeitpunkt vor der Essensaufnahme sowie nach einer, drei und fünf Stunden. ....	24
Abbildung 9: Vergleich der mittels des 5C1-Schallkopfes erhobenen UDFF-Werte zum Zeitpunkt vor der Essensaufnahme sowie nach einer, drei und fünf Stunden. ....	25
Abbildung 10: Vergleich der mittels des DAX-Schallkopfes erhobenen UDFF-Werte zum Zeitpunkt vor der Essensaufnahme sowie nach einer, drei und fünf Stunden. ....	25
Abbildung 11: Korrelation der UDFF-Werte des 6C1-Schallkopf zum Zeitpunkt vor Essensaufnahme und eine Stunde nach Essensaufnahme.....	26
Abbildung 12: Korrelation der UDFF-Werte des 5C1-Schallkopf zum Zeitpunkt vor Essensaufnahme und eine Stunde nach Essensaufnahme.....	27
Abbildung 13: Korrelation der UDFF-Werte des DAX-Schallkopf zum Zeitpunkt vor Essensaufnahme und eine Stunde nach Essensaufnahme.....	27
Abbildung 14: 27-jähriger, gesunder Proband mit normalem Fettgehalt in PDFF und UDFF.....	30
Abbildung 15: 55-jähriger Patient mit hohem Fettgehalt in PDFF und UDFF.....	30
Abbildung 16a. bis c.: Korrelation des Medians der UDFF des 5C1, DAX und 6C1 mit dem Median der PDFFGesamtleber (Berechnung der Pearson-Korrelation nach Ausschluss von Patienten mit fehlerhafter Segmentierung bei Bestimmung der PDFF der Leber im MRT). ....	32
Abbildung 17 a. und b.: Korrelation des Medians der Rohdaten (AC- und BSC-Wert) des 6C1 mit dem Median der PDFFGesamtleber. ....	33
Abbildung 18: Bland-Altman-Plot für Medianwerte der UDFF des DAX und des 5C1 mit den Medianwerten der PDFFGesamtleber. ....	34
Abbildung 19: Unterschiedliche Formen einer inhomogenen Verfettung der Leber.....	35
Abbildung 20: Patient unmittelbar nach Chemoembolisation mit ergänzender Lipiodolgabe .....	35
Abbildung 21: a und b: Area under the Receiver Operating Characteristics (AUROC) Curve.....	36
Abbildung 22: Verteilung der durchschnittlichen UDFF-Werte (DAX – Acuson Sequoia).....	38
Abbildung 23: Patientin (34 Jahre) mit großer Fokal Nodulären Hyperplasie im rechten Leberlappen	41

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht quantitativer Ultraschallmethoden verschiedener Anbieter (Ferraioli et al. 2022)	9
Tabelle 2: Demographische Daten und deskriptive Statistiken der MRT-Ergebnisse sowie DAX-Messergebnisse der Studie zur Essensabhängigkeit.....	23
Tabelle 3: Korrelation bei gepaarten Stichproben.....	28
Tabelle 4: Demographische Daten und deskriptive Statistiken der MRT-Ergebnisse.....	29
Tabelle 5: Deskriptive Statistiken der Daten der UDFE-Messungen aller Schallköpfe sowie der Rohdaten des S2000 (AC und BSC). ....	31
Tabelle 6: Korrelation nach Pearson mit jeweiliger Fallzahl und Signifikanzniveau für alle Patienten	31
Tabelle 7: Diagnostische Performanz der UDFE des DAX bei unterschiedlichen Steatosegraden, gemessen an der PDFFVoxel mit historischen Grenzwerten als Referenzstandard. ....	37
Tabelle 8: Demographische Daten und deskriptive Statistiken der DAX-Messergebnisse.....	39
Tabelle 9a und b: .....	39
Tabelle 10: Zusammenfassung der ICCs der intraoperator repeatability und der interoperator reproducibility der UDFE-Messungen (DAX) der drei Untersucher bei 30 Patienten .....	40





## IV. Abkürzungsverzeichnis

2D-SWE *2D-Scherwellenelastographie*

AC *Attenuation coefficient*

ASQ *Acoustic structure quantification*

ATI *Attenuation imaging*

ATT *Attenuation coefficient*

Att PLUS *Attenuation estimation algorithm*

AUROC *Area under the Receiver Operating Characteristics*

BMI *Body-Mass-Index*

DICOM *Digital Imaging and Communications in Medicine*

DM 2 *Diabetes mellitus Typ 2*

HRI *Hepatorenale Index*

ICC *Intraclass correlation coefficient*

MASLD *Metabolischen Dysfunktions-assoziierten Steatotischen Lebererkrankung*

MetALD *metabolic and alcohol related/associated liver disease*

MR-PDF *Magnetresonanz-Proton Density Fat Fraction*

MRS *Magnetresonanzspektroskopie*

MRT *Magnetresonanztomographie*

NAFLD *nicht-alkoholische Fettlebererkrankung*

NAS *nonalcoholic fatty liver disease activity score*

NASH *nicht-alkoholischer Steatohepatitis*

pSWE *Punktscherwellenelastographie*

ROI *Region of Interest*

SECT *Single-Energy Computertomographie*

SOS *Speed of Sound*

TAI *Tissue attenuation imaging*

TSI *Tissue scatter-distribution imaging*

UDFF *Ultrasound-Derived-Fat-Fraction*

UGAP *Ultrasound-guided attenuation parameter*

# 1. Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung – Deutsch

**HINTERGRUND.** Die mit Stoffwechselstörungen verbundene steatotische Lebererkrankung stellt weltweit ein wachsendes Problem dar. Die Früherkennung sowie die Verlaufskontrolle von neuen Therapieansätzen erfordern eine quantitative und reproduzierbare Beurteilung des Fettgehaltes der Leber. Bisheriger Goldstandard waren die Histologie sowie in den letzten Jahren zunehmend die Magnetresonanztomographie mit ihrer Möglichkeit den Fettgehalt der Leber (in Prozent) zu messen. Quantitative Ultraschallmessungen, wie zum Beispiel die Ultrasound Derived Fat Fraction, könnten eine nicht-invasive, kosteneffektive und transparente Bewertung der Steatose ermöglichen.

**ZIEL:** Ziel der Arbeit war es, die Wertigkeit der Ultrasound Derived Fat Fraction für die Steatosegraduierung unter Verwendung der Protonendichte-Fettfraktion als Referenz bei Patienten zu validieren sowie Einflussfaktoren wie Nahrungsaufnahme und Untersucherabhängigkeit zu erarbeiten. Im Einzelnen sollte geprüft werden: Wie gut ist die Korrelation zwischen Ultrasound Derived Fat Fraction und Protonendichte-Fettfraktion? Wie gut ist die Reproduzierbarkeit der Methode und welche sonstigen Faktoren (“Confoundig Factors”) beeinflussen die Messung?

**PATIENTENGUT und METHODIK:** In einer Vorstudie mit 20 Patienten wurden die mittels Ultrasound Derived Fat Fraction erhobenen Werte nüchtern sowie nach 1, 3 und 5 Stunden nach Einnahme einer Standardmahlzeit analysiert. Danach wurden an 192 Patienten, bei denen aus klinischer Indikation eine Leber-Magnetresonanztomographie indiziert war, die Werte der Protonendichte-Fettfraktion (Dixon-Technik und Spektroskopie) mit den Ergebnissen der Ultrasound Derived Fat Fraction an zwei Geräten verglichen.

Auswertbar waren 187 Patienten (Durchschnittsalter 53,8 Jahre; 112 Männer, 75 Frauen), bei denen zwischen Dezember 2020 und Juli 2021 eine 3 Tesla Magnetresonanztomographie durchgeführt wurde. Alle Patienten waren länger als 4 Stunden nüchtern, die Messungen der Magnetresonanztomographie (mittlere Protonendichte-Fettfraktion der gesamten Leber und eine vergleichbare Region Of Interest sowie Voxel-Messung aus der Spektroskopie) wurden mit Mittelwert und Median von fünf interkostalen Messungen aus der Sonographie verglichen. Zusätzlich wurde eine Wiederholbarkeits- und Reproduzierbarkeitsanalyse an 30 Patienten durchgeführt (Durchschnittsalter 26,3 Jahre; 10 Männer, 20 Frauen), die sich zwischen November 2022 und Januar 2023 einer klinischen Ultraschalluntersuchung des Abdomens unterzogen. Bei diesen Patienten führten drei Untersucher nacheinander quantitative Ultraschallfettmessungen durch.

ERGEBNISSE. In der Vorstudie unterschieden sich die mittleren Werte der Ultrasound Derived Fat Fraction zwischen den Zeitpunkten in Bezug auf den Verzehr von Mahlzeiten nicht ( $p = .21$ ). In der Hauptstudie zeigten die Ultrasound Derived Fat Fraction und Magnetresonanzmessungen der gesamten Leber einen Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von 0,79. In der Bland-Altman-Analyse zeigten die Ultraschall- und Magnetresonanzmessungen eine mittlere Differenz von 1,5 % (95 % CI, 0,6-2,4 %), mit 95 % Übereinstimmungsgrenzen von -11,0 % bis 14,0%. Die Ultrasound Derived Fat Fraction wies Area Under The Curve-Werte für die Erkennung der Protonendichte-Fettfraktion bei historischen Schwellenwerten von 6,5 % und mehr, 17,4 % und mehr sowie 22,1 % und mehr von 0,90, 0,95 bzw. 0,95 auf. In der Wiederholbarkeits- und Reproduzierbarkeitsanalyse lag der Intraklassen-Korrelationskoeffizient für die intraobserver Wiederholbarkeit zwischen 0,98 und 0,99 und für die interobserver Reproduzierbarkeit zwischen 0,90 und 0,96. Die visuelle Bewertung der Datenplots auf Patientenebene deutete auf eine zunehmende Variabilität der mittleren Ultrasound Derived Fat Fraction zwischen den Untersuchern und der interkostalen Messungen bei einzelnen Patienten mit zunehmender Steatose hin.

SCHLUSSFOLGERUNG. Die Ultrasound Derived Fat Fraction zeigte eine robuste Übereinstimmung mit der Protonendichte-Fettfraktion, eine gute diagnostische Leistung für Steatosegrade sowie eine Wiederholbarkeit zwischen den Operateuren und eine Reproduzierbarkeit zwischen den Operateuren. Als zu berücksichtigende Einflussfaktoren erwiesen sich ausgeprägte Leberzirrhose mit komplettem Umbau und stattgehabte arterielle Chemoembolisation. Zudem nahm die intraobserver und interobserver Variation mit zunehmender Steatose zu.

## 1.2 Summary – English

**BACKGROUND.** The metabolic-disorder-associated fatty liver disease (MASLD) represents a growing global issue. Early detection and monitoring of novel therapeutic approaches require a quantitative and reproducible assessment of liver fat content. Traditionally, histology has been the gold standard, while in recent years, magnetic resonance imaging (MRI) has become increasingly utilized due to its capability to measure liver fat content (as a percentage). Quantitative ultrasound measurements, such as ultrasound-derived fat fraction (UDFF), could enable a non-invasive, cost-effective, and transparent assessment of steatosis. Which factors (confounding factors) influence the measurement?

**AIM.** The aim of this study was to validate the usefulness of UDFF for steatosis assessment by using the proton density fat fraction (PDFF) as a reference in patients and to identify influencing factors such as food intake and operator dependency. Specifically, we aimed to evaluate the following: How well does UDFF correlate with MR-PDFF? How reproducible is the method?

**PATIENT COHORT AND METHODS.** In a preliminary study with 20 patients, UDFF values were analyzed in fasting conditions and at 1, 3, and 5 hours after a standard meal. Subsequently, UDFF values from 192 patients, who had a clinical indicated liver MRI, were compared to MRI values obtained via the Dixon technique and spectroscopy across two devices. Data were available for 187 patients (mean age: 53.8 years; 112 men, 75 women) who underwent a 3-T liver MRI between December 2020 and July 2021. All patients fasted for more than 4 hours, and the MRI measurements (average PDFF across the entire liver and comparable ROI, as well as voxel measurements from spectroscopy) were compared with the mean and median values from five intercostal measurements from ultrasound. Additionally, a repeatability and reproducibility analysis were performed on 30 patients (mean age: 26.3 years; 10 men, 20 women) who underwent a clinical abdominal ultrasound between November 2022 and January 2023. Three operators consecutively performed UDFF measurements on these patients.

**RESULTS.** In the preliminary study, there were no significant differences in mean UDFF values across time points relative to meal intake ( $p = .21$ ). In the main study, the overall liver measurements of UDFF and PDFF showed an intraclass correlation coefficient (ICC) of 0.79. Bland-Altman analysis demonstrated a mean difference of 1.5% (95% CI, 0.6–2.4%) between UDFF and PDFF voxel measurements, with 95% limits of agreement ranging from -11.0% to 14.0%. The UDFF measurements yielded AUC values for identifying PDFF voxel at historical thresholds of  $\geq 6.5\%$ ,  $\geq 17.4\%$ , and  $\geq 22.1\%$  of 0.90, 0.95, and 0.95, respectively. In the repeatability and reproducibility study, the ICC for intraoperator repeatability ranged from 0.98 to 0.99, while interoperator reproducibility ranged from 0.90 to 0.96. Visual assessment of the patient-level data plots indicated increasing variability in mean

UDFF measurements among operators and intercostal measurements in patients with increasing steatosis.

**CONCLUSION.** UDFE demonstrated robust agreement with PDFF, good diagnostic performance for steatosis grading, and operator repeatability and reproducibility. Notable influencing factors included advanced cirrhosis with complete remodeling and prior chemoembolization. Additionally, intraoperator and interoperator variability increased with advancing steatosis.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Fragestellung**

Das Ziel der Studie war es eine neuentwickelte ultraschallbasierte Methode, die Ultrasound-Derived-Fat-Fraction (UDFF) zur Quantifizierung des Leberfettgehalts bei einer Population von Patienten anzuwenden und mittels der Magnetresonanz-Proton Density Fat Fraction (MR-PDF) als Goldstandard zu überprüfen.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

Gibt es eine Abhängigkeit der mittels UDFF bestimmten Fettwerte von der Nahrungsaufnahme?

Wie gut ist die Korrelation zwischen UDFF und MR-PDF?

Gibt es eine Abhängigkeit der gemessenen UDFF-Werte vom verwendeten Schallkopf?

Wie gut ist die Reproduzierbarkeit der Methode?

## 2.2 Die Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatotische Lebererkrankung

Die globale Prävalenz der Metabolischen Dysfunktions-assoziierten Steatotischen Lebererkrankung (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD; früher nicht-alkoholische Fettlebererkrankung – NAFLD) liegt bei etwa 25%, wobei Europa und Nordamerika mit etwa 24% betroffen sind. Es wird erwartet, dass diese Prävalenz in den Vereinigten Staaten von 30% bei den über 15-jährigen im Jahre 2015, auf 33,5% bei den über 15-jährigen im Jahre 2030, ansteigt. Die Erkrankung kann somit zumindest in der westlichen Gesellschaft als „Volkskrankheit“, und da sie maßgeblich durch die Ernährungs- und Lebensgewohnheiten derselbigen beeinflusst wird, zudem als „Wohlstandserkrankung“ bezeichnet werden.

Die hohe Prävalenz und insbesondere auch ihre Dynamik haben dazu geführt, dass das Interesse an der Erkrankung selbst, verlässlichen diagnostischen (Screening-)Methoden, effektiven Therapiemöglichkeiten und günstiger Verlaufsdiagnostik in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat.

Kürzlich kam es zu einer Änderung in der Nomenklatur der bisher als „Fettleber“ oder in den bisherigen Guidelines (EASL, DGVS und AASL) als NAFLD bekannten Erkrankung, welche die verschiedenen Ursachen ohne stigmatisierende Termini beschreibt. In einer internationalen und fachgesellschaftsübergreifenden Delphi Beschlussstellungnahme wurde neben dem Überbegriff „steatotische Lebererkrankung“ MASLD als neueste Nomenklatur vorgestellt und ersetzt somit den bislang verwendeten Terminus der NAFLD.

Mit der neuen Bezeichnung gehen auch einige Änderungen in der Definition einher. So muss beim Vorliegen einer Steatosis hepatis mindestens einer von fünf kardiometabolischen Risikofaktoren vorliegen (Übergewicht, [Prä-]Diabetes, Hypertriglyzeridämie, Bluthochdruck und erhöhtes LDL-Cholesterin).

Daneben wurden die Bezeichnung „cryptogenic steatotic liver-disease“, bei fehlenden metabolischen oder anderen bekannten Ursachen, und „metabolic and alcohol related/associated liver disease“ (MetALD), bei gemischter Ätiologie, eingeführt (Younossi et al. 2016, Estes et al. 2018, Rinella et al. 2023).

Trotz der geänderten Nomenklatur gibt es nur einen geringen Unterschied der Populationen von NAFLD und MASLD, sodass Studienergebnisse, welche unter der NAFLD-Definition erhoben wurden auch unter der neuen MASLD-Definition Gültigkeit finden (Song et al. 2024).

Im Folgenden wird der Einfachheit halber zunächst noch der Terminus NAFLD verwendet, da die Änderung der Nomenklatur erst nach Veröffentlichung der gängigen Übersichtsarbeiten zu der Thematik umgesetzt wurde.

Die NAFLD-Definition beinhaltet ein breites Spektrum an Lebererkrankungen, welche überlappen beziehungsweise ineinander übergehen. Liegt eine reizlose Steatosis hepatis vor und können andere

Ursachen, wie zum Beispiel Alkohol, Medikamente oder bestimmte angeborene Erkrankungen, ausgeschlossen werden, wird von einer nicht-alkoholischen Fettleber gesprochen (Friedman et al. 2018, Sheka et al. 2020).

Histologisch wird die Steatosis hepatis definiert als vermehrtes Auftreten von Fettvakuolen im Zytoplasma der Hepatozyten, welches durch eine Akkumulation von Triglyzeriden im endoplasmatischen Retikulum, verursacht wird (Valls et al. 2006, Böcker et al. 2012).

Ein Anteil von Hepatozyten mit Fettvakuolen von mehr als 5% in der Leberbiopsie wird als Steatose bezeichnet. Zur histologischen Einteilung des Schweregrades der Steatose kann der nonalcoholic fatty liver disease activity score (NAS) verwendet werden, welcher durch ein semiquantitatives Verfahren den Grad der Leberverfettung von S0 bis S3 definiert. S0 wird für einen Leberfettanteil von unter beziehungsweise S1 von 5% oder mehr definiert. 33,3% oder mehr entsprechen dem Steatosegrad S2 und 66,6% oder mehr S3. Gleichzeitig wird auch der Fibrosegrad, welcher analog in F0 bis F4 unterteilt wird, bestimmt. Hierbei entspricht der höchste Grad der Fibrose (F4) der Leberzirrhose. Wenn zudem histologisch lobuläre Inflammation und „Balloning“ der Hepatozyten als Zeichen von Leberzellschäden auftreten, dann sprechen wir von nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH). Die definitive Diagnose dieser Erkrankung kann somit nur durch eine Leberbiopsie gestellt werden. Hinweise auf eine NASH können bildmorphologische Anzeichen einer Steatose einhergehend mit einer Erhöhung der Leberenzyme im Blut sein (Kleiner et al. 2005, Puri and Sanyal 2012).

Etwa 20-25% der Patienten mit einer bestehenden NAFLD entwickeln eine NASH. Das Risiko einer Progression zur Leberfibrose- und Zirrhose mit Leberversagen ist bei diesen Patienten deutlich erhöht und zudem steigt das Risiko des hepatozellulären Karzinoms, noch vor dem Stadium der Leberzirrhose, drastisch an (Estes et al. 2018, Friedman et al. 2018).

Die wichtigsten Risikofaktoren für NAFLD sind Adipositas, Dyslipidämie, Hypertriglyzeridämie, arterielle Hypertension, Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 (DM 2). Umgekehrt steigt das Risiko an DM 2 zu erkranken um das Zwei- bis Dreifache, metabolisches Syndrom sowie die kardiovaskuläre Mortalität nehmen ebenfalls zu, wenn eine Steatosis hepatis vorbesteht (Gastaldelli and Cusi 2019, Sheka et al. 2020).

Auch bei pädiatrischen Patienten zeigt sich schon seit längerem eine steigende Inzidenz von NAFLD, wobei neben Ernährung auch andere Faktoren wie zum Beispiel Ethnizität und vererbare metabolische Erkrankungen eine Rolle spielen können. Insgesamt bleibt die NAFLD bei Kindern jedoch meist unentdeckt, da das Bewusstsein für die Erkrankung im pädiatrischen Patientengut noch nicht sehr weit verbreitet ist (Betancourt-Garcia et al. 2017).



## 2.3 Diagnostik der MASLD

Die Diagnose einer MASLD kann histologisch oder durch bildgebende Verfahren gestellt werden. Die Leberbiopsie wird auch heute noch als Goldstandard angesehen, wobei nur einen Bruchteil der Leber beurteilt und somit keine Aussage über den Gesamtfettgehalt der Leber getroffen werden kann.

### 2.3.1 Qualitative Ultraschalldiagnostik

In der reinen B-Bild Sonographie, welche zu den qualitativen diagnostischen Methoden zählt, lässt sich eine fortgeschrittene Steatosis hepatis durch die Echogenität des Leberparenchyms, insbesondere im Vergleich zum Nierenparenchym, Form und Größe des Organs, sowie die fehlende Abgrenzbarkeit der Gefäße, Gallenwege und des Diaphragmas abschätzen. Generell ist die Eindringtiefe der Ultraschallwellen, vor allem bei höheren Frequenzen, bei einer Fettlebererkrankung deutlich reduziert, da die Fettvakuolen der Leberzellen zu einer stärkeren Absorption der Schallwellen führen. Die subjektive Beurteilung des Leberparenchyms mittels B-Bild ist, durch eine deutliche Interobserver Variabilität, jedoch nur sehr eingeschränkt möglich (Saadeh et al. 2002, Dasarathy et al. 2009).

Zu den semi-quantitativen Methoden gehört der Hepatorenale Index (HRI), welcher anhand der Echogenität des Leberparenchyms im Vergleich zum Nierenparenchym eine Abschätzung des Fettgehaltes in den Graden des NAS ermöglicht, wobei eine nur leichte Verfettung der Leber, entsprechend S1, schwer zu erkennen ist. Der HRI kann entweder mittels Histogrammanalyse, aus den Rohdaten der DICOM-Bilder (Digital Imaging and Communications in Medicine) bestimmt werden, wobei hier Unterschiede durch die verschiedenen Algorithmen der Softwareanbieter entstehen. Zudem ist die Methode abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und der Messtiefe, wodurch sie aktuell keine breite Anwendung in der klinischen Praxis erfährt (Osawa and Mori 1996, Ferraioli et al. 2019, Petzold et al. 2020, Ferraioli et al. 2022).

### 2.3.2 Quantitative Ultraschalldiagnostik

Durch das gesteigerte Interesse an einer schnellen, effektiven Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der MASLD gibt es gerade auf dem Gebiet der Radiofrequenzdatenanalyse in den letzten Jahren große Fortschritte. Die verwendeten Parameter sind zum Teil schon lange bekannt, doch wurde die Entwicklung und die Validierung bis vor kurzem nur langsam vorangetrieben.

Es gibt zunehmend den Versuch, aus verschiedenen Parametern, welche aus den Radiofrequenzdaten berechnet werden können, eine verlässliche, quantitative Messmethode für den Leberfettgehalt zu entwickeln (Tab. 1). In einem Aspekt gleichen sich die verschiedenen Methoden, nämlich den Verlust der Energie des akustischen Signals zu quantifizieren. Weitere vielversprechende Ansätze beschäftigen sich mit der Veränderung der Schallgeschwindigkeit „Speed of Sound“ (SOS) sowie der multiparametrischen Analyse der Abschwächung der Ultraschallwelle „Attenuation“ in Kombination mit der Rückstreuung der Wellen „Backscatter“. Der Controlled Attenuation Parameter wird bei der

vibrationskontrollierten, transienten Elastographie mit dem Gerät „Fibroscan“ der Firma Echosens ermittelt, wobei die totale Abschwächung der Schallwellen, welche indirekt mit dem Steatosegrad korreliert, bestimmt wird. (Sasso et al. 2010, Ozturk et al. 2020).

Dafür haben die meisten großen Hersteller von Ultraschallgeräten ihre eigene Software zur quantitativen Leberfettbestimmung entwickelt, so zum Beispiel die Firma Hitachi Ltd. mit Attenuation coefficient (ATT), die Firma GE Healthcare mit Ultrasound-guided attenuation parameter (UGAP), die Firma Canon Medical Systems mit Attenuation imaging (ATI) und die Firma Samsung Medison mit Tissue attenuation imaging (TAI), welche auf der Bestimmung des Attenuation coefficient (AC) basieren (Tada et al. 2018, Tamaki et al. 2018, Bae et al. 2019, Ferraioli et al. 2019, Jeon et al. 2021). Supersonic Imagine haben sowohl einen AC-basierten Ansatz, den Attenuation estimation algorithm (Att PLUS) also auch einen SOS-basierten Wert erprobt mit ebenfalls vielversprechenden Ergebnissen (Dioguardi Burgio et al. 2019, Ferraioli et al. 2022). Zudem zeigte D'Hondt mit einer ebenfalls AC-basierte Methode bei Kindern mit einem Gerät von Philips gute Korrelationen zur MR-PDFF (D'Hondt et al. 2021).

<b>Technik</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Maßeinheit</b>	<b>Grenzwert zur Steatose</b>
<b>Attenuation</b>			
CAP	Echosens	dB/m	291-297
Attenuation Imaging	Canon	dB/cm/MHz	0,59- 0,69
UGAP	GE	dB/cm/MHz	0,62
UDFF	Siemens	Prozent	0,53-0,60
Att PLUS	Supersonic Imagine	dB/cm/MHz	6,34
TAI	Samsung	dB/cm/MHz	-
ATI	Canon	dB/cm/MHz	-
<b>Speed of sound</b>			
SOS	Supersonic Imagine	m/sec	1537-1541
<b>Backscatter</b>			
BC	Individuelle Software	1/cm-sr	0,0038

Tabelle 1: Übersicht quantitativer Ultraschallmethoden verschiedener Anbieter (Ferraioli et al. 2022)

Die Punktscherwellenelastographie (pSWE) zur Bestimmung der Steifigkeit der Leber wird, neben anderen Verfahren wie der transienten Elastographie oder der 2D-Scherwellenelastographie (2D-SWE), schon seit einigen Jahren routinemäßig im klinischen Alltag zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Leberfibrose verwendet. Die in dieser Studie verwendete Software verbindet die pSWE und eine in Anlehnung an die MR-PDFF entwickelte UDFF und ermöglicht es, mit einer Messung eine Aussage über sowohl den Leberfettgehalt als auch den eventuellen Fibrosegrad treffen zu können. Das UDFF-Model basiert auf einer Kombination aus AC und BSC durch eine nichtlineare

Regression und wurde mittels eines in das Ultraschallgerät integrierten Referenzphantoms geeicht. Hierdurch konnte in einer früheren Studie von Labyed und Milkowski, bei der ein Vergleich zwischen UDFP zu MR-PDFP und Leberbiopsie gezogen wurde, eine gute Korrelation für die Unterscheidung zwischen normaler Leber und Fettleber, sowie die Unterscheidung der einzelnen Steatosegrade gezeigt werden (Labyed and Milkowski 2020). Ähnliches wurde bereits in einer Studie von Han et al. mit einem Referenzphantom demonstriert (Han et al. 2020).

Speckle Statistik wie Acoustic structure quantification (ASQ) von Canon Medical Systems, welches eine Methode zur Quantifizierung von Lebergewebecharakterisierung basierend auf dem Vergleich von theoretischer und tatsächlicher Envelope-Verteilung ist, und auch eine auf Nakagami-Verteilung basierte Quantifizierungsmethode Tissue scatter-distribution imaging (TSI) von Samsung Medison werden zur Zeit weiterentwickelt (Park et al. 2022).

Zur Bewertung der Qualität der Verfahren wird üblicherweise eine dichotomische Einteilung verwendet, bei der die Abgrenzbarkeit der Steatosegrade nach dem NAS gegeneinander bewertet wird.

### 2.3.3 Magnetresonanztomographie/-spektroskopie

Von den bildgebenden Verfahren hat die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) die höchste Übereinstimmung mit der Leberbiopsie und wird somit als genauestes Verfahren betrachtet. Die Methode ist allerdings sehr zeitaufwändig und wird deshalb in der Routine nur äußerst selten angewendet.

Als ebenfalls verlässlich wurde in den letzten Jahren die chemical-shift codierte Magnetresonanztomographie (MRT) zunehmend als Methode der Wahl für die nichtinvasive Diagnostik genutzt, da sie im Vergleich zur MRS mit einer single-breathhold Sequenz in wenigen Minuten den Fettgehalt des gesamten Lebervolumens bestimmen kann. Die daraus resultierende PDFP gibt den Leberfettgehalt in Prozent an. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die Prozentzahl sich auf den Prozentsatz des Signals des Leberparenchym bezieht, welches von Fettmolekülen generiert wurde. Hieraus ergibt sich ein offensichtlicher Unterschied zum Prozentwert, welcher in der Leberbiopsie, nämlich dem Anteil der Hepatozyten, welche Fettvakuolen enthalten, ermittelt wird. Es wurden mehrere Studien durchgeführt, bei denen die Ergebnisse der Leberbiopsien mit den aus der MR-PDFP ermittelten Prozentwerten verglichen und somit die Cut-off-Werte für die vier verschiedenen Steatosegrade (S0 bis S3) ermittelt wurden. Die Werte lagen bei 6,4 % und höher für S1, 17,4% oder höher für S2 und 22,1% oder höher für S3. (Tang et al. 2013, Tang et al. 2015).

Obwohl die Magnetresonanztomographie zunehmend Anwendung in der Routinediagnostik findet, sind der Aufwand und die Kosten zu hoch, um die MR-PDFP als Standardmethode zum Screening und zur Verlaufskontrolle der Fettleber anzuwenden (Kramer et al. 2017).

### 2.3.4 Computertomographie

Durch Dichtemessungen in der Single-Energy Computertomographie (SECT) kann eine Aussage über den Fettgehalt der Leber getroffen werden. Triglyzeride absorbieren Röntgenstrahlen in geringerem Maß als normales Lebergewebe und somit nimmt bei zunehmendem Leberfettgehalt die Dichte des Leberparenchym im CT ab. Für nicht-Kontrastmittel-unterstützte CT-Untersuchungen ergibt sich durch lineare Regression eine gute Korrelation mit MRS-Messungen. Ein Wert von 48 Hounsfield Einheiten (HE) und weniger wurde in einer Biopsie-kontrollierten Studie als 100% spezifisch für moderate bis ausgeprägte Steatose ermittelt (Sensitivität 54%, positiver Vorhersagewert 100%, negativer Vorhersagewert 94%). Wegen der Strahlenbelastung kommt diese Methode jedoch weder für das Routinescreening noch für die Verlaufskontrolle der MASLD infrage und kann lediglich als opportunistische Methode zur Leberfettquantifikation verwendet werden (Pickhardt et al. 2012, Kramer et al. 2017).

### 3 Methodik und Materialien

#### 3.1 Studiendesign und Untersuchungstechnik

Das primäre Ziel der Studie war die Realisierbarkeit des neuen Algorithmus zur nicht-invasiven Quantifikation von Leberfett mit Ultraschall zu überprüfen. Hierfür wurde eine von der Ethikkommission (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Nummer 12359) genehmigte, prospektive Studie zur Validierung der Methode geplant. Sie gliedert sich in mehrere Phasen, wie in Abbildung 1 gezeigt.

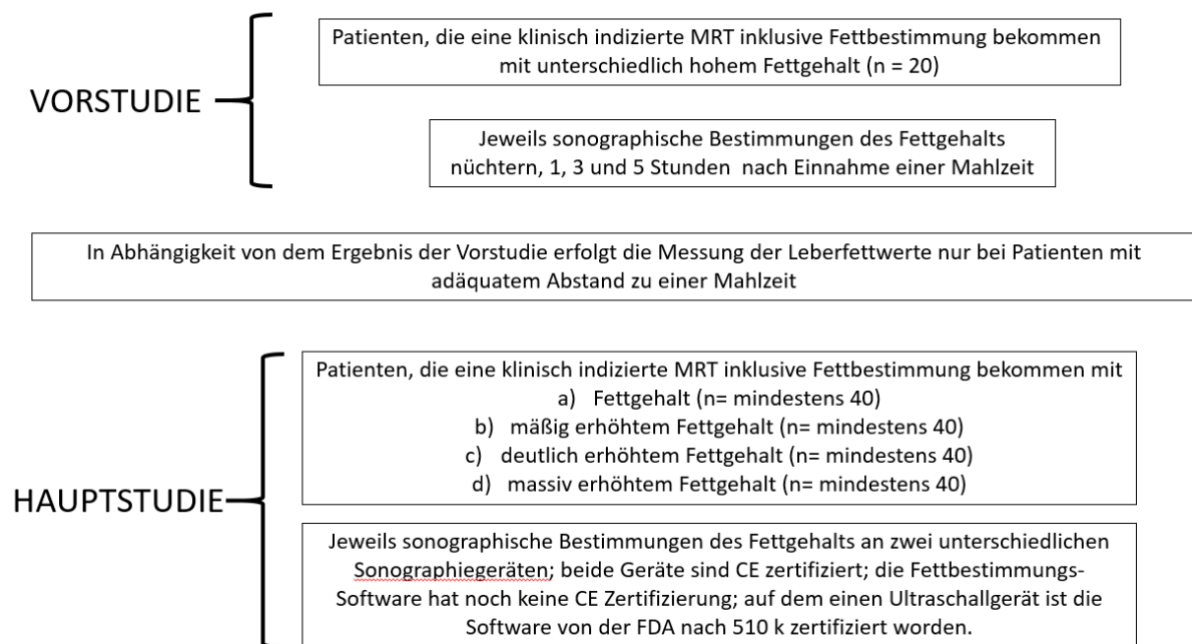


Abbildung 1: Studiendesign zur Evaluation der Wertigkeit der UDFF-Messung

Die Studie wurde in zwei zeitlich getrennten Abschnitten in der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Homburg durchgeführt.

Zunächst wurde eine Vorstudie durchgeführt, wobei geklärt werden sollte, ob die UDFF-Messung eine essensabhängige Veränderung zeigt. Angeschlossen hieran wurde die Hauptstudie zur Beurteilung der Übereinstimmung zwischen PDFF und UDFF.

Ziel war es ein ausgeglichenes Patientenkollektiv mit gleichverteilter Anzahl von Patienten in den jeweiligen Steatosegraden nach NAS zu erreichen. Die Mindestgröße der Kohorte wurde bei 160 Patienten festgelegt. Es sollten mindestens 40 Patienten in jeder Steatosekategorie rekrutiert werden (Abb. 1), um die Korrelation von UDFF mit PDFF bei unterschiedlich starker Leberverfettung zu untersuchen.

Zusätzlich wurde eine Studie durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit der Methode zu überprüfen. Hierfür wurde ein kleineres Probandenkollektiv durch drei verschiedene Untersucher mit unterschiedlicher Ultraschallerfahrung gemessen.

## 3.2 Studienprotokoll und Patientenrekrutierung

### 3.2.1 Vorstudie

Im Dezember 2020 wurde eine Testreihe mit 21 Probanden abgehalten, um einen möglichen Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die UDFE-Messung zu beurteilen. Bei einem Probanden konnte die letzte Messung der Messreihe nicht durchgeführt werden, weshalb die Probandenzahl von ursprünglich geplanten 20 auf 21 erhöht wurde (Abb. 2).

Die Probanden wurden gebeten über Nacht oder mindestens acht Stunden nüchtern zu bleiben. Es wurde nach dem oben beschriebenen Protokoll wie in der Hauptstudie eine MR-PDFE und eine Single-Voxel-MRS durchgeführt. Danach wurden die nüchternen Probanden per Ultraschall untersucht und ein Ausgangs-UDFE-Wert erhoben. Direkt nach der ersten Messung wurde ein Standardessen bereitgestellt und näherungsweise die Kalorien bestimmt, wobei mindestens 800 kcal durchschnittlich von den Probanden zu sich genommen wurden. Im Verlauf wurden dann UDFE-Messungen nach einer, drei und fünf Stunden durchgeführt. Es wurden mit jedem Schallkopf zu jedem der vier Zeitpunkte fünf Messungen durchgeführt.

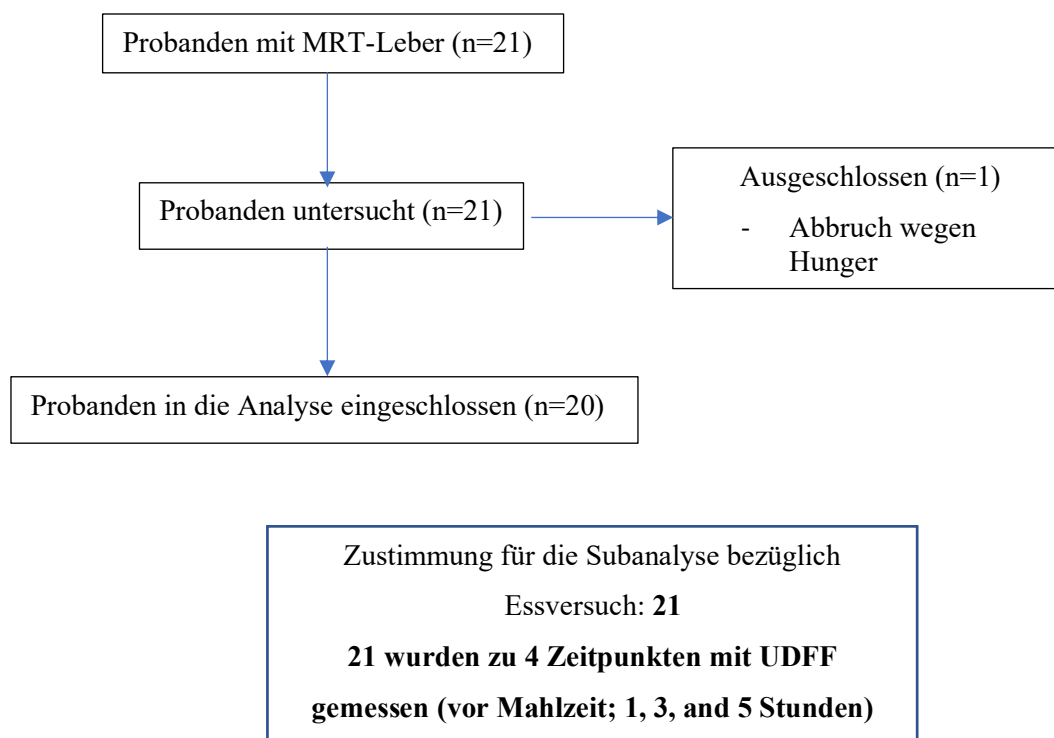


Abbildung 2: Studienprotokoll zur Vorstudie

### 3.2.2 Hauptstudie

Alle Patienten mit einem Termin für eine indizierte, diagnostische MRT-Untersuchung, die älter als 18 Jahren und nicht schwanger waren, wurden zwischen Dezember 2020 und Juni 2021 auf die Möglichkeit an der Studie teilzunehmen angesprochen. Von allen Patienten, die zur Teilnahme bereit waren, wurde eine schriftliche Einwilligung eingeholt. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine valide PDFF- oder Ultraschallmessung nicht möglich war. Dies konnte durch körperliche Konstitution, anatomische Gegebenheiten oder veränderte Verhältnisse der Lebergröße im Rahmen von der Grunderkrankung oder operativer Resektionen begründet sein.

Es konnten 192 Patienten im Rahmen der Studie mittels diagnostischer MRT, PDFF und UDFP untersucht werden.

Insgesamt wurden fünf Patienten aufgrund von schlechter Bildqualität und fehlerhafter Erkennungen der Lebergrenzen durch die PDFF-Software aus der Analyse ausgeschlossen (Abb. 3).

Durch die oben bereits beschriebene, breit gefächerte Patientenrekrutierung sollten möglichst viele verschiedene Schweregrade der Steatose sowie auch verschiedene Ätiologien mit der Methode beurteilt werden, wobei andere Studien hier meist stärkere Leberverfettung und fokussiert MASLD untersucht hatten.

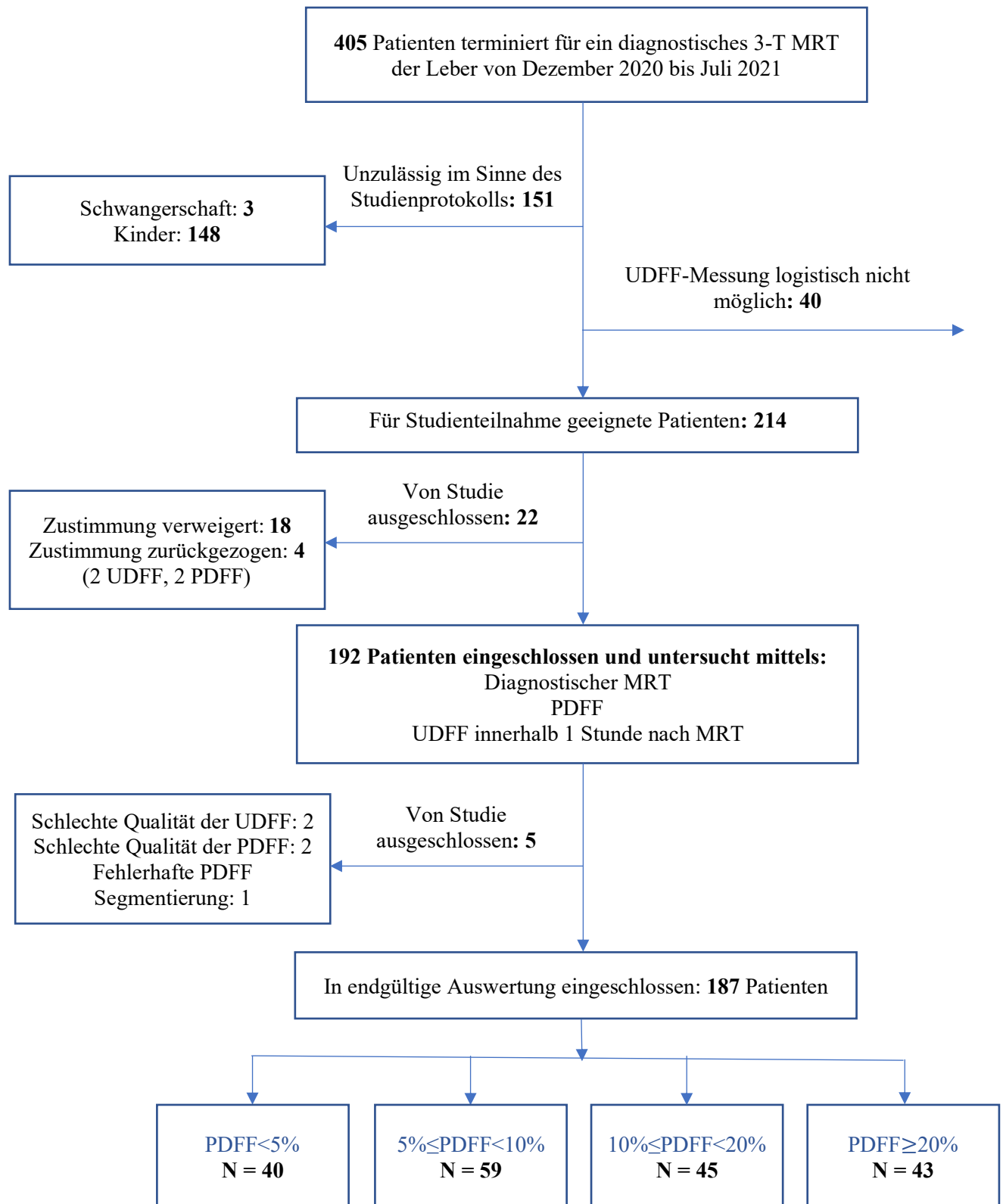


Abbildung 3: Patientenrekrutierung der Hauptstudie



### 3.2.3 Reproduzierbarkeitsstudie

Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Methode wurde eine weitere Studie mit insgesamt 31 Probanden durchgeführt (Abb. 4).

Hierzu wurde bei jeweils einem Probanden der UDFW-Wert durch drei verschiedene Untersucher nacheinander bestimmt, wobei jeder Untersucher fünf Messungen im rechten Leberlappen durchführen musste. Die Reihenfolge der Untersucher wurde zufällig festgelegt und die Untersucher waren gegenüber den Messergebnissen der anderen verblindet. Die Stelle der Interkostalmessung wurde nach jedem Untersucher gründlich von Ultraschallgel gereinigt, damit es für den nächsten Untersucher keinen Anhalt bezüglich der Messstelle gab. Die Untersucher hatten 35 Jahre (Reinhard Kubale - R.K.), 2 Jahre (Paul Lessenich - P.L.) und 6 Monate (Carsten Bruch - C.B.) Schallerfahrung.

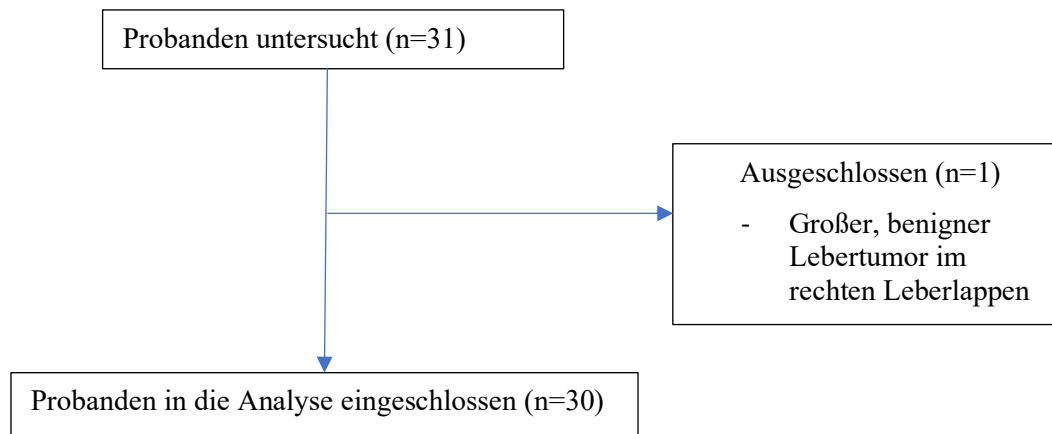


Abbildung 4: Studienprotokoll zur Reproduzierbarkeitsstudie

### **3.3 Messmethode und Untersuchungstechnik**

#### **3.3.1 Ultraschall**

In unserer Arbeit wurde eine, von der Firma Siemens entwickelte, Software zur Leberfett- und Lebersteifigkeitsbestimmung verwendet (UDFF). Es wurde eine Ultraschallfettmessung an zwei verschiedenen Ultraschallgeräten durchgeführt. Zum einen am Acuson Sequoia der Firma Siemens (VA30 Software) mit einem 5C1- und einem niederfrequenten DAX-Schallkopf und zum anderen am Siemens S2000 mit einem 6C1-Schallkopf.

Die Untersuchungen der Vor- und Hauptstudie wurden durch den Oberarzt der Radiologie R.K. durchgeführt, der gegenüber den Ergebnissen der MR-PDFF verblindet war. Die Patienten wurden in Rückenlage mit leichter Drehung auf die linke Körperseite und mit hinter dem Kopf verschränktem rechten Arm gelagert, sodass für die interkostalen Messungen die optimalen Ultraschallbedingungen gegeben waren. Pro Schallkopf wurden fünf Messungen im gleichen Lebersegment durchgeführt. Bei einer ungültigen Messung wurde diese wiederholt bis fünf valide Messungen erreicht wurden.

Es wurde darauf geachtet, dass die Messungen möglichst im gleichen Lebersegment durchgeführt wurden, in dem auch die Region of Interest (ROI) und der Voxel der PDFF-, beziehungsweise der MRS-Messung, platziert wurden (Abb. 5 und 6). Anschließend wurden zudem am S2000 die Axis-Ultraschall-Rohdaten gespeichert.

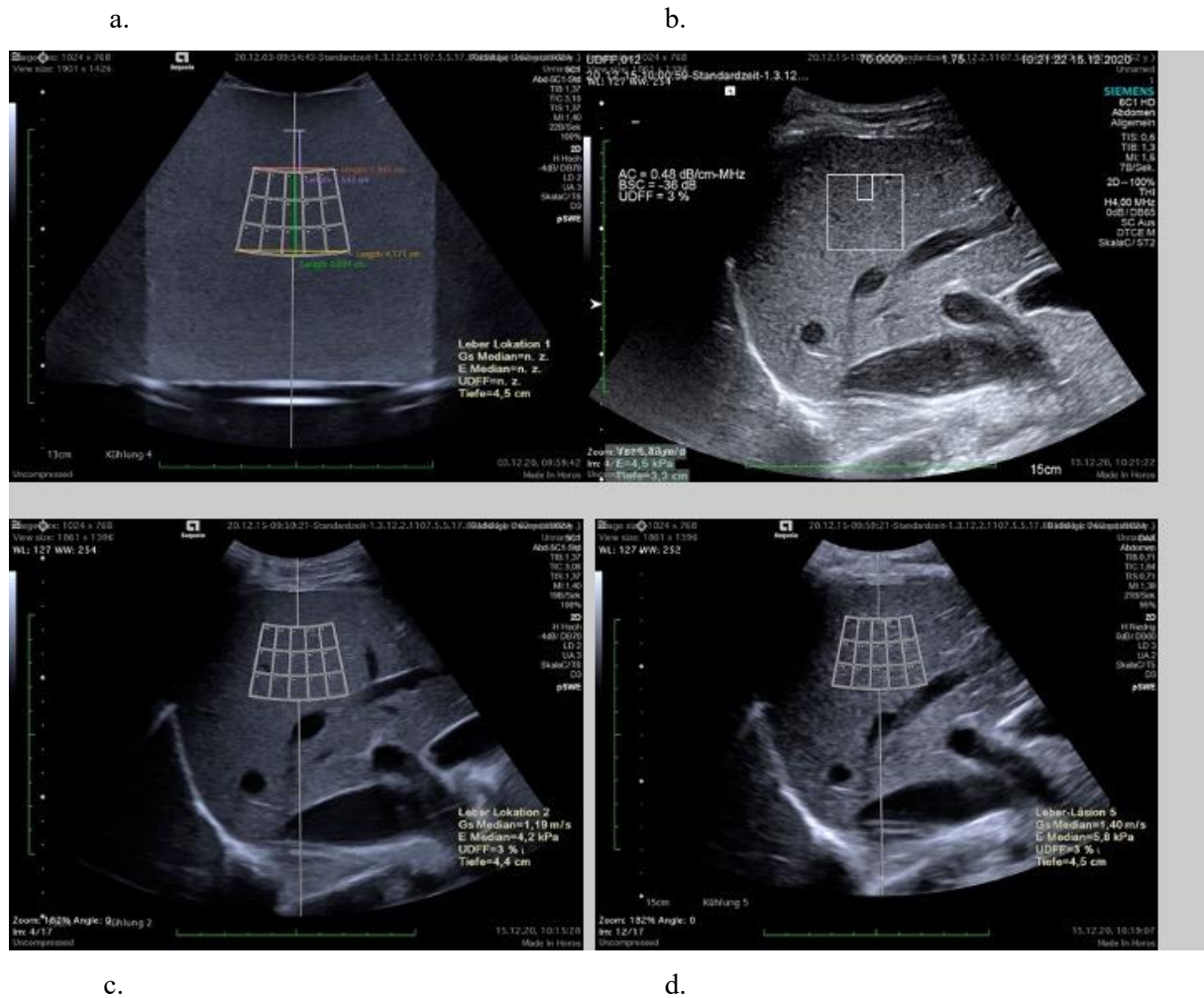


Abbildung 5 a bis d: Vergleich der Messfelder für die kombinierte UDFE und Scherwellenmessung

- UDFE-ROI mit den pSWE-Messungen des 5C1-Schallkopfes (Acuson-Sequoia) in einem Ultraschallphantom
- UDFE-ROI mit einer singulären pSWE-Messung und den Ergebnissen des Attenuation Koeffizienten (AC), dem Rückstreuungskoeffizienten (BSC) des Vorgängergerätes S2000 mit dem 6C1 Schallkopf) im rechten Leberlappen eines 27-jährigen, gesunden Probanden
- UDFE-ROI mit pSWE des 5C1-Schallkopfes (Acuson-Sequoia) im rechten Leberlappen desselben 27-jährigen, gesunden Probanden
- UDFE-ROI mit pSWE des DAX-Schallkopfes (Acuson-Sequoia) im rechten Leberlappen desselben 27-jährigen, gesunden Probanden

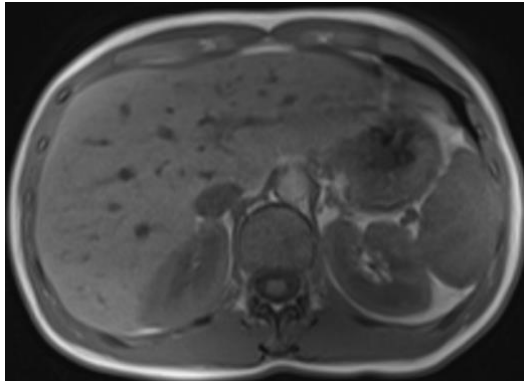
### 3.3.2 MRT-Gerät/Sequenzen

Alle Probanden/Patienten wurden im selben Magnetresonanztomographen (3T MAGNETOM Vida; Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) untersucht. Zunächst wurde mit einem standardisierten Protokoll der Fett- und Eisengehalt der Leber mittels MRT-PDFF und Single-Voxel-MRS (LiverLab-Software) bestimmt. Verwendet wurden eine 18-Kanal Body-Spule mit einer Multi-Echo-Dixon-Vibe-Sequenz (6 point q-Dixon) für eine bildbasierte Fettquantifizierung. (Axiale Orientierung; TR: 9 ms; TE: 1,05/2,46 ms; Anregungswinkel: 4°; FOV: 450 x 360 mm; Matrix: 160 x 160 mm<sup>2</sup>; Schichtdicke: 3,5 mm; Anzahl der Akquisitionen: 1; Phasenkodierschritte: 101; Echozuglänge: 6)

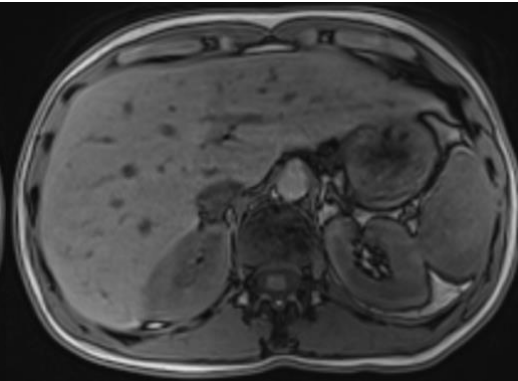
Die Software zeichnet eigenständig eine ROI um die Leberkonturen ein, welche durch den Benutzer kontrolliert und bei fehlerhafter Erkennung wiederholt werden kann. Zusätzlich werden native T1-gewichtete Vibe e-Dixon-Sequenzen In-Phase und Opposed-Phase mit Fett- und Wasserseparation angefertigt. Das Protokoll liefert als Ergebnis unter anderem einen Gesamtleberfettgehalt und den Fettgehalt innerhalb einer kreisförmigen ROI (Platziert durch R.K oder P.L.) mit 2 cm Durchmesser, welche beliebig im Leberparenchym positioniert werden kann.

Zudem erhält man einen Wert für den Voxel der MRS (TR: 3000 ms; TE: 12/24/36/48/72 ms; Anregungswinkel: 90°; Voxel: 30 x 30 x 30 mm<sup>3</sup>), welcher zusätzlich auch als eisenkorrigierter Wert angegeben wird, falls die Eisenüberladung der Leber besonders stark ausgeprägt sein sollte. Die ROI und der Voxel wurden im selben Lebersegment positioniert, in welchem bei dem jeweiligen Probanden auch die Ultraschallfettquantifizierung durchgeführt wurde.

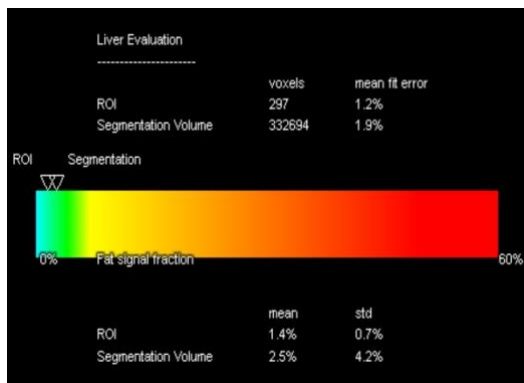
a.



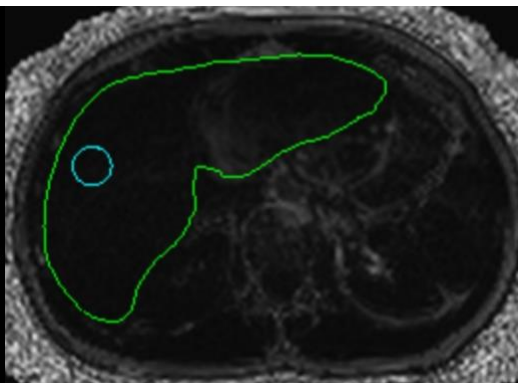
b.



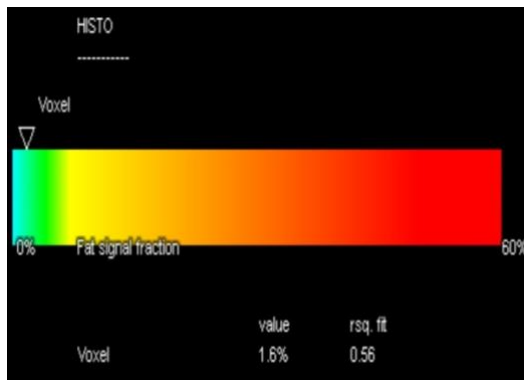
c.



d.



e.



f.

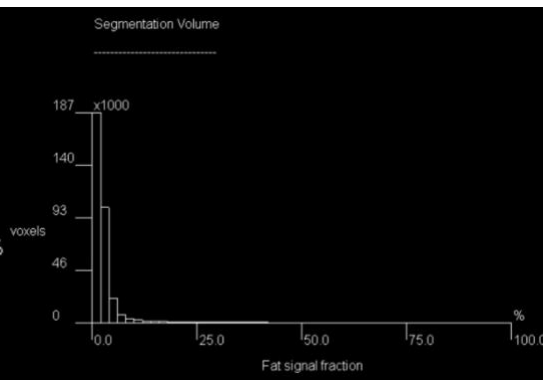


Abbildung 6 : Ergebnisse der MRT einer gesunden 30-jährigen Patientin (LiverLab)

- In-Phase der Dixon-Sequenz
- Opposed-Phase der Dixon-Sequenz
- Ergebnisbericht für die platzierte ROI und den Gesamtleberfettgehalt (Segmentation Volume)
- ROI im rechten Leberlappen und Autosegmentierung der Leber durch die Software
- Ergebnisbericht für den platzierten Voxel mittels MRS
- Fettsignalfraktion der PDFF (Histogrammдарstellung)

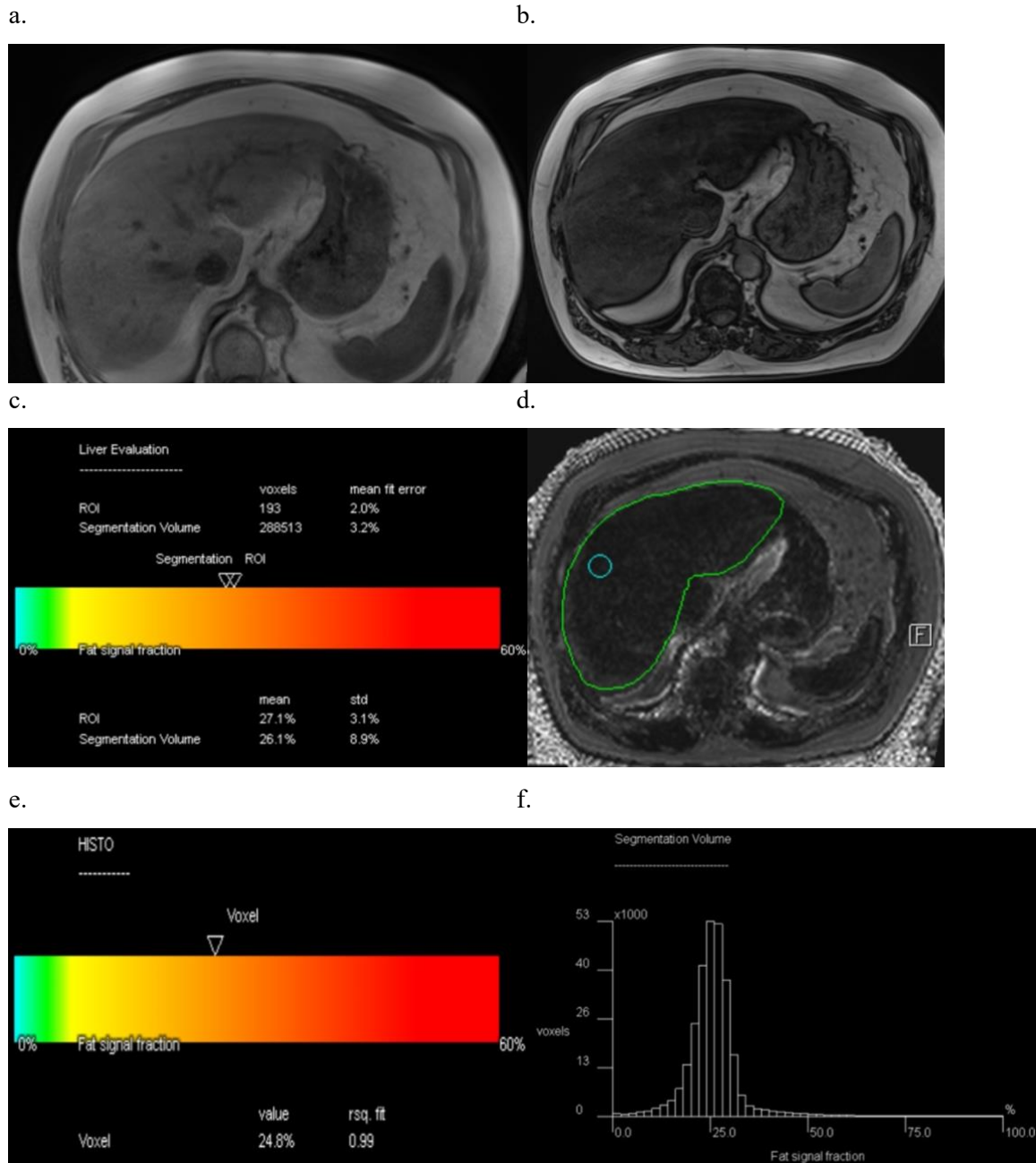


Abbildung 7: LiverLab eines 66-jährigen Patienten mit hohem Leberfettgehalt (S3).

- In-Phase der Dixon-Sequenz
- Opposed-Phase der Dixon-Sequenz
- Ergebnisbericht für die platzierte ROI und den Gesamtleberfettgehalt (Segmentation Volume)
- ROI im rechten Leberlappen und Autosegmentierung der Leber durch die Software
- Ergebnisbericht für den platzierten Voxel mittels MRS
- Fettsignalfraktion der PDFF (Histogrammдарstellung)

In Abbildung 7 a und b erkennt man den erheblichen Signalabfall des Leberparenchyms von der In-Phase zu Opposed-Phase, welcher durch die entgegenlaufenden Signale der Fett- und Wassermoleküle bei entsprechender TE zustande kommt. Bei niedrigem Fettgehalt der Leber, wie in Abbildung 6, ist die Signalintensität des Leberparenchyms nahezu gleich in der In-Phase und Opposed-Phase.

### 3.4 Statistik

Die Daten wurden mittels einer Microsoft Excel Tabelle gesammelt und es wurden Statistiken mittels SPSS (SPSS Version 29, IBM) angefertigt. Falls nicht anderweitig gekennzeichnet gilt für alle statischen Schätzungen ein Konfidenzintervall von 95 %. Normalverteilung wurde mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Normalverteilte Daten wurden mittels T-Test, nicht-normalverteilte Daten wurden mit dem Wilcoxon-Test analysiert. Korrelationen wurden nach Pearson berechnet. Zudem wurde die Zuverlässigkeit der Messmethode in mehreren Fällen mit einer Intraklassen-Korrelation überprüft. Verwendet wurde ein two-way random effects model for absolute agreement and the mean-measure approach (Koo and Li 2016).

Zur Beurteilung der Annahme von Gleichheit der beiden Messmethoden, PDFF und UDFF, wurden diese mithilfe des Bland-Altman-Test verglichen.

Es wurden Sensitivität, Spezifität, Maximum, Minimum von den Median- und Mittelwerten der UDFF-Messungen der drei Schallköpfe, 5C1, DAX und 6C1 (für den 6C1-Schallkopf des S2000 wurden zusätzlich auch für die AC-Wert und die BSC-Werte dokumentiert), mit den Ergebnissen der PDFF-Messungen für die Gesamtleber und die ROI, sowie der Voxel-Spektroskopie angefertigt. Zudem wurden die UDFF-Werte zum nüchternen Zeitpunkt mit denen der PDFF verglichen.

Metrische Variablen werden in Abhängigkeit der vorliegenden Verteilung mit Hilfe von Mittelwert und Standardabweichung beziehungsweise Median und Interquartilsbereich (1. und 3. Quartil) beschrieben. Ergebnisse mit einem p-Wert von weniger als 0,05 wurden als statistisch signifikant erachtet.

Es wurde in Orientierung an historischen Grenzwerten mit histologischem Referenzstandard ein Leberfettgehalt von  $\geq 6.4\%$  als geringgradige (S1),  $\geq 17.4\%$  als mäßiggradige (S2) und  $\geq 22.1\%$  als schwergradige (S3) Steatose definiert (Tang et al. 2015).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Vorstudie: Essensabhängigkeit

Es wurden 21 Probanden untersucht, wobei hiervon 12 Männer und 9 Frauen waren. Die Altersspanne lag zwischen 25 und 67 und der Altersdurchschnitt bei  $43,5 \pm 15,8$  Jahren. Die Body-Mass-Index-Werte (BMI) lagen zwischen 19,9 und 35,5, wobei der durchschnittliche BMI bei  $26,6 \pm 4,1$  lag (Tab. 2).

Variablen	Vorstudie
Geschlecht	
Männlich	12/21 (57)
Weiblich	9/21 (43)
Alter (in Jahren)	$43,5 \pm 15,8$ (25,0–67,0)
BMI	$26,6 \pm 4,1$ (19,9–35,5)
PDFF <sub>Gesamtleber</sub> (%)	$10,7 \pm 9,5$ (2,1–39,3)
PDFF <sub>ROI</sub> (%)	$8,0 \pm 9,6$ (0,3–38,1)
PDFF <sub>Voxel</sub> (%)	$9,1 \pm 9,6$ (0,7–39,2)
UDFF (%) Zeitpunkt 0	$9,9 \pm 9,7$ (3,0–39,0)
UDFF (%) Zeitpunkt 1	$9,5 \pm 9,2$ (3,0–34,0)
UDFF (%) Zeitpunkt 2	$9,7 \pm 8,9$ (3,0–34,0)
UDFF (%) Zeitpunkt 3	$9,1 \pm 9,0$ (2,0–35,0)

Tabelle 2: Demographische Daten und deskriptive Statistiken der MRT-Ergebnisse sowie DAX-Messergebnisse der Studie zur Essensabhängigkeit.

Die Daten sind als Zähler über Nenner mit prozentualen Anteilen in Klammern oder als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung mit Spannweite in Klammern angegeben. Alle UDFF-Werte sind als Durchschnitt aus fünf interkostalen Messungen angegeben.

Die Zeitpunkte der UDFF-Messungen sind mit den Zeitpunkten in Bezug auf die Nahrungsaufnahme zu verstehen. Zeitpunkt 0 ist die Messung vor der Nahrungsaufnahme, Zeitpunkte 1, 2 und 3 entsprechen den Messungen eine, zwei und drei Stunden nach der Nahrungsaufnahme.



Dargestellt werden im Vergleich die UDFF-Werte, die mit den jeweiligen Schallköpfen zu den vier unterschiedlichen Zeitpunkten der Vorstudie gemessen wurden (Abb. 8-10). Da zum Zeitpunkt der Datenanalyse nur der DAX-Schallkopf über die CE-Kennzeichnung verfügte, sind in Tab. 2 nur die Messungen dieses Kopfes aufgeführt.

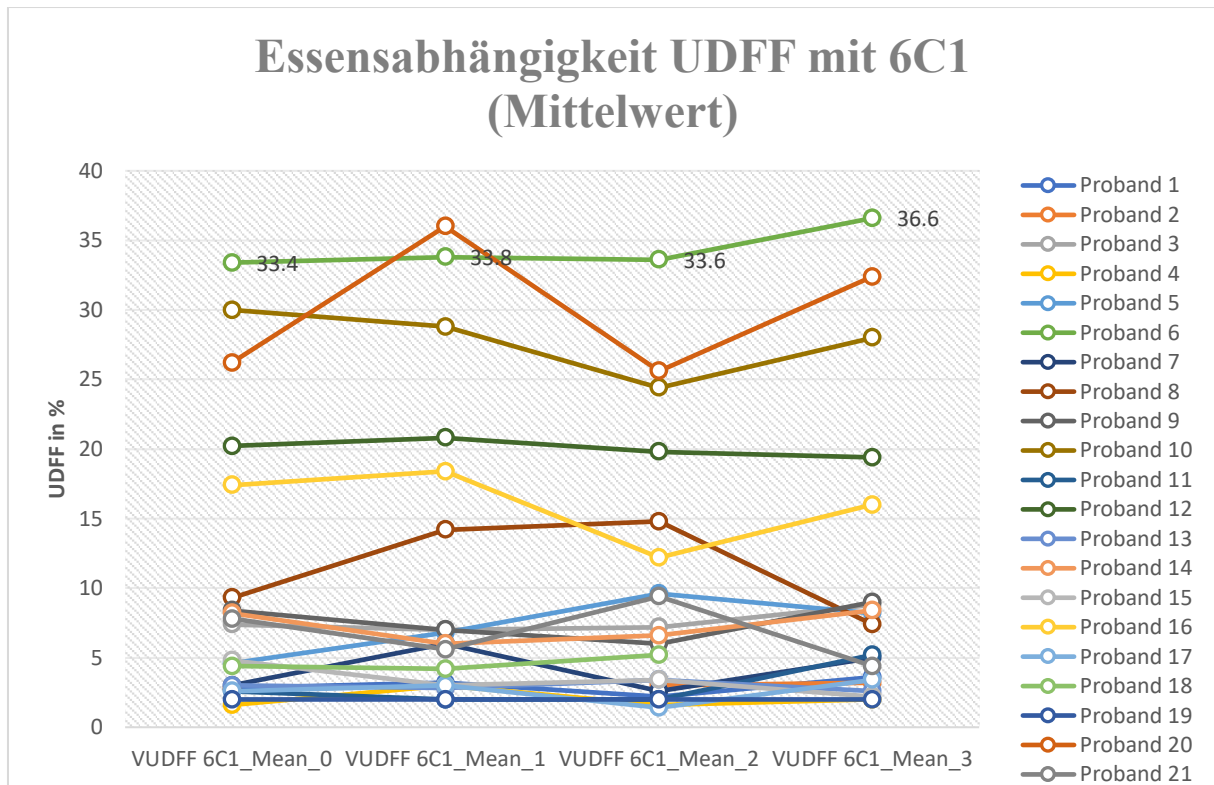


Abbildung 8: Vergleich der mittels des 6C1-Schallkopfes erhobenen UDFF-Werte zum Zeitpunkt vor der Essensaufnahme sowie nach einer, drei und fünf Stunden.

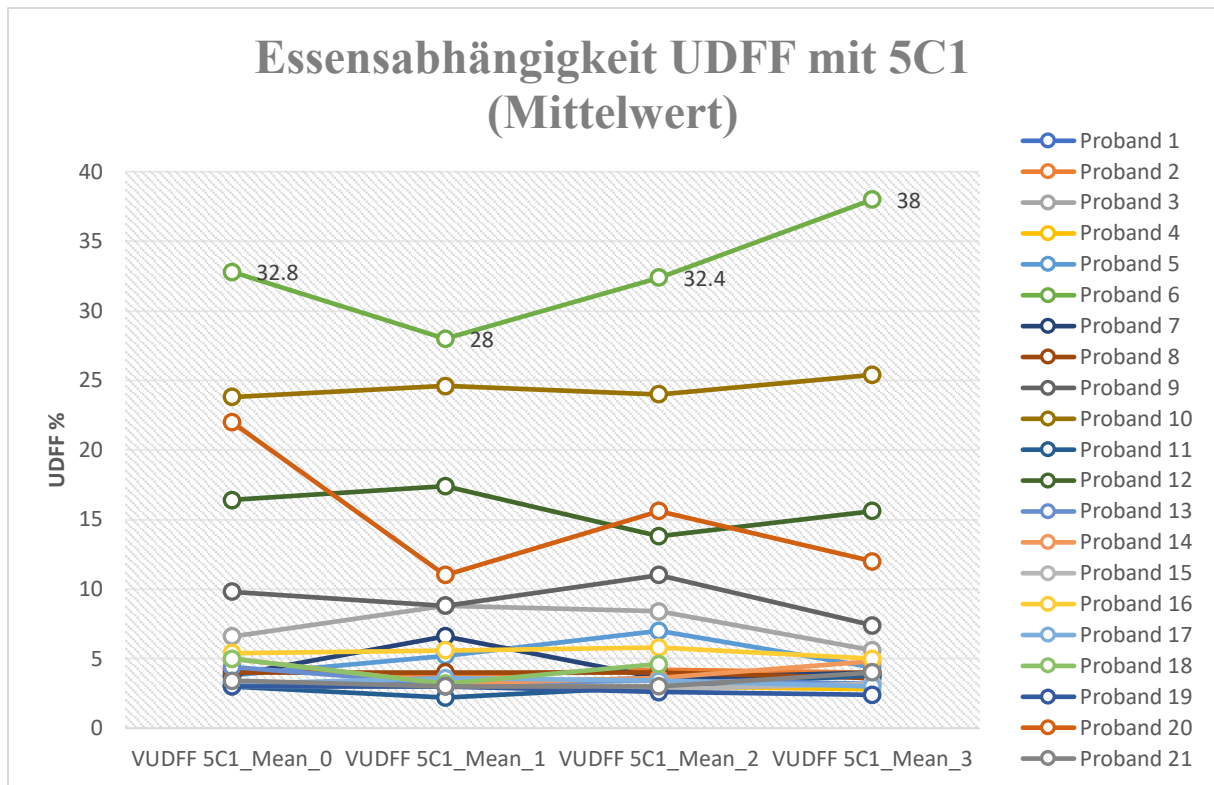


Abbildung 9: Vergleich der mittels des 5C1-Schallkopfes erhobenen UDFF-Werte zum Zeitpunkt vor der Essenaufnahme sowie nach einer, drei und fünf Stunden.

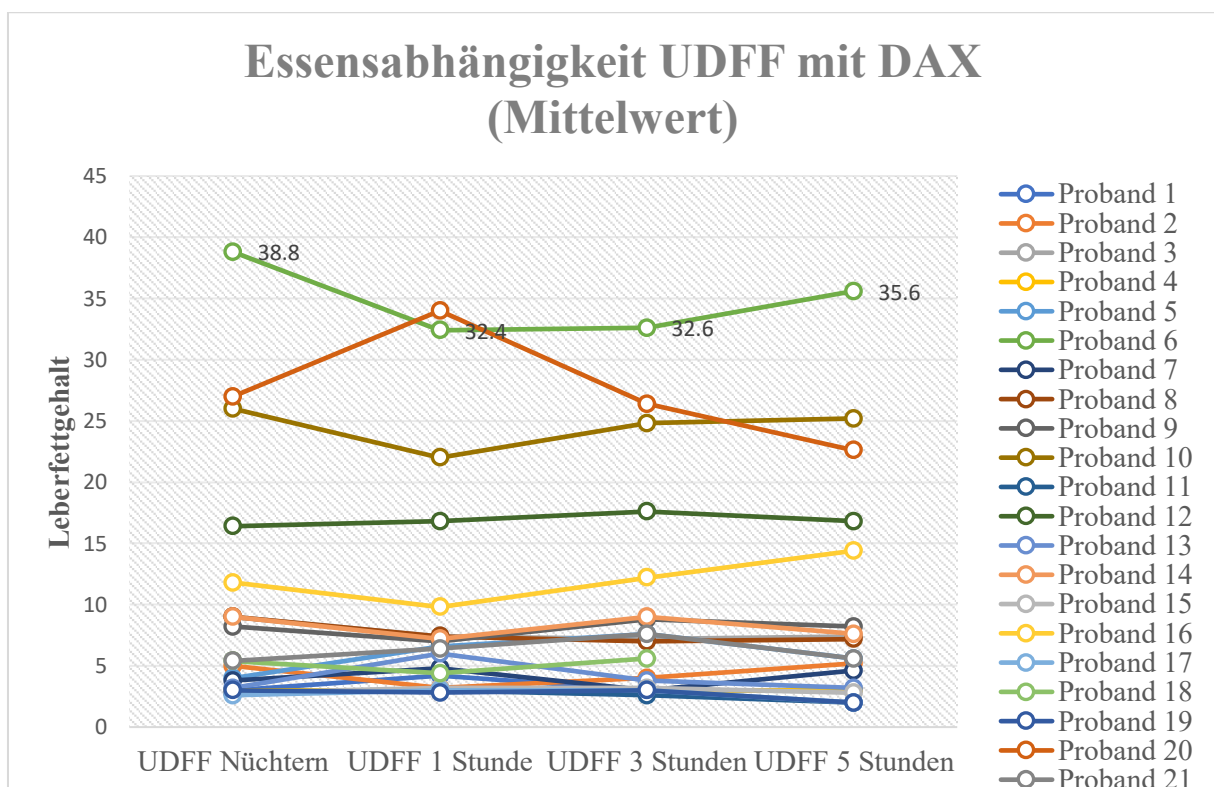


Abbildung 10: Vergleich der mittels des DAX-Schallkopfes erhobenen UDFF-Werte zum Zeitpunkt vor der Essenaufnahme sowie nach einer, drei und fünf Stunden.

Anmerkung: Proband 18 konnte nur nüchtern, nach 1 Stunde und nach 3 Stunden gemessen werden.

Wie auf den Abbildungen 8 bis 10 zu erkennen, zeigen sich insgesamt nur geringe Schwankungen der mittels UDFF gemessenen Prozentwerte des Leberfettgehaltes vor und nach den jeweiligen Zeitpunkten nach der Nahrungsaufnahme. Insbesondere im Bereich der niedrigen Leberfettwerte ist visuell keine große Änderung erkennbar. Bei höheren Fettwerten lässt sich eine größere Schwankungsbreite erkennen, wobei die Werte allerdings in nahezu allen Fällen innerhalb des gleichen Steatosegrades (NAS) schwanken.

Zwischen den verschiedenen Schallköpfen lassen sich zudem Unterschiede erkennen, wobei beispielsweise Proband 20 mit dem 6C1 und dem DAX deutlich höhere Werte (nüchtern und nach Nahrungsaufnahme) aufweist als mit dem 5C1.

Die Korrelation der Messungen nüchtern und nach ein, drei und fünf Stunden ergaben für keinen der Schallköpfe einen signifikanten Unterschied. Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen den Messzeitpunkten (Abb. 11 bis 13).

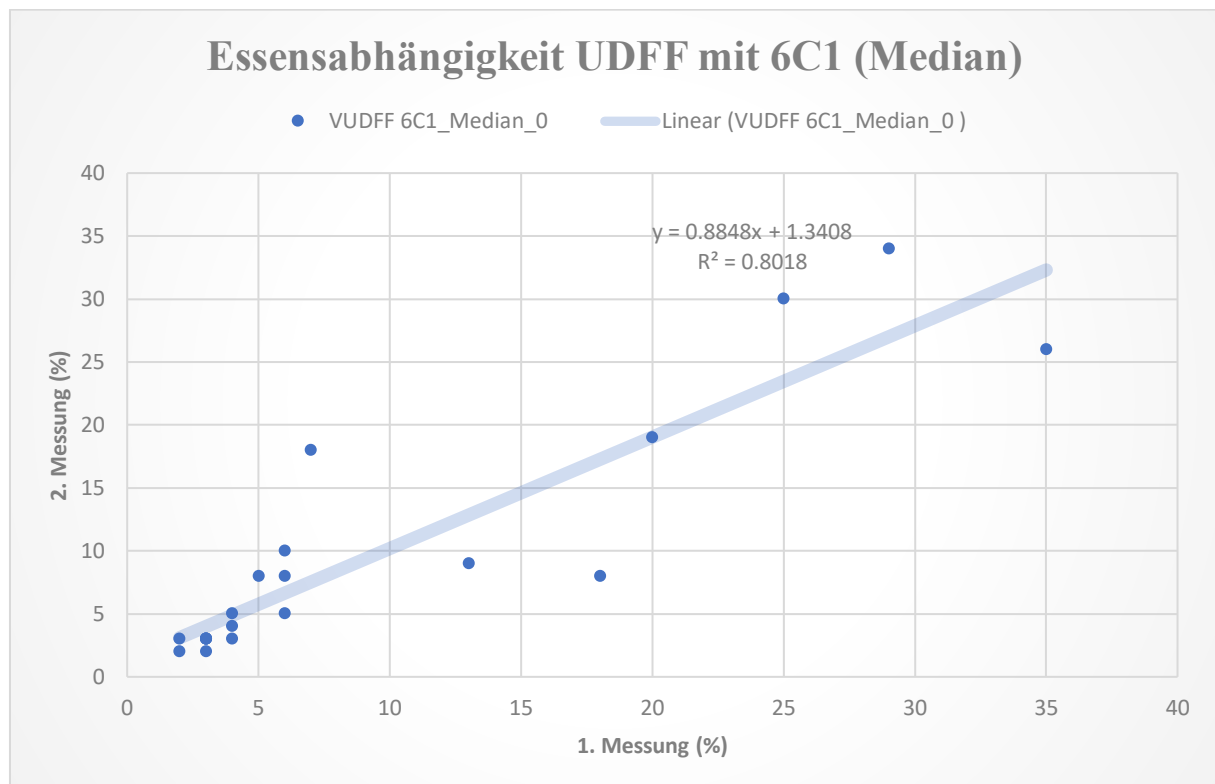


Abbildung 11: Korrelation der UDFF-Werte des 6C1-Schallkopf zum Zeitpunkt vor Essensaufnahme und eine Stunde nach Essensaufnahme.

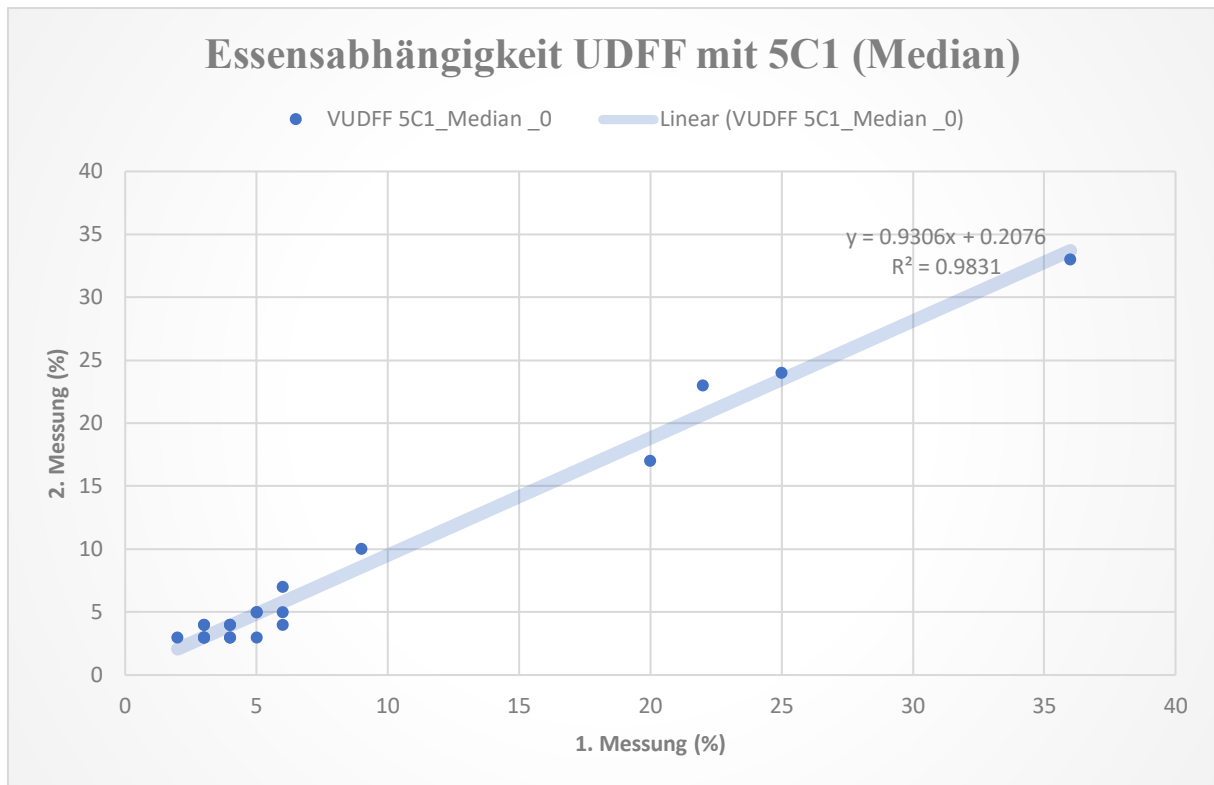


Abbildung 12: Korrelation der UDFF-Werte des 5C1-Schallkopf zum Zeitpunkt vor Essensaufnahme und eine Stunde nach Essensaufnahme.

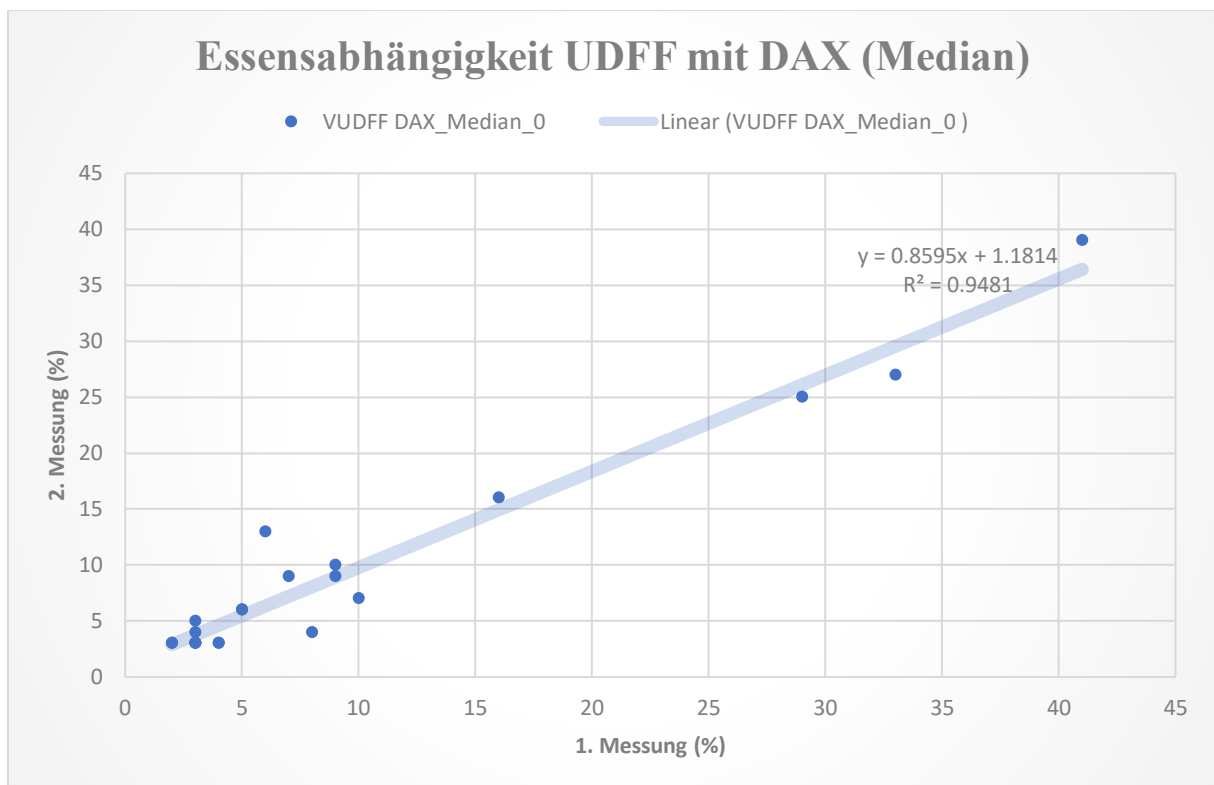


Abbildung 13: Korrelation der UDFF-Werte des DAX-Schallkopf zum Zeitpunkt vor Essensaufnahme und eine Stunde nach Essensaufnahme.

Am Beispiel des Schallkopfes 5C1 wurden die Korrelationskoeffizienten der Vergleichsmessungen mit ihrem Signifikanzniveau zusammengestellt (Tab. 3: Paare bis 2 bis 4). Zusätzlich wurden zur ersten Abschätzung der Reproduzierbarkeit der UDFF-Messungen die unabhängig voneinander erhobenen Medianwerte der Nüchternmessungen der Hauptstudie (UDFF 5C1\_Median) mit der Basismessung der Vorstudie (VUDFF 5C1\_Median\_0) herangezogen, die ebenfalls hochsignifikant war (Tab. 3: Paar 1).

### Korrelationen bei gepaarten Stichproben

		N	Korrelation	Sig.
Paaren 1	UDFF 5C1_Median & VUDFF 5C1_Median_0	21	,992	<,001
Paaren 2	VUDFF 5C1_Median_0 & VUDFF 5C1_Median_1	21	,940	<,001
Paaren 3	VUDFF 5C1_Median_0 & VUDFF 5C1_Median_2	21	,973	<,001
Paaren 4	VUDFF 5C1_Median_0 & VUDFF 5C1_Median_3	20	,956	<,001

Tabelle 3: Korrelation bei gepaarten Stichproben

Die Tabelle zeigt die Korrelation jeweils des Medians der UDFF-Werte des 5C1-Schallkopfes in der Hauptstudie mit dem Median der UDFF-Werte zum nüchternen Zeitpunkt, zwischen nüchtern und nach einer Stunde, zwischen nüchtern und drei Stunden und zwischen nüchtern und fünf Stunden.

Im Friedmann-Test ergab sich ein p-Wert von 0,96 für die in der Vorstudie ermittelten Werte zum nüchternen Zeitpunkt und nach fünf Stunden, d.h. hinsichtlich der UDFF-Messungen mit dem 5C1-Schallkopf sowie auch den anderen Schallköpfen (6C1 und DAX) zeigte sich zwischen den vier Messzeitpunkten keine signifikante Veränderung;  $\chi^2(3) = 0,29$ ,  $p = 0,96$ .

Anmerkung: Allgemein:  $\chi^2(„df“) = „Teststatistik“, p = „Asymptotische Sig.“$

## 4.2 Hauptstudie zur Validierung der Methode

Von insgesamt 196 Patienten, die zugestimmt hatten, konnten 187 ausgewertet werden. Es hatten vier Patienten ihre Zustimmung zurückgezogen und fünf Patienten konnten aufgrund stark eingeschränkter Untersuchungsqualität, beziehungsweise fehlerhafter Segmentierung in der MRT nicht ausgewertet werden. Die demographischen Daten und die Übersicht der MRT-Ergebnisse der Gesamtleber beziehungsweise der ROI (Dixon-Methode und MRS) sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Variablen	Hauptstudie
Geschlecht	
Männlich	112/187 (60)
Weiblich	75/187 (40)
Alter (in Jahren)	53,8 ± 16,6 (18,9–87,8)
BMI	29,5 ± 6,8 (17,8–55,8)
PDFF <sub>Gesamtleber</sub> (%)	12,8 ± 9,6 (2,1–44,6)
PDFF <sub>ROI</sub> (%)	10,4 ± 10,3 (0,3–51,2)
PDFF <sub>Voxel</sub> (%)	11,7 ± 10,4 (0,7–48,5)

Tabelle 4: Demographische Daten und deskriptive Statistiken der MRT-Ergebnisse

Es wurden 187 Patienten in die Analyse eingeschlossen, wobei hiervon 112 Männer und 75 Frauen waren. Die Altersspanne lag zwischen 18 und 87 und der Altersdurchschnitt bei 53,8 ± 16,6 Jahren. Die BMI-Werte lagen zwischen 17,8 und 55,8, wobei der durchschnittliche BMI bei 29,5 ± 6,8 lag.

Die Daten sind als Zähler über Nenner mit prozentualen Anteilen in Klammern oder als Mittelwert ± Standardabweichung mit Spannweite in Klammern angegeben.

In der MRT zeigten sich für die gesamte, segmentierte Leber (PDFF<sub>Gesamtleber</sub>) im Mittel ein Wert von 12,8 ± 9,6 %, für die an vergleichbarer Stelle der Ultraschallmessung abgeleiteten Messorte nach der Dixon-Methode (PDFF<sub>ROI</sub>) ein Wert von 10,4 ± 10,3 % sowie in der ROI aus der spektroskopischen Ableitung (PDFF<sub>Voxel</sub>) 11,7 ± 10,4 %.

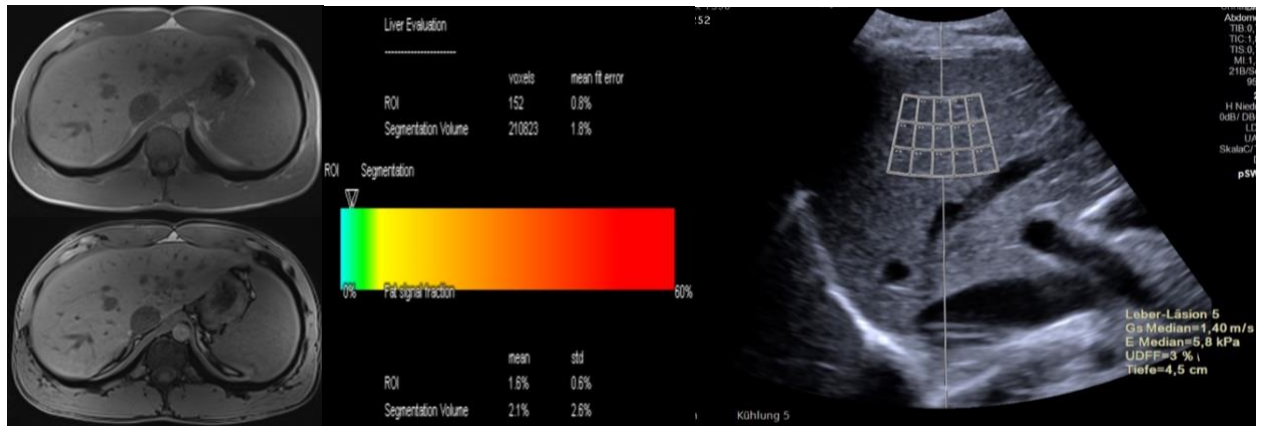


Abbildung 14: 27-jähriger, gesunder Proband mit normalem Fettgehalt in PDFF und UDF  
MRT mit in- und opposed Phase. PDFF<sub>ROI</sub> 1,6%  
UDFF zeigt mit 3% normale Werte. AC 0,48 dB/cm-MHz, BSC -36dB

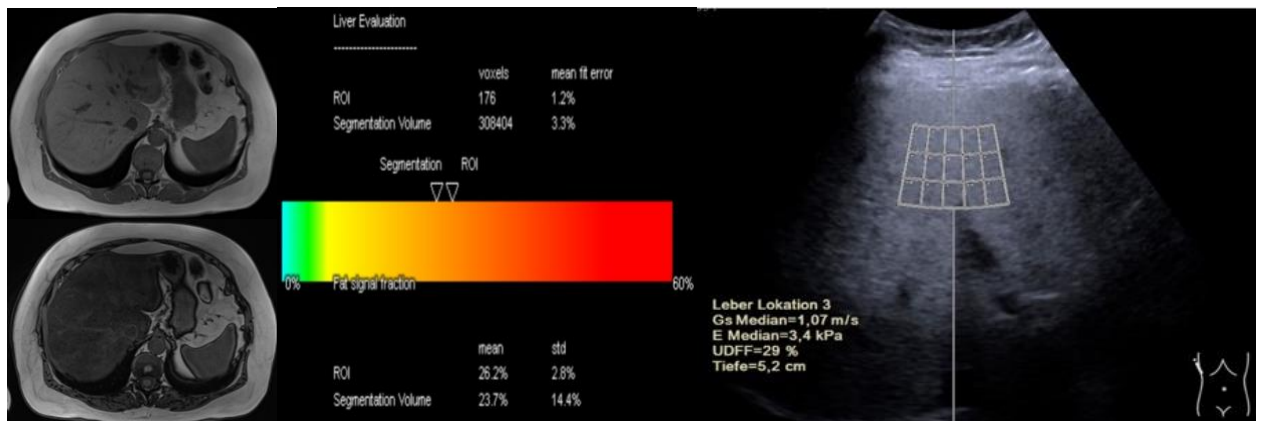


Abbildung 15: 55-jähriger Patient mit hohem Fettgehalt in PDFF und UDF  
MRT mit In- und Opposed Phase. PDFF für die gesamte Leber 23,7% für die ROI 26,2%  
UDFF (Acuson Sequoia – DAX) zeigt mit 29% hohe Werte. AC 0,99 dB/cm-MHz, BSC -12dB

In Abbildung 14 und 15 sind exemplarisch die Ergebnisse der PDFF aus ROI und Gesamtleber mit der UDF des DAX von zwei Patienten dargestellt. Der Patient in Abbildung 14 zeigt eine normale PDFF im Bereich der ROI von 1,6%. Hierzu ergab sich eine UDF von 3% in der ROI der Ultraschallmessung. Das Leberparenchym des Patienten in Abbildung 15 weist von In-Phase zu Opposed-Phase einen deutlichen Signalabfall dar, passend zu einem deutlicher erhöhten Leberfettgehalt. Zudem stellt sich das Leberparenchym in der Opposed-Phase inhomogen hypointens dar, im Sinne einer inhomogenen Fettverteilung. Die PDFF<sub>ROI</sub> ergibt einen Wert von 26,2% und die UDF des DAX 29%. Im Vergleich hierzu ergibt die PDFF<sub>Gesamtleber</sub> einen Wert von 23,7.

Deskriptive Statistiken								
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert		Std.-	Kurtosis	
	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Std.-Fehler	Abweichung	Statistik	Std.-Fehler
						Statistik		
UDFF 5C1_Median	190	2,0	40,0	10,279	,5653	7,7923	1,177	,351
UDFF 5C1_Mean	190	2,0	40,2	10,370	,5593	7,7101	1,232	,351
UDFF DAX_Median	190	2,0	41,0	13,089	,6983	9,6251	,101	,351
UDFF DAX_Mean	190	2,00	38,00	13,0397	,67906	9,36014	-,128	,351
UDFF 6C1_Median	189	1,0	39,0	13,415	,6819	9,3739	-,587	,352
UDFF 6C1_Mean	189	1.02000000	35.20000000	13.5465079	.682959480	9.38914054	-,697	,352
SWV_5C1_Median	190	.960000000	3.710000000	1.37105263	.032174592	.443496148	11,442	,351
AC_6C1_Median	189	.340000000	1.180000000	.862857143	.012713401	.174780366	,012	,352
BSC_6C1_Median	189	-40,0	-7,0	-22,320	,5540	7,6164	-,859	,352
Gültige Werte (listenweise)	189							

Tabelle 5: Deskriptive Statistiken der Daten der UDFE-Messungen aller Schallköpfe sowie der Rohdaten des S2000 (AC und BSC).

Die UDFE-Werte in Tabelle 5 sind als Durchschnitt aus fünf interkostalen Messungen angegeben.

Für die verschiedenen, getesteten Schallköpfe sind die Mittelwerte, Median und die Verteilungsdaten abgebildet.

Korrelationen										
		PDFE_Leber	PDFE_ROI	Voxel	UDFE 5C1_Median	UDFE 5C1_Mean	UDFE DAX_Median	UDFE DAX_Mean	UDFE 6C1_Median	UDFE 6C1_Mean
PDFE_Leber	Pearson-Korrelation	1	,939**	,836**	,738**	,744**	,742**	,748**	,707**	,709**
	Sig. (2-seitig)		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	188	188	184	188	188	188	188	187	187
PDFE_ROI	Pearson-Korrelation	,939**	1	,811**	,702**	,707**	,708**	,715**	,666**	,672**
	Sig. (2-seitig)	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	188	189	185	189	189	189	189	188	188
Voxel	Pearson-Korrelation	,836**	,811**	1	,724**	,727**	,716**	,721**	,695**	,705**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	184	185	185	185	185	185	185	184	184
UDFE 5C1_Median	Pearson-Korrelation	,738**	,702**	,724**	1	,996**	,880**	,886**	,859**	,864**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000
	N	188	189	185	190	190	190	190	189	189
UDFE 5C1_Mean	Pearson-Korrelation	,744**	,707**	,727**	,996**	1	,883**	,889**	,860**	,866**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000
	N	188	189	185	190	190	190	190	189	189
UDFE DAX_Median	Pearson-Korrelation	,742**	,708**	,716**	,880**	,883**	1	,995**	,905**	,914**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000
	N	188	189	185	190	190	190	190	189	189
UDFE DAX_Mean	Pearson-Korrelation	,748**	,715**	,721**	,886**	,889**	,995**	1	,915**	,923**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000
	N	188	189	185	190	190	190	190	189	189
UDFE 6C1_Median	Pearson-Korrelation	,707**	,666**	,695**	,859**	,860**	,905**	,915**	1	,996**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000
	N	187	188	184	189	189	189	189	189	189
UDFE 6C1_Mean	Pearson-Korrelation	,709**	,672**	,705**	,864**	,866**	,914**	,923**	,996**	1
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	187	188	184	189	189	189	189	189	189

Tabelle 6: Korrelation nach Pearson mit jeweiliger Fallzahl und Signifikanzniveau für alle Patienten.

Für alle Patienten dieses Kollektives zeigten sich gute Korrelationskoeffizienten zwischen den Messungen der MRT und den Schallköpfen vom S2000 sowie dem Acuson Sequoia auf dem Niveau von  $p < 0,001$ . Die Werte lagen zwischen 0,70 und 0,74.



Es wurde der Median des UDFF-Wertes mit dem Median des PDFF-Wertes der einzelnen Schallköpfe miteinander korreliert. Die Verteilung der Werte für die einzelnen Schallköpfe (6C1, 5C1 und DAX) sind in der Abbildung 16 zusammengestellt. Es zeigen sich für alle Patienten hohe Korrelationen.

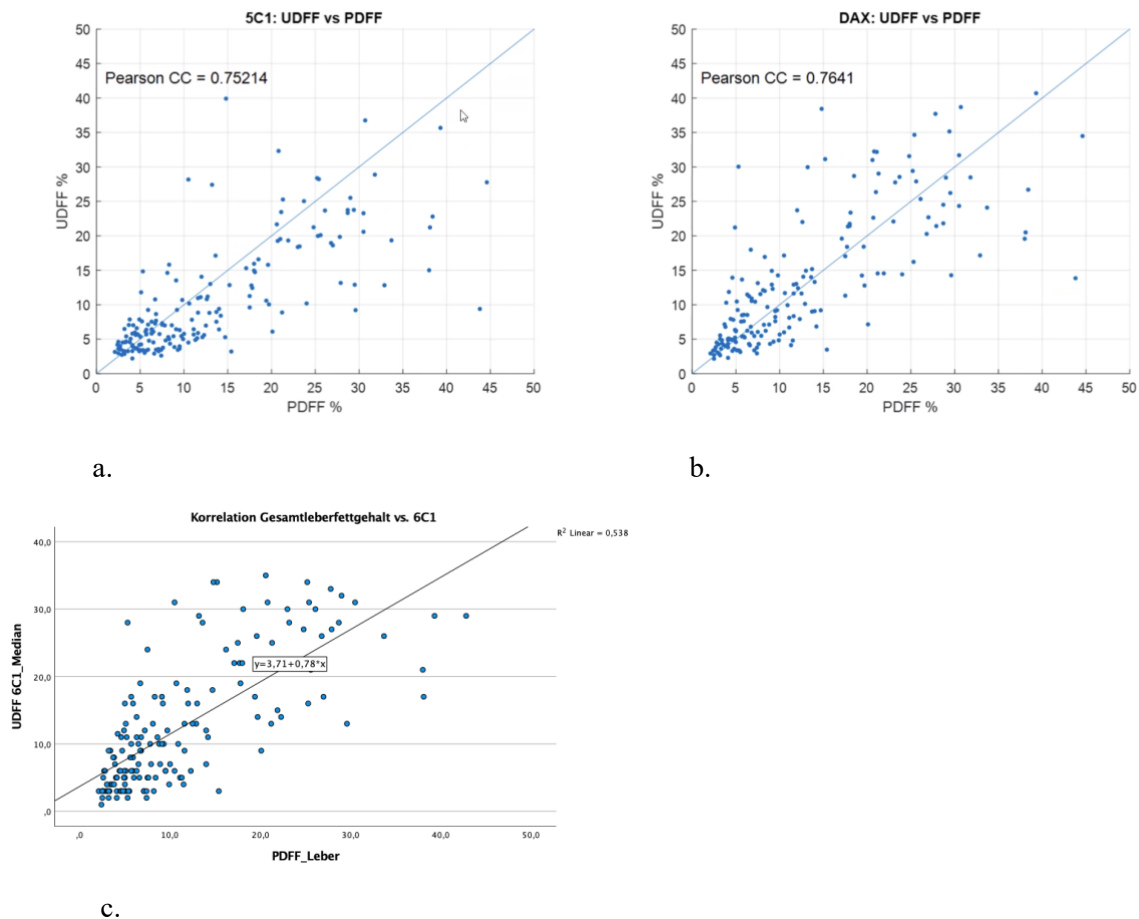


Abbildung 16a. bis c.: Korrelation des Medians der UDFF des 5C1, DAX und 6C1 mit dem Median der PDFFGesamtleber (Berechnung der Pearson-Korrelation nach Ausschluss von Patienten mit fehlerhafter Segmentierung bei Bestimmung der PDFF der Leber im MRT).

Für alle drei Schallköpfe zeigen sich signifikante Korrelationen mit der  $PDFF_{\text{Gesamtleber}}$  sowie der Messungen in den ROIs.

Beim Gerät des S2000 (Schallkopf 6C1) war es möglich auf die zugrundeliegenden einzelnen quantitativen Daten AC und BSC zurückzugreifen. Diese zeigen im Vergleich zur PDFFF-Messung der gesamten segmentierten Leber und auch zu den gemessenen ROI-Werten im rechten Leberlappen eine nichtlineare Verteilung (Abbildung 17).

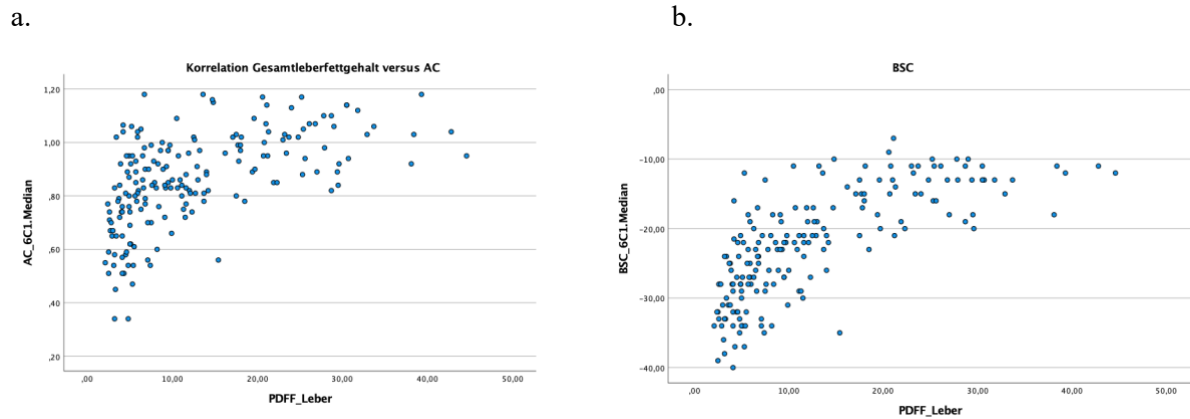


Abbildung 17 a. und b.: Korrelation des Medians der Rohdaten (AC- und BSC-Wert) des 6C1 mit dem Median der PDFFF<sub>Gesamtleber</sub>.

a. AC in Abhängigkeit der PDFFF der gesamten Leber

b. BSC in Abhängigkeit der PDFFF der gesamten Leber

Es zeigte sich eine nichtlineare Korrelation zwischen gesonderten AC- und BSC-Werten des 6C1 mit der PDFFF<sub>Gesamtleber</sub>.

Für die Analyse des Zusammenhanges mittels Bland-Altman wurden die Ergebnisse der Gesamtleber in der MRT mit den Ergebnissen für den 5C1 und den DAX herangezogen. Auf die weitere Auswertung des 6C1 wurde verzichtet, da lediglich das Sequoia für die Messung eine CE-Lizenz erhalten hat und dadurch als Medizinprodukt zur Verfügung steht.

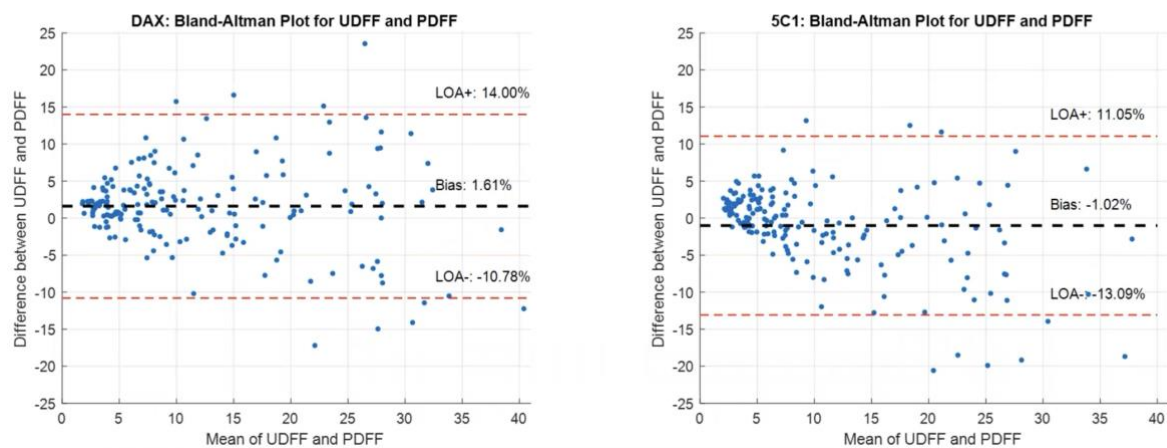


Abbildung 18: Bland-Altman-Plot für Medianwerte der UDF des DAX und des 5C1 mit den Medianwerten der PDFF<sub>Gesamtleber</sub>. Die Graphen zeigen den Mittelwert der Differenzen (zentrale Linie) und 95% *limits of agreement* (LOA; obere und untere Linie).

Für die UDF des DAX und die PDFF<sub>Gesamtleber</sub> liegt die durchschnittliche Differenz bei 1,61% mit LOAs von 14,00% und -10,78%.

Für die UDF des 5C1 und die PDFF<sub>Gesamtleber</sub> liegt die durchschnittliche Differenz bei -1,02% mit LOAs von 11,05% und -13,09%.

Visuell zeigte sich eine geringe Schwankungsbreite bei niedrigen Leberfettwerten. Bei höherer Leberverfettung ist eine höhere Schwankungsbreite zu beobachten (Abbildung 18).

Mit Hilfe des Bland-Altman-Plot wurden einzelne Ausreißer, welche deutlich außerhalb der LOAs (Limits of Agreement) lagen, identifiziert. Bei der individuellen Analyse der Ausreißer konnten einige auf dokumentierte Probleme während der Ultraschalluntersuchung zurückgeführt werden. So waren einige Patienten beispielweise, bedingt durch körperliche Konstitution oder reduzierten Allgemeinzustand, nicht in der Lage den Atem für die fünf Interkostalmessungen adäquat anzuhalten.

Andere Probleme erklärten sich durch inhomogene Verfettungen (Abb. 19) sowie nach transarterieller Chemotherapie, bei der Lipiodol gegeben wurde (Abb. 20). Vereinzelt Ausreißer konnten allerdings nicht erklärt werden.

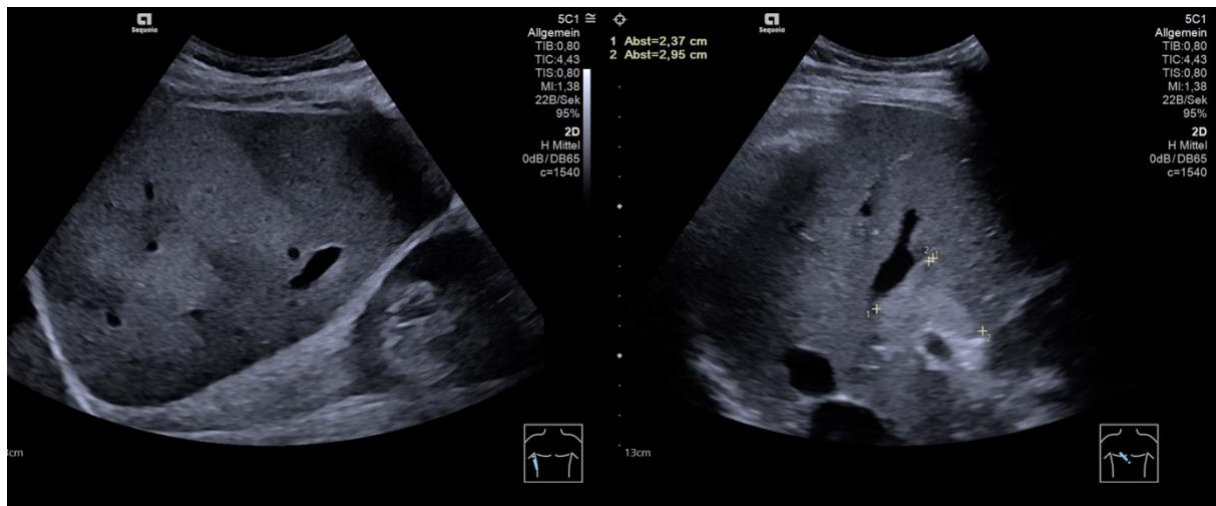


Abbildung 19: Unterschiedliche Formen einer inhomogenen Verfettung der Leber. Je nach Lage der gewählten ROI für die UDFF-Messung variieren die Werte zwischen 10 und 22 %

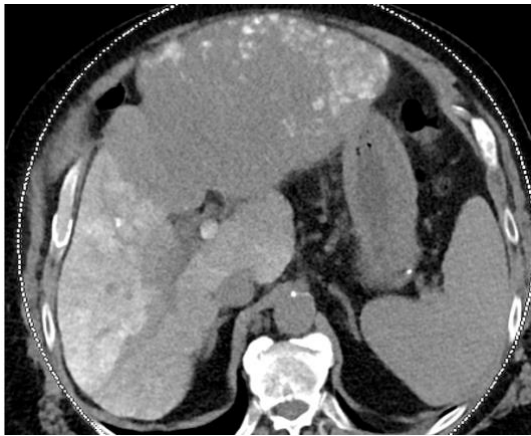
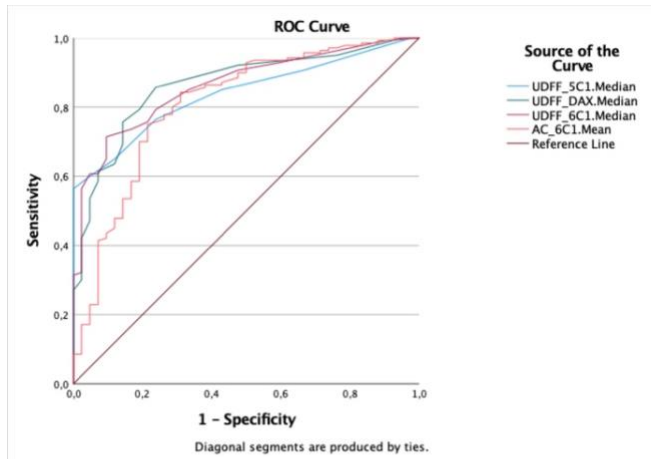


Abbildung 20: Patient unmittelbar nach Chemoembolisation mit ergänzender Lipiodolgabe. Messungen der pSWV sowie der UDFF wiesen eine große Variation auf.

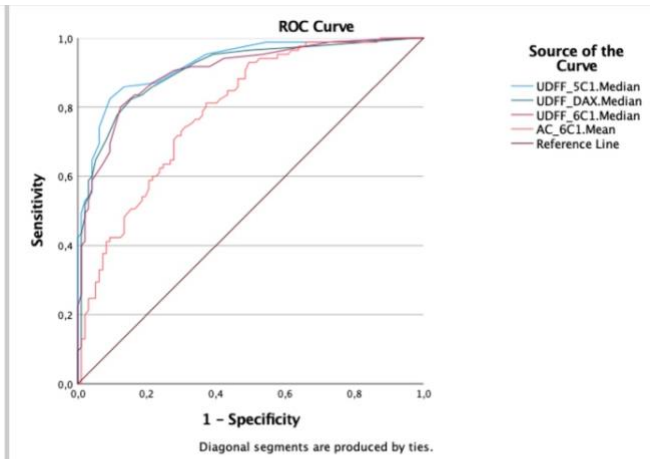
Um die Trennschärfe zwischen der 5%-Grenze (S0 vs S1) und der 10%-Grenze (S1 vs S2) zu evaluieren, wurden die ROC-Kurven für die drei Schallköpfe sowie für den AC berechnet.

a.



Test Result Variable(s)	Area Under the Curve		Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
	Area	Std. Error <sup>a</sup>		Lower Bound	Upper Bound
UDFF_5C1.Median	,838	,029	,000	,782	,895
UDFF_DAX.Median	,865	,030	,000	,806	,923
UDFF_6C1.Median	,862	,029	,000	,806	,918
AC_6C1.Mean	,809	,040	,000	,730	,888

b.



Test Result Variable(s)	Area Under the Curve		Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
	Area	Std. Error <sup>a</sup>		Lower Bound	Upper Bound
UDFF_5C1.Median	,925	,019	,000	,888	,963
UDFF_DAX.Median	,907	,022	,000	,862	,951
UDFF_6C1.Median	,902	,023	,000	,858	,947
AC_6C1.Mean	,791	,033	,000	,727	,855

Abbildung 21: a und b: Area under the Receiver Operating Characteristics (AUROC) Curve  
 ROC-Kurven für PDFF < 5% vs. PDFF > 5%  
 ROC-Kurven für PDFF < 10% vs. PDFF > 10%

Bei niedrigeren Fettwerten zeigt der DAX-Schallkopf den höchsten AUC-Wert (0,865), während für höhere Fettwerte der 5C1-Schallkopf den höchsten Wert aufwies (0,925).

Alle drei Schallköpfe liegen nahezu identisch mit Werten über 0,8 für die 5%-Grenze bzw. mit 0,9 für die 10%-Grenze (Abb. 21). Die alleinige Messung des Attenuation Coefficienten (AC) zeigte im Vergleich dazu nur eine geringe Trennschärfe.

Da zum Zeitpunkt der Analyse nur der DAX-Schallkopf des Acuson Sequoia CE-zertifiziert und zugelassen war, wurde alle weiteren Auswertungen nur für den DAX in Bezug zur PDFF<sub>Voxel</sub> durchgeführt. Im Folgenden wurden deshalb alle UDFW-Werte mit der DAX-Sonde durchgeführt und alle PDFF-Werte aus der MRS ermittelt.

Zielpunkt <sup>a</sup> und Naherungsversuch	AUC (95% KI)	UDFF-Grenzwert (%)	Sensitivität (%) (CI 95%)	Spezifität (%) (CI 95%)
≥S1 Steatose	0,90 (0,84–0,94)			
Balanced <sup>b</sup>		11,2	76 (67–83) [80/106]	90 (81–95) [73/81]
Rule-out <sup>c</sup>		6,8	92 (84–96) [97/106]	67 (54–76) [54/81]
Rule-in <sup>d</sup>		11,2	75 (67–83) [80/106]	90 (81–95) [73/81]
≥S2 Steatose	0,95 (0,91–0,97)			
Balanced <sup>b</sup>		13,6	100 (100–100) [45/45]	83 (75–88) [118/142]
Rule-out <sup>c</sup>		15,8	91 (77–98) [41/45]	87 (80–92) [123/142]
Rule-in <sup>d</sup>		17,8	82 (68–91) [37/45]	90 (85–94) [128/142]
S3 Steatose	0,95 (0,91–0,97)			
Balanced <sup>b</sup>		17,2	97 (82–100) [29/30]	85 (78–90) [133/157]
Rule-out <sup>c</sup>		19,8	93 (75–100) [28/30]	88 (82–92) [138/157]
Rule-in <sup>d</sup>		21,0	83 (64–94) [25/30]	90 (85–94) [142/157]

Tabelle 7: Diagnostische Performanz der UDFW des DAX bei unterschiedlichen Steatosegraden, gemessen an der PDFF<sub>Voxel</sub> mit historischen Grenzwerten als Referenzstandard.

Werte in Klammern repräsentieren das 95% Konfidenzintervall. Werte in eckigen Klammern repräsentieren Nenner und Zähler.

<sup>a</sup>Basierend auf historischen PDFF-Grenzwerten von ≥6.4%, ≥17.4% und ≥22.1% für Einteilung in jeweils ≥S1, ≥S2, ≥S3 Steatosegrad mit histologischem Referenzstandard von Tang et al. (Tang et al. 2015)

<sup>b</sup>Maximiert Youden Index um Sensitivität und Spezifität zu balancieren

<sup>c</sup>Priorisiert mindestens 90% Sensitivität zu erreichen

<sup>d</sup>Priorisiert mindestens 90% Spezifität zu erreichen

Tabelle 7 bildet die Genauigkeit der UDFW ab, die verschiedenen Steatosegrade zu differenzieren in Bezug auf historische Grenzwerte für die PDFF. PDFF<sub>Voxel</sub>-Werte dienen hierzu als Referenzstandard.

Zur Differenzierung zwischen S0, also normalen Fettwerten, und S1 oder größer, also jegliche Ausprägung der Steatosis hepatis, zeigte die UDFW eine AUC von 0,90, mit einer Sensitivität von 76% und einer Spezifität von 90% im balancierten Ansatz. Der UDFW-Grenzwert lag hier bei 11,2%.

Zur Differenzierung von S1 und ≥S2 wurde eine AUC von 0,95 ermittelt, mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 83% im balancierten Ansatz. Der UDFW-Grenzwert lag hier bei 13,6%.

Zur Differenzierung von S2 und S3 wurde eine AUC von 0,95 ermittelt, mit einer Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 85% im balancierten Ansatz. Der UDFW-Grenzwert lag hier bei 17,2%.

Entsprechende Werte für den Rule-In- und Rule-Out-Ansatz können aus der Tabelle entnommen werden.

### 4.3 Reproduzierbarkeitsstudie

Insgesamt wurden 31 Patienten nach dem obigen Studienprotokoll untersucht. Die Verteilung der UDFW-Werte zeigt Abbildung 22. Eine Patientin musste wegen eines großen zentral sitzenden Lebertumors ausgeschlossen werden (Abb. 23).

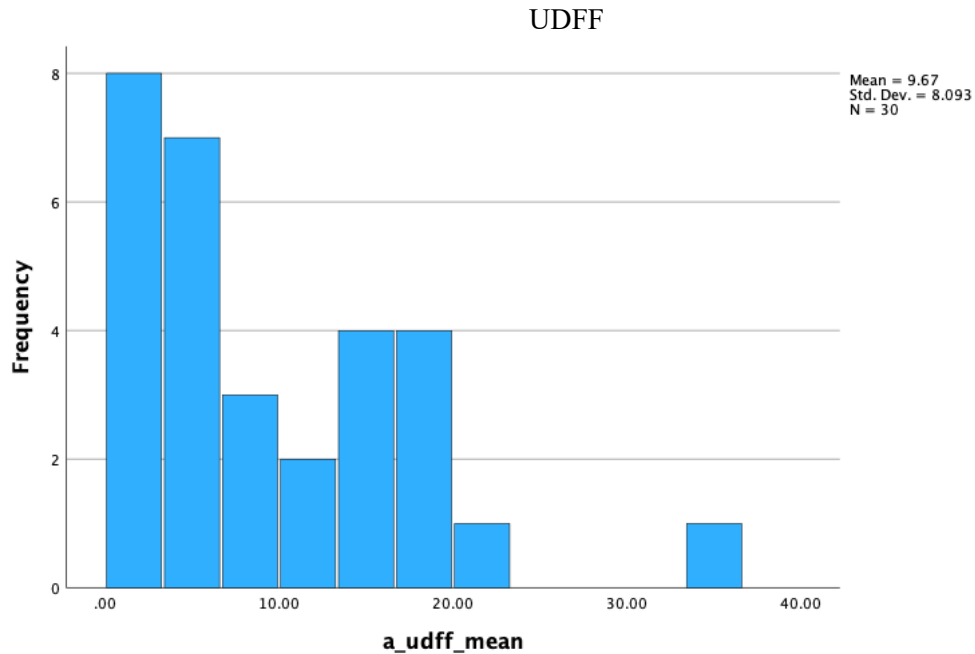


Abbildung 22: Verteilung der durchschnittlichen UDFW-Werte (DAX – Acuson Sequoia)

Die deskriptive Statistik der drei Untersucher aus den jeweils fünf Messungen ist in Tabelle 8 zusammengestellt. Ein signifikanter Unterschied in Mittelwert und Median zeigt sich nicht. Zur Überprüfung der Wiederholbarkeit (intraoperator repeatability) und Reproduzierbarkeit (interoperator reproducibility) der Methode, wurden jeweils eine Intraklassen-Korrelation durchgeführt. Verwendet wurde ein two-way random effects model for absolute agreement and the mean-measure approach (Koo and Li 2016).

Die drei Untersucher sind mit a (R.K), b (P.L) und c (C.B.) gekennzeichnet. Abgebildet sind die Mittelwerte für Alter, Gewicht und Bauchwanddicke der Patienten.

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
age_years	30	24.7	64.8	41.317	13.6716
weight	28	50	123	78.32	21.027
length	28	156	195	172.00	10.611
wall_ventral_cm	30	1.30	5.30	2.4833	.94285
a_udff_median	30	2.00	35.00	9.2833	7.98024
a_udff_mean	30	2.00	35.40	9.6733	8.09282
b_udff_median	30	2.00	34.00	9.2833	8.63402
b_udff_mean	30	2.00	33.00	9.3400	8.52746
c_udff_median	30	2.00	40.00	9.4333	9.61566
c_udff_mean	30	2.00	39.75	9.4483	9.36144
Valid N (listwise)	28				

Tabelle 8: Demographische Daten und deskriptive Statistiken der DAX-Messergebnisse

a.

Item Statistics				Inter-Item Correlation Matrix			
	Mean	Std. Deviation	N	a_udff_mean	b_udff_mean	c_udff_mean	
a_udff_mean	9.6733	8.09282	30	1.000	.934	.911	
b_udff_mean	9.3400	8.52746	30	.934	1.000	.959	
c_udff_mean	9.4483	9.36144	30	.911	.959	1.000	

Intraclass Correlation Coefficient							
	Intraclass Correlation <sup>b</sup>	95% Confidence Interval		F Test with True Value 0			
		Lower Bound	Upper Bound	Value	df1	df2	Sig
Single Measures	.930 <sup>a</sup>	.876	.963	40.770	29	58	<.001
Average Measures	.975 <sup>c</sup>	.955	.988	40.770	29	58	<.001

b.

Item Statistics				Inter-Item Correlation Matrix			
	Mean	Std. Deviation	N	a_udff_mediana	b_udff_mediana	c_udff_mediana	
a_udff_median	9.2833	7.98024	30	1.000	.930	.887	
b_udff_median	9.2833	8.63402	30	.930	1.000	.952	
c_udff_median	9.4333	9.61566	30	.887	.952	1.000	

Intraclass Correlation Coefficient							
	Intraclass Correlation <sup>b</sup>	95% Confidence Interval		F Test with True Value 0			
		Lower Bound	Upper Bound	Value	df1	df2	Sig
Single Measures	.918 <sup>a</sup>	.856	.957	33.455	29	58	<.001
Average Measures	.971 <sup>c</sup>	.947	.985	33.455	29	58	<.001

Tabelle 9a und b:

- a. ICC des Medians aus fünf Messungen
- b. ICC des Mittelwertes aus fünf Messungen



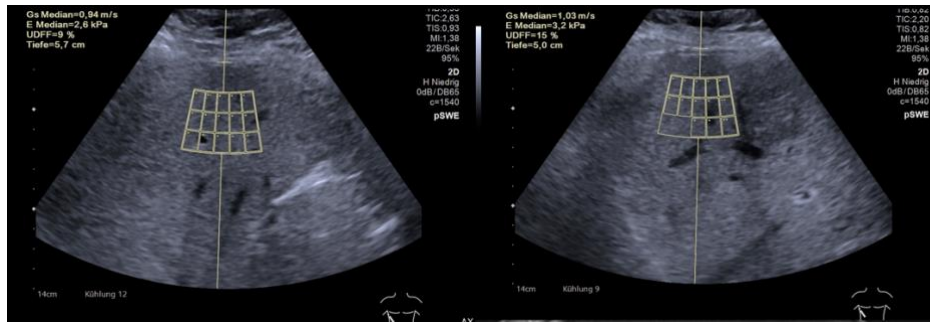
Es zeigt sich eine exzellente Zuverlässigkeit der Ergebnisse der Untersucher, sowohl für den Fall einer Mittelwertbildung als auch für den Median. Der Intraclass correlation coefficient (ICC) liegt in allen Fällen über 0,91 und zeigt damit eine exzellente Übereinstimmung aller drei Untersucher trotz unterschiedlicher Erfahrung (Tab. 9 und 10).

<b>Endpunkt und Untersucher</b>	<b>Intraclass Correlation Coefficient (95% KI)</b>
<b>Intra-operator repeatability<sup>a</sup></b>	
A	0,99 (0,98–0,99)
B	0,99 (0,98–0,99)
C	0,98 (0,97–0,99)
<b>Inter-operator reproducibility<sup>b</sup></b>	
A, B	0,93 (0,95–0,99)
A, B	0,90 (0,98–0,99)
B, C	0,96 (0,97–0,99)
A, B, C	0,93 (0,88–0,96)

Tabelle 10: Zusammenfassung der ICCs der intraoperator repeatability und der interoperator reproducibility der UDFE-Messungen (DAX) der drei Untersucher bei 30 Patienten

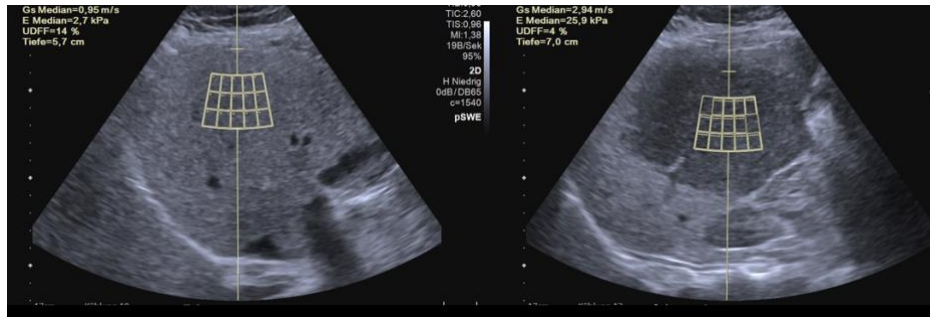
<sup>a</sup>Erhoben aus fünf Interkostalmessungen, die von jedem Untersucher bei jedem einzelnen Patienten durchgeführt wurden.

<sup>b</sup>Erhoben aus den Mittelwerten der Messergebnisse, die von jedem Untersucher bei jedem einzelnen Patienten erhoben wurden.



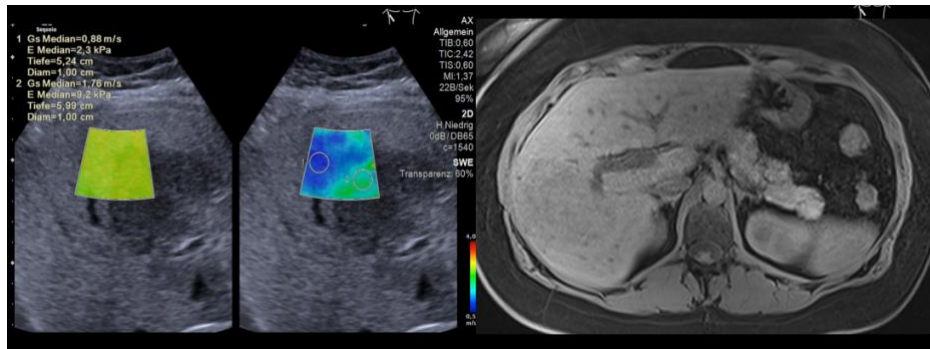
a.

b.



c.

d.



e.

f.

Abbildung 23: Patientin (34 Jahre) mit großer Fokal Nodulären Hyperplasie im rechten Leberlappen

a – d: Große Variationsbreite der UDFD-Messung von 4 bis 15 % sowie der pSWV (0,9-2,9m/s bzw. 3-26 kPa). Die Fokal Noduläre Hyperplasie grenzt sich echoarm gegenüber dem ansonsten steatotisch veränderten, echodichten Lebergewebe dar.

e: In der 2D-SWV-Map (links: Qualitätsbild, rechts: Scherwellen-Bild) grenzt sich der Tumor steifer (grün) gegenüber dem normalen Lebergewebe ab (blau).

f: Die MRT zeigt einen großen, gering hypointensen Tumor im rechten Leberlappen

## 5 Diskussion

Diese prospektive Studie beurteilt die UDFE in einer gemischten Patientenkohorte, welche mit der Indikation für eine MRT der Leber in unserer Klinik untersucht wurden. Für die UDFE als neue Methode der ultraschallbasierten Leberfettquantifikation konnte eine gute Übereinstimmung mit dem Goldstandard der nicht-invasiven Fettleberdiagnostik, der MR-PDFE, gezeigt werden. Darüber hinaus konnte sowohl mit dem 6C1-Schallkopf des S2000 sowie mit dem 5C1 und DAX des Acuson Sequoia mittels UDFE verlässlich eine Steatosis hepatis diagnostiziert werden und zwischen geringer und hoher Verfettung unterschieden werden. Dies zeigt sich unter anderem an den AUCs für den DAX in Abhängigkeit von historischen PDFE-Grenzwerten, welche bei 0,90 und höher liegen.

In mehreren Studien, welche UDFE zur Leberfettbestimmung nutzen, zeigten sich ähnliche Ergebnisse mit signifikanter positiver Korrelation zwischen PDFE und UDFE ( $\rho = 0,82$ ;  $p < 0,001$ ) (Dillman et al. 2022) und mit AUC-Werten von 0,91 für PDFE  $> 5\%$  (Gao et al. 2021). Die diagnostische Performanz der UDFE ist, mit MR-PDFE als Referenz, besser als die subjektive Bewertung von Steatose anhand des B-Bildes (De Robertis et al. 2023).

Dies ist ein wichtiger Schritt in der Routinediagnostik und Verlaufskontrolle der MASLD, welche aus Gründen der Verfügbarkeit und Wirtschaftlichkeit nicht allein durch die MRT-Diagnostik abgedeckt werden kann. Eine frühe Diagnose der MASLD, bevor Umbauprozesse des Leberparenchyms beginnen, ist wichtig, da das abgelagerte Fett durch Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und schließlich Gewichtsreduktion wieder abgebaut werden kann (Wong et al. 2013, Gerage et al. 2018, Ma et al. 2018).

Hervorzuheben sind die Vorteile der Kombination von zwei Rohdatenparametern (AC und BSC), für welche bereits in verschiedenen Studien eine gute Korrelation mit dem Goldstandard der Fettleberdiagnostik, der Leberbiopsie, sowie mit der nicht-invasiven Methode der Wahl, der MR-PDFE, gezeigt werden konnte. Durch eine Kalibrierung mit einem Referenzphantom, dessen Referenzwerte in die Software des Ultraschallgerätes eingepflegt wurden, lassen sich stabile und gut reproduzierbare Messwerte des Leberfettwertes ermitteln.

Wie bereits bekannt, konnte erneut demonstriert werden, dass sich die UDFE, welche in Anlehnung zur PDFE entwickelt wurde, zu dieser linear verhält. Der Attenuation-Coefficient und der Backscatter-Index allein zeigten bei Analyse der Rohdaten kein lineares Verhältnis.

Vorteil der quantitativen Ultraschallmethoden gegenüber den konventionellen, B-Bild-basierten Methoden zur Diagnostik der NAFLD/MAFLD ist, dass kontinuierliche Werte ermittelt werden können und die Graduierung der Steatosis nicht der Subjektivität des Untersuchers unterliegt. Die Quantifizierung des Leberfettgehaltes mittels Ultraschalls kann in der Diagnostik der MASLD ein wichtiges Instrument sein, insbesondere im Hinblick auf die langfristige Verlaufskontrollen, die

Überwachung und Evaluation von Therapien. Weitere Indikationen zur Quantifikation der Lebersteatose sind die Abschätzung der Prognose von bevorstehenden Leberoperationen oder Transplantation, die bei einer histologischen Steatose von über 30% ein erhöhtes Abstoßungsrisiko haben. Eine Steatose von über 60% stellt sogar eine absolute Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar (Linares et al. 2019).

In der Studie zur Beurteilung einer möglichen Essensabhängigkeit der Fettquantifizierung ergab sich insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen den Messungen vor der Nahrungsaufnahme und den Messungen nach einer, drei und fünf Stunden nach der Nahrungsaufnahme. Bei der gesonderten Betrachtung einiger individueller Verläufe, zeigt sich allerdings eine zunehmende Variabilität der Messergebnisse bei Probanden mit höheren Leberfettwerten. Dies kann eventuell mit einer stärkeren, postprandialen Perfusion der Leber zusammenhängen. Es ist aber nicht zu erwarten, dass diese Schwankungen eine klinische Relevanz haben – dafür sind sie zu gering.

Die Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit der Methode wurde in einer ergänzenden Studie untersucht: Es zeigte sich eine exzellente Übereinstimmung der Messergebnisse bei drei Untersucher selbst sowie zwischen den Untersuchern, welcher der ICC belegt, der in allen Fällen höher als 0,91 war.

Die Vorteile dieser Studie sind, dass eine ausgeglichene Patientenpopulation in Bezug auf Zahl der Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Leberverfettung untersucht wurde. Hierbei wurde eine repräsentative Fallzahl, mit gleichverteilter Alters- und BMI-Verteilung erreicht. In anderen Studien, bspw. Dillman et al., wurden überwiegend Patienten mit einem Risiko für MASLD untersucht, welche einen durchschnittlich hohen Leberfettgehalt aufwiesen und somit die Aussagekraft der Methode bezüglich gering- oder mäßiggradiger Steatosis hepatis gering war. In anderen Studie waren überwiegend Patienten mit geringer Steatose eingeschlossen (De Robertis et al. 2023). Zudem wurde unsere Studie mit einer großen Patientenkohorte durchgeführt, welche ein breites Spektrum an Ätiologien repräsentiert und somit eher dem klinischen Alltag entspricht.

Die UDFFF selbst hat den Vorteil, dass durch die gute Korrelation mit der PDFF die Werte direkt übertragbar sind und keine Referenztabelle zur Interpretation der Messergebnisse von Nöten sind, wie es der Fall für andere Lösungen mit beispielsweise AC und BSC allein ist.

Die Messungen wurden mit kleinem zeitlichem Abstand (höchstens 20 Minuten) zueinander durchgeführt. Zur Beurteilung einer möglichen Essensabhängigkeit und der Reproduzierbarkeit wurden separate Studien mit kleineren Fallzahlen durchgeführt.

Die Nachteile der Studie sind, dass keine Leberbiopsien zur Sicherung der Diagnose, beziehungsweise zur genauen Einteilung in die vier Steatosestadien des NAS möglich war. Andererseits ist die

Leberbiopsie, genauer gesagt der NAS, auch wenn sie gemeinhin als Goldstandard in der Diagnostik der Steatose gilt, nur ein semiquantitatives Verfahren und hat eine erhebliche Interobserver-Variabilität. Durch die kontinuierliche Rekrutierung von Patienten, unabhängig von ihrer Grunderkrankung, ist keine Aussage möglich, ob die UDFF bei anderen ätiologischen Faktoren als der MASLD bessere oder schlechtere Leistung zeigt. Andererseits ist die Ätiologie im klinischen Alltag oft auch nicht eindeutig bestimmbar, so dass ein gemischtes Patientenkollektiv auch als Vorteil betrachtet werden kann.

Unsere Studie betrachtet eine gleichmäßig über die Steatosegrade verteilte Patientenpopulation, somit auch einen Anteil mit einem Gesamtleberfettgehalt unter 5%. Es wurden Patienten mit Fettlebererkrankungen vieler verschiedener Ätiologie betrachtet. Im Vergleich wurden in der Studie von Podrug et al. ausschließlich Patienten mit NAFLD eingeschlossen. Die Argumentation hierfür war, dass Steatosis hepatis allein, aufgrund des generell günstigen Verlaufes, kein Grund für ein Screening der allgemeinen Bevölkerung sei. Daher sollte die Methode der Fettquantifizierung mit einem Patientenpopulation durchgeführt werden, für welche eine NAFLD angenommen werden kann, da in Zukunft diese Methoden zur Verlaufskontrolle eben solcher Patienten angewendet werden würden (Podrug et al. 2021).

Es gibt eine Reihe an Faktoren, welche einen Einfluss auf die Messung haben können. Eine gute Untersuchungstechnik ist die Grundlage, um Messfehler zu vermeiden. Zunächst muss darauf geachtet werden, dass die Messung in einem gut einschallbaren Leberareal durchgeführt wird. Es dürfen keine Schallschatten der Rippen im Messfeld sein, was bei Patienten mit schmalem Zwischenrippenraum schwierig sein kann. Hierfür eignet sich die in unserer Studie verwendete Untersuchungsposition, bei der der rechte Arm des Patienten mit der Hand hinter seinem Kopf platziert wird und eine leichte Linksseitenlage eingenommen wird. Das B-Bild selbst muss scharf und ohne Bewegungsartefakte sein. Eine gute Ankopplung mit ausreichend Ultraschallgel ist ebenfalls notwendig. Es sollte darauf geachtet werden, dass keine größeren Gefäße oder Gallengänge in der ROI liegen. Mindestens zwei Zentimeter Abstand zur Leberkapsel sollten eingehalten werden, um Reverberationsartefakte zu vermeiden. Die Messung ist möglichst bei angehaltenem Atem in neutraler Atemlage durchzuführen. Während der Messung darf der Schallkopf nicht bewegt werden und auch der Patient sollte sich nicht bewegen. Die Reproduzierbarkeit der Messstelle sollte gegeben sein und jede Messung möglichst in gleicher Position bei gleicher Atemlage durchgeführt werden.

Wie aus der Bland-Altman-Analyse zu entnehmen, ist die Schwankungsbreite zwischen UDFF und PDFF bei niedrigen Fettwerten gering, bei höheren Werten nimmt sie allerdings deutlich zu. Möglichweise sind hierfür, wie schon in anderen Studien angesprochen, Reverberationsartefakte durch die Leberkapsel verantwortlich, obwohl immer auf einen Abstand zu selbiger geachtet wurde (Dillman et al. 2022).

Die Konstitution des Patienten könnte ebenfalls einen Einfluss haben, so dass bei sehr adipösen Patienten die Methode oft zu starken Messschwankungen führt. Hierfür wäre eventuell die Verzerrung des Ultraschallspektrums in der Bauchwand beziehungsweise die Messtiefe verantwortlich. Einen Einfluss haben möglicherweise auch die Eigenschaften der UDFE, welche auf dem ADC und BSC basiert. Die Parameter verlaufen, wie oben bereits erwähnt, bei steigendem Fettgehalt nicht linear, sondern steigen bei höheren langsamer an, bzw. erreichen ein Plateau. Deswegen können auch geringe Störfaktoren, bspw. Signalrauschen, zu größeren Schwankungen bei hohen Fettwerten führen.

Ein weiterer Faktor, der sich zwangsläufig auf die Messung auswirkt, ist eine inhomogene Verfettung der Leber, bei welcher methodenbedingte Unterschiede zwischen der UDFE-Messung im rechten Leberlappen und der PDFE der Gesamtleber auftreten.

Zu klären wäre auch, ob der Glykogengehalt der Leber, ein akuter Entzündungszustand oder das Ausmaß einer Fibrose/Zirrhose Einfluss auf die Messung hat.

In anderen Arbeiten, in welchen Systeme von anderen Herstellern verwendet wurden, konnte oft die Messung des jeweiligen Parameters durch eine Qualitätskontrolle überprüft werden (bspw. Qualitäts-Map). Bei dem System von Siemens ist ein solcher Qualitätsparameter nur insofern vorhanden, dass bei zu niedrigem Signal-Rauschverhältnis keine Werte für die UDFE bzw. für die gleichzeitige Elastographiemessung ausgegeben werden.

## 6 Konklusion und Beantwortung der eigenen Fragestellung

Die ultraschallgestützte Leberfettquantifizierung zeigt eine sehr gute Korrelation zu dem Goldstandard, der MRT-gestützten Leberfettquantifizierung, sowohl der PDFF als auch der spektroskopischen Methode, und wird somit in Zukunft insbesondere zur Früherkennung sowie zur Verlaufskontrolle von Patienten unter Therapie eine wichtige Rolle spielen.

Vorteile der Methode im Vergleich zu anderen Quantifizierungsmethoden sind einerseits die schnelle und relativ einfache Durchführbarkeit, als auch die bildmorphologische Information durch das Ultraschall-B-Bild. Die MR-PDFF ist weiterhin der Goldstandard in der Diagnostik, ist aber für Verlaufskontrollen versorgungstechnisch und wirtschaftlich nicht sinnvoll.

Gibt es eine Abhängigkeit der mittels UDFF bestimmten Fettwerte von der Nahrungsaufnahme?

Wie sich in unserer vorgeschalteten Studie mit 20 Probanden demonstrieren ließ, besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Messergebnissen vor und nach Nahrungsaufnahme.

Wie gut ist die Korrelation zwischen UDFF und MR-PDFF?

Die Spearman-Rank-Korrelation zeigt einen guten Zusammenhang für UDFF vs. PDFF<sub>Voxel</sub> mit  $\rho = 0.81(0.74-0.86)$ ,  $p < 0.001$ ; UDFF vs. PDFF<sub>Gesamtleber</sub> mit  $\rho = 0.79(0.73-0.85)$ ,  $p < 0.001$ ; und UDFF vs. PDFF<sub>ROI</sub> mit  $\rho = 0.82(0.75-0.86)$ ,  $p < 0.001$ .

Gibt es eine Abhängigkeit der gemessenen Werte vom verwendeten Schallkopf?

In unserer Studie ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Messergebnissen der einzelnen Schallköpfe. Es zeigte sich jedoch, dass der DAX-Schallkopf von allen Schallköpfen die höchste Korrelation mit den gemessenen PDFF-Werten aufweist.

Ist die Reproduzierbarkeit der Methode gegeben?

Bei einem ICC von über 0,91 zwischen den Messergebnissen drei unterschiedlicher Untersucher mit unterschiedlicher Ultraschallerfahrung kann man von einer exzellenten Reproduzierbarkeit der Methode sprechen.

## 7 Literaturangaben

Bae, J. S., D. H. Lee, J. Y. Lee, H. Kim, S. J. Yu, J. H. Lee, E. J. Cho, Y. B. Lee, J. K. Han and B. I. Choi (2019). "Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: a quantitative, easy-to-perform ultrasound technique." Eur Radiol **29**(12): 6499-6507.

Betancourt-Garcia, M. M., A. Arguelles, J. Montes, A. Hernandez, M. Singh and R. A. Forse (2017). "Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: the Rise of a Lethal Disease Among Mexican American Hispanic Children." Obesity Surgery **27**(1): 236-244.

Böcker, W., H. Denk, U. Heitz, G. Höfler, H. Kreipe and H. Moch (2012). Pathologie, Urban & Fischer in Elsevier.

D'Hondt, A., E. Rubesova, H. Xie, V. Shamdasani and R. A. Barth (2021). "Liver Fat Quantification by Ultrasound in Children: A Prospective Study." AJR Am J Roentgenol.

Dasarathy, S., J. Dasarathy, A. Khiyami, R. Joseph, R. Lopez and A. J. McCullough (2009). "Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study." Journal of hepatology **51**(6): 1061-1067.

De Robertis, R., F. Spoto, D. Autelitano, D. Guagenti, A. Olivieri, P. Zanutto, G. Incarbone and M. D'Onofrio (2023). "Ultrasound-derived fat fraction for detection of hepatic steatosis and quantification of liver fat content." La radiologia medica **128**(10): 1174-1180.

Dillman, J. R., S. Thapaliya, J. A. Tkach and A. T. Trout (2022). "Quantification of Hepatic Steatosis by Ultrasound: Prospective Comparison With MRI Proton Density Fat Fraction as Reference Standard." American Journal of Roentgenology **219**(5): 784-791.

Dioguardi Burgio, M., M. Imbault, M. Ronot, A. Faccineto, B. E. Van Beers, P.-E. Rautou, L. Castera, J.-L. Gennisson, M. Tanter and V. Vilgrain (2019). "Ultrasonic Adaptive Sound Speed Estimation for the Diagnosis and Quantification of Hepatic Steatosis: A Pilot Study." Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound **40**(06): 722-733.

Estes, C., H. Razavi, R. Loomba, Z. Younossi and A. J. Sanyal (2018). "Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease." Hepatology (Baltimore, Md.) **67**(1): 123-133.

Ferraioli, G., V. Kumar, A. Ozturk, K. Nam, C. L. de Korte and R. G. Barr (2022). "US Attenuation for Liver Fat Quantification: An AIUM-RSNA QIBA Pulse-Echo Quantitative Ultrasound Initiative." Radiology **302**(3): 495-506.



Ferraioli, G., L. Maiocchi, M. V. Raciti, C. Tinelli, A. De Silvestri, M. Nichetti, P. De Cata, M. Rondanelli, L. Chiovato, F. Calliada and C. Filice (2019). "Detection of Liver Steatosis With a Novel Ultrasound-Based Technique: A Pilot Study Using MRI-Derived Proton Density Fat Fraction as the Gold Standard." Clinical and translational gastroenterology **10**(10): e00081-e00081.

Friedman, S. L., B. A. Neuschwander-Tetri, M. Rinella and A. J. Sanyal (2018). "Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies." Nature medicine **24**(7): 908-922.

Gao, J., C. Wong, M. Maar and D. Park (2021). "Reliability of performing ultrasound derived SWE and fat fraction in adult livers." Clinical Imaging **80**: 424-429.

Gastaldelli, A. and K. Cusi (2019). "From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options." JHEP Reports **1**(4): 312-328.

Gerage, A. M., R. M. Ritti-Dias, P. B. Balagopal, R. D. d. O. Conceição, D. Umpierre, R. D. Santos, G. G. Cucato and M. S. Bittencourt (2018). "Physical activity levels and hepatic steatosis: A longitudinal follow-up study in adults." Journal of Gastroenterology and Hepatology **33**(3): 741-746.

Han, A., Y. N. Zhang, A. S. Boehringer, V. Montes, M. P. Andre, J. John W. Erdman, R. Loomba, M. A. Valasek, C. B. Sirlin and J. William D. O'Brien (2020). "Assessment of Hepatic Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Using Quantitative US." Radiology **295**(1): 106-113.

Jeon, S. K., J. M. Lee and I. Joo (2021). "Clinical Feasibility of Quantitative Ultrasound Imaging for Suspected Hepatic Steatosis: Intra- and Inter-examiner Reliability and Correlation with Controlled Attenuation Parameter." Ultrasound in Medicine & Biology **47**(3): 438-445.

Kleiner, D. E., E. M. Brunt, M. Van Natta, C. Behling, M. J. Contos, O. W. Cummings, L. D. Ferrell, Y. C. Liu, M. S. Torbenson, A. Unalp-Arida, M. Yeh, A. J. McCullough, A. J. Sanyal and N. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research (2005). "Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease." Hepatology **41**(6): 1313-1321.

Koo, T. K. and M. Y. Li (2016). "A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research." Journal of Chiropractic Medicine **15**(2): 155-163.

Kramer, H., P. J. Pickhardt, M. A. Kliewer, D. Hernando, G. H. Chen, J. A. Zagzebski and S. B. Reeder (2017). "Accuracy of Liver Fat Quantification With Advanced CT, MRI, and Ultrasound Techniques: Prospective Comparison With MR Spectroscopy." AJR Am J Roentgenol **208**(1): 92-100.

Labyed, Y. and A. Milkowski (2020). "Novel Method for Ultrasound-Derived Fat Fraction Using an Integrated Phantom." Journal of Ultrasound in Medicine.

Linares, I., M. Hamar, N. Selzner and M. Selzner (2019). "Steatosis in Liver Transplantation: Current Limitations and Future Strategies." Transplantation **103**(1): 78-90.

Ma, J., R. Hennein, C. Liu, M. T. Long, U. Hoffmann, P. F. Jacques, A. H. Lichtenstein, F. B. Hu and D. Levy (2018). "Improved Diet Quality Associates With Reduction in Liver Fat, Particularly in Individuals With High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease." Gastroenterology **155**(1): 107-117.

Osawa, H. and Y. Mori (1996). "Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes." Journal of clinical ultrasound **24**(1): 25-29.

Ozturk, A., R. Mohammadi, T. T. Pierce, S. Kamarthi, M. Dhyani, J. R. Grajo, K. E. Corey, R. T. Chung, A. K. Bhan, J. Chhatwal and A. E. Samir (2020). "Diagnostic Accuracy of Shear Wave Elastography as a Non-invasive Biomarker of High-Risk Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease." Ultrasound in Medicine & Biology **46**(4): 972-980.

Park, J., J. M. Lee, G. Lee, S. K. Jeon and I. Joo (2022). "Quantitative Evaluation of Hepatic Steatosis Using Advanced Imaging Techniques: Focusing on New Quantitative Ultrasound Techniques." Korean journal of radiology **23**(1): 13-29.

Petzold, G., J. Lasser, J. Rühl, S. C. B. Bremer, R. F. Knoop, V. Ellenrieder, S. Kunsch and A. Neesse (2020). "Diagnostic accuracy of B-Mode ultrasound and Hepatorenal Index for graduation of hepatic steatosis in patients with chronic liver disease." PLOS ONE **15**(5): e0231044.

Pickhardt, P. J., S. H. Park, L. Hahn, S.-G. Lee, K. T. Bae and E. S. Yu (2012). "Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis." European Radiology **22**(5): 1075-1082.

Podrug, K., I. Sporea, R. Lupusoru, F. Pastrovic, S. Mustapic, V. Bâldea, T. Bozin, T. Bokun, N. Salkic, R. Şirli, A. Popescu, Z. Puljiz and I. Grgurevic (2021). "Diagnostic Performance of 2-D Shear-Wave Elastography with Propagation Maps and Attenuation Imaging in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease." Ultrasound in Medicine & Biology.

Puri, P. and A. J. Sanyal (2012). "Nonalcoholic fatty liver disease: Definitions, risk factors, and workup." Clin Liver Dis (Hoboken) **1**(4): 99-103.

Rinella, M. E., J. V. Lazarus, V. Ratziu, S. M. Francque, A. J. Sanyal, F. Kanwal, D. Romero, M. F. Abdelmalek, Q. M. Anstee, J. P. Arab, M. Arrese, R. Bataller, U. Beuers, J. Boursier, E. Bugianesi, C. D. Byrne, G. E. Castro Narro, A. Chowdhury, H. Cortez-Pinto, D. R. Cryer, K. Cusi, M. El-Kassas, S. Klein, W. Eskridge, J. Fan, S. Gawrieh, C. D. Guy, S. A. Harrison, S. U. Kim, B. G. Koot, M. Korenjak, K. V. Kowdley, F. Lacaille, R. Loomba, R. Mitchell-Thain, T. R. Morgan, E. E. Powell, M. Roden, M.

Romero-Gómez, M. Silva, S. P. Singh, S. C. Sookoian, C. W. Spearman, D. Tiniakos, L. Valenti, M. B. Vos, V. W.-S. Wong, S. Xanthakos, Y. Yilmaz, Z. Younossi, A. Hobbs, M. Villota-Rivas and P. N. Newsome (2023). "A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature." Journal of Hepatology **79**(6): 1542-1556.

Saadeh, S., Z. M. Younossi, E. M. Remer, T. Gramlich, J. P. Ong, M. Hurley, K. D. Mullen, J. N. Cooper and M. J. Sheridan (2002). "The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease." Gastroenterology **123**(3): 745-750.

Sasso, M., M. Beaugrand, V. de Ledinghen, C. Douvin, P. Marcellin, R. Poupon, L. Sandrin and V. Miette (2010). "Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes." Ultrasound Med Biol **36**(11): 1825-1835.

Sheka, A. C., O. Adeyi, J. Thompson, B. Hameed, P. A. Crawford and S. Ikramuddin (2020). "Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review." JAMA **323**(12): 1175-1183.

Song, S. J., J. C.-T. Lai, G. L.-H. Wong, V. W.-S. Wong and T. C.-F. Yip (2024). "Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition?" Journal of Hepatology **80**(2): e54-e56.

Tada, T., T. Kumada, H. Toyoda, N. Kobayashi, Y. Sone, T. Oguri and N. Kamiyama (2018). "Utility of Attenuation Coefficient Measurement Using an Ultrasound-Guided Attenuation Parameter for Evaluation of Hepatic Steatosis: Comparison With MRI-Determined Proton Density Fat Fraction." American Journal of Roentgenology **212**(2): 332-341.

Tamaki, N., Y. Koizumi, M. Hirooka, N. Yada, H. Takada, O. Nakashima, M. Kudo, Y. Hiasa and N. Izumi (2018). "Novel quantitative assessment system of liver steatosis using a newly developed attenuation measurement method." Hepatology Research **48**(10): 821-828.

Tang, A., A. Desai, G. Hamilton, T. Wolfson, A. Gamst, J. Lam, L. Clark, J. Hooker, T. Chavez, B. D. Ang, M. S. Middleton, M. Peterson, R. Loomba and C. B. Sirlin (2015). "Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease." Radiology **274**(2): 416-425.

Tang, A., J. Tan, M. Sun, G. Hamilton, M. Bydder, T. Wolfson, A. C. Gamst, M. Middleton, E. M. Brunt, R. Loomba, J. E. Lavine, J. B. Schwimmer and C. B. Sirlin (2013). "Nonalcoholic Fatty Liver Disease: MR Imaging of Liver Proton Density Fat Fraction to Assess Hepatic Steatosis." Radiology **267**(2): 422-431.

Valls, C., R. Iannaccone, E. Alba, T. Murakami, M. Hori, R. Passariello and V. Vilgrain (2006). "Fat in the liver: diagnosis and characterization." Eur Radiol **16**(10): 2292-2308.

Wong, V. W.-S., R. S.-M. Chan, G. L.-H. Wong, B. H.-K. Cheung, W. C.-W. Chu, D. K.-W. Yeung, A. M.-L. Chim, J. W.-Y. Lai, L. S. Li, M. M.-M. Sea, F. K.-L. Chan, J. J.-Y. Sung, J. Woo and H. L.-Y. Chan (2013). "Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial." Journal of Hepatology **59**(3): 536-542.

Younossi, Z. M., A. B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Fazel, L. Henry and M. Wymer (2016). "Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes." Hepatology **64**(1): 73-84.

## 8 Publikation und Kongressbeiträge

- 2024 Kubale, R., Schneider, G., **Lessenich, C. P. N.**, Buecker, A., Wassenberg, S., Torres, G., ... & Labyed, Y. (2024). Ultrasound-Derived Fat Fraction for Hepatic Steatosis Assessment: Prospective Study of Agreement With MRI PDFF and Sources of Variability in a Heterogeneous Population. *American Journal of Roentgenology*.
- 2023 **Lessenich C.**, Kubale R., Gurung A., Bruch C., Labyed Y. - „Ultrasound derived Fat Fraction (UDFF) als Biomarker für den Fettgehalt der Leber: Möglichkeiten und Grenzen“ – Vortrag, Dreiländertreffen der DEGUM
- 2023 **Lessenich C.**, Glomm J., Kubale R., Kerner D., Wilkens F. – „Ungewöhnliche Komplikation einer Cytomegalieinfektion (CMV)“ – Postervortrag, Dreiländertreffen der DEGUM
- 2022 Kubale R., Krawczyk M., **Lessenich P.**, Engel A., Milkowski A., Schneider G (2022). Correlation of ultrasound derived fat fraction (UDFF) with MRI (PDFF): possibilities and analysis of confounding factors. *Journal of Hepatology*. 77. S460-S461. 10.1016/S0168-8278(22)01251-X.
- 2013 Kubale R., Stroeder J., Seidel R., **Lessenich P.**, Uslu O., Grgic A., Wilkens H. (2013). "Shear Wave imaging (SVI): A potential tool for analyzing early fibrotic changes in the subpleural space." *European Respiratory Journal* 42 (Suppl 57): 3022.

## **Danksagung**

Ich danke meinem Betreuer Prof. Dr. Reinhard Kubale, welcher mich durch die gesamte Zeit der Studie und der Promotionsanfertigung geleitet und unterstützt hat. Danke Reinhard, mein Freund!

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. Arno Bücken für die Unterstützung und die Möglichkeiten, die er mir mit der Promotion gegeben hat, aber auch für die gute gemeinschaftliche Zusammenarbeit in der Klinik.

Zuletzt danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, welche für mich stets ein Leitbild für Tugendhaftigkeit und Moral waren. Ohne euch wäre ich nicht der Mensch der ich heute bin.

Danke Mama und Papa.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.