

Aus dem Institut für Medizinische Physik und Biophysik  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. J. Holtz)

Thema:  
**“Ultraschallsignalanalyse zur Gewebecharakterisierung  
am Beispiel der Leberverfettung”**

D i s s e r t a t i o n  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

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

von: Norbert Utzig  
geb. am 4.7.67 in Zeitz

Gutachter:  
1. Prof. Dr. med. Hans-Joachim Busse  
2. Prof. Dr. med. Jürgen Holtz  
3. PD Dr. med. Gernot Keyßer

verteidigt am 13.07.2001

In der vorliegenden Arbeit wurden Methoden der Ultraschallsignalanalyse auf ihre Möglichkeit untersucht, Aufschlüsse über Größenveränderungen im feinstrukturellen Aufbau von Organgeweben zu geben, welche unterhalb des Auflösungsvermögens herkömmlicher Ultraschallsysteme liegen. Dazu wurden mit Hilfe eines Ultraschall-A-Bildgerätes Signalsequenzen von 37 Sektionspräparaten menschlicher Lebern aufgenommen, welche zum Teil in unterschiedlichem Ausmaß verfettet waren. Alle Präparate wurden ebenfalls einer histologischen Beurteilung unterzogen.

Die hochfrequenten Ultraschall-Echosignale wurden auf Veränderungen in der Signalstruktur untersucht, welche durch Überlagerungserscheinungen an kleinen, rückstreuenden Strukturen innerhalb des Lebergewebes entstehen.

Im Vergleich mit den histologischen Befunden weisen die Ergebnisse der Analysen darauf hin, daß Strukturveränderungen im Größenbereich der Leberläppchen entsprechende charakteristische Signalveränderungen zur Folge haben. Die statistische Wertigkeit der Ergebnisse und die Möglichkeit einer quantitativen Beurteilbarkeit von Gewebsveränderungen mittels der angewandten Methode werden diskutiert.

Utzig, Norbert:

Ultraschallsignalanalyse zur Gewebecharakterisierung am Beispiel der Leberverfettung.  
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 76 Seiten, 2001

## Inhaltsverzeichnis

Seite	
	<b>1. Einleitung und Aufgabenstellung</b> 1
	<b>2. Medizinische Grundlagen</b> 3
	<b>2.1 Die Leber</b> 3
	2.1.1 Funktion 3
	2.1.2 Struktur 5
	<b>2.2 Gewebsveränderungen bei diffusen Leberparenchymerkrankungen</b> 7
	2.2.1 Leberzellverfettung 7
	2.2.2 Leberzirrhose 8
	2.2.3 Entzündungen der Leber 9
	<b>2.3 Diagnostische Verfahren zur Beurteilung von Leberparenchymerkrankungen</b> 11
	2.3.1 Klinische Untersuchung 11
	2.3.2 Laborchemische Untersuchungen 11
	2.3.3 Bildgebende Verfahren 13
	2.3.4 Weitere Untersuchungsmöglichkeiten 17
	<b>3. Physikalisch-technische Grundlagen</b> 18
	<b>3.1 Allgemeine Grundlagen der Sonographie</b> 18
	<b>3.2 Ultraschallsignalanalyse</b> 23

	Seite
<b>4. Methodik</b>	26
<b>4.1 Untersuchungsmaterial</b>	26
<b>4.2 Histologische Untersuchung</b>	27
<b>4.3 Ultraschallspektroskopische Messungen</b>	28
4.3.1 Meßanordnung	28
4.3.2 Meßmethode und Signalbearbeitung	30
4.3.3 Signalauswertung	35
<b>5. Ergebnisse</b>	37
<b>5.1 Ergebnisse der histologischen Untersuchungen</b>	37
<b>5.2 Auswertung der aufgenommenen Signale</b>	40
5.2.1 Vergleich der Wandlertypen	40
5.2.2 Meßergebnisse in Abhängigkeit vom Verfettungsgrad	41
5.2.3 Meßergebnisse der Gruppe "Zirrhose"	49
<b>6. Diskussion der Ergebnisse</b>	51
<b>7. Zusammenfassung</b>	55
<b>Literaturverzeichnis</b>	58
<b>Anhang I Übersicht der Leberpräparate</b>	65
<b>Anhang II Histologische Beurteilung der Leberpräparate</b>	66
<b>Thesen</b>	75

## **Kapitel 1**

### **Einleitung und Aufgabenstellung**

Im Bereich der Medizin hat sich die Ultraschalldiagnostik in vielen klinischen Fachdisziplinen als wichtiges Untersuchungsverfahren etabliert. Als in den meisten Anwendungen fast nebenwirkungsfreie, nichtinvasive Methode bietet sie wichtige Vorteile gegenüber anderen Verfahren. Hauptsächliches Aufgabengebiet der bildgebenden Sonographie ist derzeit die Diagnostik morphologischer Veränderungen in den dafür zugänglichen Weichteilgeweben.

Zur Beurteilung fokaler und diffuser Leberparenchymerkrankungen stehen dem Untersucher eine Reihe verschiedener invasiver und nichtinvasiver Untersuchungsmöglichkeiten zur Verfügung. Die Sonographie hat hier als vorrangig angewendetes nichtinvasives Verfahren eine besondere Bedeutung. Moderne B-Bild-Geräte eignen sich dabei vor allem zur Beurteilung fokaler Leberveränderungen. Diffuse Veränderungen wie beispielsweise Leberverfettung, Leberfibrose oder beginnende Leberzirrhose sind dagegen nur schwer zu diagnostizieren. Soweit dies überhaupt möglich ist, können zumeist lediglich qualitative Aussagen getroffen werden.

Auch alternative Untersuchungsmethoden wie Röntgen-Computertomographie und Kernspintomographie haben bei wesentlich höherem technischen und finanziellen Aufwand nur eine eingeschränkte Aussagefähigkeit.

Das Interesse neuerer Entwicklungen richtet sich deshalb auf geeignete Methoden, die mit Hilfe des Ultraschalls auch quantitative Aussagen ermöglichen und damit zur besseren Beurteilung von Krankheitsprozessen beitragen können.

Ein wichtiges und in den letzten Jahren zunehmend angewendetes Verfahren ist die Ultraschallspektroskopie. Die am Ultraschallwandler eingehenden hochfrequenten Echoimpulse verfügen nach Durchlaufen des zu untersuchenden Gewebes über einen spezifischen Informationsgehalt. Durch eine Spektralanalyse wird dieser Informationsgehalt für eine weitere Auswertung nutzbar gemacht. Verschiedene

Methoden wurden entwickelt, um weiterführende Aussagen zur Gewebecharakterisierung zu erhalten. Hier sind insbesondere die Messungen zum Dämpfungsverhalten verschiedener Gewebe in Abhängigkeit von unterschiedlichen Krankheitsprozessen zu nennen. [9, 12, 26, 32, 38, 41]

In der hier vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob es mit Methoden der Signalanalyse gelingt, Größenveränderungen im feinstrukturellen Aufbau von Organgeweben zu beurteilen, welche unterhalb des Auflösungsvermögens bildgebender Ultraschallsysteme liegen.

Dazu wurden in in-vitro-Untersuchungen an 37 Sektionspräparaten von zum Teil durch unterschiedliche Krankheitsprozesse veränderten Lebern ultraschallspektroskopische Messungen vorgenommen. Mit Hilfe je eines fokussierten und unfokussierten 5-MHz-Wandlers und eines Ultraschall-A-Bildgerätes wurden Signalsequenzen aufgenommen und einem entsprechendem Rechnerprogramm zugeführt. Es wurde eine Strukturanalyse der hochfrequenten Echoimpulse durchgeführt, die Aufschlüsse über Interferenzeffekte an Leberläppchen beziehungsweise Läppchenbestandteilen ermöglichen sollte.

Ebenfalls wurden histologische Präparate zur Beschreibung der morphologischen Gewebsveränderungen angefertigt. Die Ergebnisse der Rechnerauswertung wurden schließlich den zugehörigen histologischen Befunden gegenübergestellt.

## **Kapitel 2**

### **Medizinische Grundlagen**

#### **2.1 Die Leber**

##### **2.1.1 Funktion**

Die Leber ist das größte Einzelorgan des menschlichen Körpers. Sie nimmt vielfältige Aufgaben im Gesamtorganismus wahr.

Im Verlauf der Fetalentwicklung ist sie ebenso wie die Milz Stätte der extramedullären Blutbildung. Die gegen Ende des 2. Monats im Mesenchym der Leberanlage beginnende hepatolienale Periode der Blutbildung läuft bis zum 8. Monat aus. Sie wird durch die bereits im 5. Monat einsetzende und nach der Geburt anhaltende medulläre Blutbildung abgelöst, welche bis zur Geburt im gesamten Knochenmark erfolgt und sich nach der Differenzierung in rotes und gelbes Knochenmark auf das rote Mark in den Epiphysen sowie den platten und kurzen Knochen beschränkt. Zu einer heterotopen Blutbildung in der Leber kann es kommen bei Verdrängung des Knochenmarks durch Tumoren, bei Osteosklerose, Osteomyelosklerose sowie bei chronischer schwerer Anämie.

Eine große Bedeutung kommt der Leber als zentralem Stoffwechselorgan unseres Körpers zu. Im Rahmen des Eiweißstoffwechsels erfolgen in der Leber Transaminierung und Desaminierung von Aminosäuren sowie die Synthese des Harnstoffs. Weiterhin werden in der Leber das Serumalbumin, Somatomedine, die Vitamin-K-unabhängigen Gerinnungsfaktoren V, XI, XII und XIII sowie in Abhängigkeit vom Vitamin K die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X gebildet. An der Synthese der Alpha- und Betaglobuline sowie des Fibrinogens hat die Leber ebenfalls Anteil.

Wichtigste Funktionen innerhalb des Kohlenhydratstoffwechsels sind der Aufbau des Glykogens aus Glukose und Milchsäure, die Glykogenolyse und Abgabe von Glukose zur Erhaltung eines konstanten Blutzuckerspiegels sowie die Umwandlung von Fruktose,

Galaktose und Pentosen in Glukose.

Weiterhin werden Aufgaben des Fettstoffwechsels in der Leber erfüllt. Es erfolgen hier die  $\beta$ -Oxydation von Fettsäuren, die Umwandlung von Neutralfetten in Phospholipide sowie die Synthese und Veresterung des Cholesterins.

Zahlreiche körpereigene und körperfremde Substanzen werden in der Leber entgiftet. Dies geschieht vor allem durch Azetylierung, Entmethylierung und Koppelung an Glukuronsäure, Sulfat oder Glykokoll.

Das im Körper vor allem aus dem Hämoglobinabbau anfallende Bilirubin wird in der Leber an Glukuronsäure gekoppelt und in Form des Bilirubinglukuronids mit der Galle ausgeschieden. Ebenso werden die über den enterohepatischen Kreislauf aus dem Darm rückresorbierten Urobilinkörper ausgeschieden. Mit der Gallesekretion übernimmt die Leber eine wichtige Funktion bei der Verdauung der Nahrung. Sie ist die größte exokrine Drüse des menschlichen Körpers.

Wichtige Aufgaben übernimmt die Leber ebenfalls innerhalb des retikuloendothelialen Systems (RES). Das RES stellt ein großes funktionelles System dar, welches hauptsächlich aus einem Netz von biologisch sehr aktiven, vor allem durch Speicherung und Phagozytose gekennzeichneten mesenchymalen Zellen sowie aus vom Blut durchströmten großen Räumen (Sinusoide) mit besonderen Endothelien besteht. Etwa 60 Prozent der Zellen des RES befinden sich in der Leber, vor allem sind dies die v. Kupfferschen Sternzellen. Das RES besitzt vor allem eine Abwehr- und Filterfunktion. Es übernimmt unter anderem die Aufnahme und Abräumung von Zelltrümmern, Bakterien, Viren und Fremdstoffen sowie Speicherung u.a. von Vitaminen A, D, B<sub>12</sub>, Lipoiden und Eisen. Weiterhin ist es am Abbau der roten Blutzellen beteiligt.

Nicht zuletzt stellt die Leber auch einen Blutspeicher unseres Organismus dar.



### 2.1.2 Struktur

Die beim erwachsenen Menschen etwa 1,5 kg schwere Leber liegt größtenteils im rechten Oberbauch und heftet sich der rechten Zwerchfellkuppel von unten an. Sie ist hier in einem etwa dreieckigen Bezirk, der Area nuda, mit dem Zwerchfell verwachsen. Der dem Zwerchfell nach oben und vorn anliegende Teil der Leberoberfläche ist konvex gewölbt und wird als Facies diaphragmatica bezeichnet. Nach unten wird das Organ durch eine in ihrer Form konkave Facies visceralis abgegrenzt. Die Leber ist in zwei große Hauptlappen unterteilt, in einen größeren rechten, Lobus hepatis dexter, und einen kleineren linken, Lobus hepatis sinister. Als kleinere Lappen lassen sich vom Lobus dexter noch ein Lobus quadratus und ein Lobus caudatus abtrennen.

Im Bereich der Area nuda treten die Lebervenen in Form dreier kräftiger Hauptstämme aus der Leber aus und münden auf kürzestem Wege in die untere Hohlvene, Vena cava inferior, welche in diesem Bereich mit der Leber in Kontakt tritt.

Im Zentrum der Facies viszeralis befindet sich die Leberpforte, Porta hepatis, die sowohl die Eintrittsstelle der großen zuführenden Blutgefäße als auch die Austrittsstelle der großen ableitenden Gallengänge darstellt. Diese großen Gefäße sind im einzelnen die Pfortader, Vena portae, welche das venöse, hauptsächlich aus dem Darm stammende und mit Verdauungsprodukten beladene Blut zur Leber führt, die Arteria hepatica propria mit sauerstoffreichem arteriellen Blut sowie der Ductus hepaticus communis. Diese sogenannte portale Trias ist auch im Verlauf der intrahepatischen Aufzweigungen zu sehen. In ihrem Feinaufbau zeigt die Leber wie andere Drüsen auch einen Läppchenaufbau. Im Schnittpräparat erscheinen die Leberläppchen als polygonal begrenzte Felder von etwa 1,5 (0,5 - 2) mm Durchmesser, welche durch Stromabindewebe voneinander abgegrenzt werden. [5, 55] In diesem Bindegewebe liegen die Aufzweigungen der portalen Trias (A. hepatica propria, V. portae, Gallengang), es wird daher als periportales Bindegewebe bezeichnet. Im Bereich aneinandergrenzender Läppchenkanten bildet es im Schnittbild dreieckig erscheinende Periportalfelder, die sogenannten Glissonschen Dreiecke.

Das spezifische Drüsengewebe, das Parenchym der Leber, besteht aus einem

labyrinthartigen System von ein- bis zweischichtigen Leberzellplatten. Die Lücken zwischen den Leberzellplatten enthalten weite Kapillaren, die Lebersinusoiden. Der Zustrom des Blutes in diese Sinusoide erfolgt aus den Ästen der Leberarterie und der Pfortader. Im Zentrum des Läppchens sammelt sich das Blut in einer Zentralvene (Vena centralis). Die Zentralvenen vereinigen sich zu Sammelvenen, die ihrerseits schließlich in die Äste der Venae hepaticae einmünden.

Im Rahmen ihrer Funktion als exokrine Drüse bildet die Leber die Gallenflüssigkeit. Diese wird von den Leberzellen in die Gallenkapillaren sezerniert, welche sich als kanalartige Spalträume zwischen den Zellplatten befinden. Sie bleiben im Bereich zweier Leberzellen ausgespart, besitzen jedoch selbst keine eigene Wand. Von den Lebersinusoiden sind die Gallenkanälchen überall durch Leberzellen getrennt.

Die interlobularen Gallengänge besitzen eine Wand aus einschichtigem kubischen, mit zunehmendem Gangdurchmesser höher werdenden Epithel. Sie liegen wie oben erwähnt in den periportalen Feldern gemeinsam mit den interlobularen Ästen der Pfortader und der Leberarterie und vereinigen sich kurz vor der Leberpforte zum rechten und linken Ductus hepaticus. [10, 14, 17, 21, 39, 52]

## **2.2 Gewebsveränderungen bei diffusen Leberparenchymerkrankungen**

### **2.2.1 Leberzellverfettung (Steatosis hepatis)**

Die Leberzellverfettung ist ein Krankheitsbegriff, der durch das pathologisch-anatomische Substrat definiert wird. Die Leber ist vergrößert tastbar, teilweise druckschmerzhaft und konsistenzvermehrt. Laborwerte sind im allgemeinen wenig verändert, am häufigsten findet sich ein Anstieg verschiedener Leberenzymen (siehe Kapitel 2.3.2).

Verschiedene Ursachen können der Verfettung zugrunde liegen. Pathogenetische Mechanismen sind vor allem Störungen des Gleichgewichtes zwischen Fettsynthese und Fettabbau bzw. zwischen Fettantransport und Fettabtransport.

Bekannte ursächliche Faktoren sind chronischer Alkoholabusus, Diabetes mellitus, Überernährung, Hyperlipämien, Medikamente sowie toxische Einflüsse wie beispielsweise Tetrachlorkohlenstoff, Pilzgifte oder auch Sauerstoffmangel. [18, 30, 35] Makroskopisch erhält die Leber durch die Fettablagerungen eine leicht gelbliche Farbe, eine stark verfettete Leber ist vergrößert, tiefgelb gefärbt und von teigiger Konsistenz. Bei gleichzeitig bestehendem Ikterus ist die Färbung der Schnittfläche gelbgrün, man spricht von einer Safranleber.

In der normalen Leber beträgt der Anteil von chemisch extrahierbarem Fett ca. 2 - 5% ihres Trockengewichtes [10]. Dieses liegt vor allem in Form von Triglyzeriden als Speicherfett vor. Weiterhin sind auch Feinstrukturfette wie Phospholipide und Cholesterin vorhanden. Normalerweise sind die Fette innerhalb der Leberzellen nicht darstellbar, da sie strukturgebunden sind. Histologisch sichtbar wird das Fett erst, wenn der Triglyzeridgehalt den Wert von 6% überschreitet. Es bilden sich zunächst kleine Fetttropfen in Speichervakuolen. Mit zunehmender Größe liegen diese jedoch frei im Zytoplasma. Schließlich wird die Leberzelle von einem großen Fetttropfen ganz ausgefüllt, der deformierte Kern liegt dann an der Peripherie. Dieser Prozeß wird auch als fettige Metamorphose bzw. fettige Degeneration bezeichnet. [45]

Je nach Lokalisation der betroffenen Hepatozyten innerhalb des Leberläppchens unterscheidet man diffuse und herdförmige Verfettungen. Im Läppchenzentrum gelegene

Verfettungen werden vorwiegend durch hypoxische Schäden verursacht, peripher betonte Verfettungen sieht man vor allem bei einem erhöhten Antransport von Fettstoffen. [10, 35, 45]

Eine schwere, diffuse, großtropfige Verfettung, die mindestens 50% der Hepatozyten erfaßt, wird als totale Fettleber bzw. Steatosis hepatis bezeichnet [10, 44].

Eine ausgeprägte Fettleber enthält bis maximal 50 Prozent ihres Feuchtgewichtes an Neutralfett.

Entweder primär durch die einwirkende Noxe bedingt oder sekundär als Folge massiver Fetteinlagerungen können degenerativ-nekrotisierende Parenchymschädigungen und begleitende entzündliche Reaktionen auftreten. Dabei sind Übergänge in einen progredienten zirrhotischen Umbau möglich. [10, 35]

### **2.2.2 Leberzirrhose**

Die Leberzirrhose ist eine diffuse Lebererkrankung, die mit einer Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur und der Ausbildung bindegewebiger Septen sowie einer knotigen Regeneratbildung einhergeht. Sekundäre Veränderungen sind Störungen der Leberfunktion (siehe Kapitel 2.1.1 und 2.3.1) und eine zunehmende Stauung im Pfortaderstromgebiet mit Ausbildung von Umgehungskreisläufen.

Es sind verschiedene Erkrankungsursachen bekannt. Die häufigste stellt der Alkoholabusus dar (ca. 50%), gefolgt von den Virushepatitiden (30 - 40%). [18, 44] Seltener Ursachen sind autoimmune Hepatitiden, toxische Leberschäden, Stoffwechselkrankheiten sowie biliäre und kardiovaskuläre Erkrankungen.

Klinisch auffällig werden die Patienten unter anderem durch unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Druck- und Völlegefühl im Oberbauch, hormonelle Störungen oder Blutungen, aber auch durch sogenannte Leberhautzeichen wie Spider naevi, Palmar- und Plantarerythem.

Die Leber, die anfangs oft noch vergrößert ist, verhärtet, die Oberfläche wird teilweise höckrig, schließlich schrumpft sie in Folge eines ständig ablaufenden

Vernarbungsprozesses.

Im histologischen Präparat sind Entzündungsprozesse bzw. Nekrosen mit nachfolgend einsetzendem Umbau der Leberstruktur zu sehen. Dieser erfolgt durch fortschreitende, läppchenzerstörende, entzündliche Fibrose, knotiger Regeneratbildung des Parenchyms sowie Störungen der intrahepatischen Zirkulation. Je nach zugrundeliegendem Krankheitsprozeß können sich aktive bindegewebige Septen durch Ausdehnung entzündlicher Infiltrate von den Portalfeldern in die angrenzenden Läppchenbezirke entwickeln, dabei entsteht vorrangig eine mikronoduläre Zirrhose (Knotengröße 1 bis 3 mm). [10] Es können sich auch in Bereichen größerer Parenchymnekrosen passive Septen bilden, daraus entstehen je nach Ausdehnung der initialen Nekrosen kleinere oder größere Narbenfelder, häufig resultiert daraus eine makronoduläre Zirrhose (Knötchengröße 3 mm bis 3 cm). [10]

Eine mikronoduläre Form kann im Spätstadium in eine makronoduläre Form übergehen.

### **2.2.3 Entzündungen der Leber**

Es gibt vielfältige Ursachen für die Auslösung einer entzündlichen Reaktion der Leber, so beispielsweise Infektionen durch Viren, Bakterien, Protozoen und Parasiten oder auch Einflüsse toxisch wirkender Substanzen wie Alkohol, Arzneimittel und verschiedener synthetischer und natürlich vorkommender Giftstoffe.

Die weitaus größte Bedeutung kommt hierbei den viralen Erregern zu. Dies sind insbesondere die Hepatitisviren (Hepatitis A, B, C u.a.), weiterhin auch Coxsackie-, Ebstein-Barr-, Gelbfieber-, Herpes-, Poliomyelitis- und Zytomegalieviren.

Morphologisch finden sich unabhängig vom Virustyp unterschiedlich stark ausgeprägte entzündliche Infiltrate in den Lobuli und in den Portalfeldern sowie degenerative und regenerative Veränderungen der Hepatozyten. Die Schädigung erfolgt nicht durch das Virus selbst, sondern durch eine immunologische Abwehrreaktion unter Beteiligung von Lymphozyten und spezifischen Antikörpern.

Im Frühstadium bestehen eine Polymorphie der Hepatozyten sowie eine Proliferation der

Sternzellen. Das Vollbild der Hepatitis ist gekennzeichnet durch Degeneration und fleckige Einzelzellnekrosen, eine Proliferation der Kupffer-Zellen und schütterere lymphomakrophagozytäre Infiltrate. Die Portalfelder enthalten gleichartige Infiltrate. Die beschriebenen Veränderungen können im ganzen Läppchen auftreten, meist sind sie in den läppchenzentralen Bezirken am stärksten ausgeprägt. Makroskopisch ist die Leber geschwollen mit stumpfem unteren Rand und meist leerer Gallenblase. Die Farbe variiert je nach Ausmaß einer fakultativen Cholestase von rot bis grünlich.

Im abklingenden Stadium treten die degenerativen Veränderungen zurück. In Phagozyten sieht man Ceroid- und Eisenpigment, zunächst in den Läppchen, später auch in den Portalfeldern. Als Restzustände können eine Polymorphie der Hepatozyten, Sternzellproliferationen, Pigmentablagerungen und rundzellige Infiltrate in den Portalfeldern noch über längere Zeit bestehenbleiben. [10, 45]

Abweichend vom klassischen Verlauf werden Sonderformen beschrieben, so zum Beispiel die cholestatische Hepatitis, die schwere nekrotisierende Hepatitis, die rezidivierende Hepatitis sowie die protrahierte Hepatitis. In wenigen Fällen erfolgt ein Übergang in eine chronische Hepatitis, hierbei werden eine chronisch persistierende und eine chronisch aggressive Hepatitis, die ihrerseits zu einer Leberzirrhose führen kann, unterschieden.

Die alkoholische Hepatitis entwickelt sich häufig in einer bereits verfetteten Leber und verläuft meistens chronisch. Initial findet man zentrolobulär hydropisch degenerierte Hepatozyten, die im Zytoplasma Hyalin (Mallory-Körperchen) enthalten. Im weiteren Verlauf des degenerativen Prozesses bildet sich zentrolobulär ein zellarmes, später weiter peripher fortschreitendes perizelluläres und perisinusoidales Faserwerk, auch Maschendrahtfibrose genannt. Es kann ein Übergang in eine progrediente Leberzirrhose erfolgen. [10]

Hepatotoxische Substanzen können unterschiedliche Formen entzündlicher Reaktionen hervorrufen. Die Entstehung dieser Hepatitiden ist teilweise dosisunabhängig und nicht vorhersagbar.

Entzündungen der Leber, die durch Bakterien, Protozoen und Parasiten hervorgerufen werden, führen größtenteils zu fokalen bzw. multifokalen Veränderungen und sollen deshalb nicht an dieser Stelle beschrieben werden.

## **2.3 Diagnostische Verfahren zur Beurteilung von Leberparenchymerkrankungen**

### **2.3.1 Klinische Untersuchung**

Die klinische Untersuchung, aus der bereits eine Vielzahl von Informationen gewonnen werden kann, umfaßt in erster Linie die Inspektion des Patienten sowie die Palpation und die Perkussion der Leber.

So kann zunächst eine orientierende Größenbestimmung der Leber vorgenommen werden. Der untere Rand der Leber kann in seiner Beschaffenheit beurteilt werden. Dabei können Konsistenzveränderungen und Unebenheiten Hinweise beispielsweise auf Parenchymerkrankungen oder Metastasen geben.

Auch die Auskultation kann zusätzliche Informationen erbringen. So hört man unter Umständen Gefäßgeräusche bei arteriovenösen Fisteln, Strömungsgeräusche bei Tumoren oder Reibegeräusche bei Metastasen.

### **2.3.2 Laborchemische Untersuchungen**

Entsprechend ihrer vielfältigen Aufgaben innerhalb des Organismus können laborchemisch verschiedene Partialfunktionen der Leber überprüft werden. Weiterhin läßt sich der Gehalt an leberzelltypischen Enzymen im Serum bestimmen, welcher weitgehend von der laufenden Zufuhr aus alternden und sterbenden Zellen abhängt.

Im folgenden wird ein kurzer Überblick über gebräuchliche Laboruntersuchungen gegeben.

#### Enzymaktivitäten

Der Anstieg von Leberzellenzymen im Blut ist Indikator einer Leberzellschädigung. Einige dieser Enzyme sind jedoch nicht nur im Lebergewebe, sondern auch in anderen Geweben bzw. in Blutzellen zu finden.

Hinweisend auf eine überwiegend leberspezifische Gewebeschädigung sind vorrangig die Alanin-Aminotransferase (ALAT, nach früherer Nomenklatur Glutamat-Pyruvat-

Transaminase = GPT), die Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) und die Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGTP, früher Gamma-Glutamyltransferase = GGT).

Nicht nur bei Leber-, sondern ebenfalls bei Muskelschädigungen findet man eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (ASAT, früher Glutamat-Oxalazetat-Transaminase = GOT).

Die GGTP ist der empfindlichste Indikator bei Störungen der Leber und des Gallengangssystems. Die höchsten Werte finden sich bei Cholestasen und alkoholtoxischer Hepatitis. Leichte Leberzellschäden führen zu einem Anstieg der membrangebundenen GGTP und der zytoplasmatischen Enzyme (ALAT und teilweise ASAT). Schwere Leberzellschäden führen zusätzlich zu einem Anstieg mitochondrialer Enzyme (GLDH und teilweise ASAT).

Auf das Vorliegen einer Cholestase hinweisend ist ein Anstieg von alkalischer Phosphatase (AP), Leuzin-Aminopeptidase (LAP), 5'Nukleotidase oder Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (s.o.).

#### Syntheseleistungen der Leber

Die Indikatoren der Syntheseleistung charakterisieren das Ausmaß des funktionellen Leberschadens. Eine verminderte Serumkonzentration der in der Leber gebildeten Substanzen (siehe Kapitel 2.1.1) weist auf eine geringere Syntheseleistung der Leber hin. Untersucht werden hierbei vor allem das Albumin, die Cholinesterase, die Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, Protein C und S sowie die Vitamin K-unabhängigen Faktoren V, XI, XII, XIII, Fibrinogen und AntithrombinIII.

Als Ausdruck einer verminderten Entgiftungsleistung kommt es unter anderem zu einem Anstieg von Serungallensäuren und Ammoniak.

#### Weitere Laboruntersuchungen

Bei den verschiedenen Formen der Hepatitis finden Virusserologie und Immundiagnostik ihre Anwendung.

Tumormarker können bei Verdacht auf eine bösartige Neubildung bestimmt werden. So ist beispielsweise das Alpha-Fetoprotein (AFP) ist bei Vorliegen eines primären hepatozellulären Karzinoms in 90% dieser Fälle erhöht.



### 2.3.3 Bildgebende Verfahren

#### Ultraschalluntersuchung

Innerhalb der bildgebenden Verfahren ist die Sonographie die am häufigsten eingesetzte Methode. Sie ist eine geeignete Screeningmethode bei vorliegendem Verdacht auf eine Lebererkrankung. Ohne schädliche Nebenwirkungen für den Patienten können eine Vielzahl diffuser und umschriebener Läsionen der Leber erkannt werden. Innerhalb der bildgebenden Diagnoseverfahren stellt sie eine kostengünstige Methode dar.

In der Regel erfolgt die sonographische Untersuchung mit einem 3,5-MHz-Schallkopf. Bei Untersuchungen, die eine geringere Eindringtiefe erfordern, kann zu Gunsten einer höheren Auflösung ein 5-MHz-Schallkopf eingesetzt werden.

Meist wird die Leber zur Größenbestimmung, zum Nachweis diffuser Strukturveränderungen oder zur Erfassung fokaler Läsionen untersucht.

Zahlreiche Erkrankungen führen zu einem Leberparenchymschaden, so daß diese Diagnose sehr häufig gestellt wird [7]. Dabei ist sonographisch nur eingeschränkt beurteilbar, ob es sich um eine Leberverfettung, einen bindegewebigen Leberparenchyumbau oder um Leberveränderungen bei Systemerkrankungen wie beispielsweise chronische Infektionen, Stoffwechselerkrankungen, Leukosen und medikamententoxische Spätschäden handelt. Das häufigste sonomorphologische Äquivalent ist die Vergrößerung der Leber, sekundär können eine Milzvergrößerung oder ein Aszites diagnostische Hinweise geben. Die Ventral- und Dorsalfläche der Leber werden konvex, der untere Leberrand verliert seine spitze Form. Die Echostruktur ist meist homogen, seltener inhomogen, vermehrt. Die Sonographie besitzt bei der Erkennung dieser Leberveränderungen insgesamt eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 56% [7].

Diffuse Parenchymveränderungen im Sinne einer vermehrten Echogenität werden bei bis zu 40% der Patienten gefunden, bei denen mittels anderer Verfahren keine Zeichen einer relevanten Lebererkrankung ermittelt werden können [30].

Sehr gut und zuverlässig kann die Diagnose einer akuten Stauungsleber gestellt werden. Lebervenen und Vena cava inferior sind erweitert, die Leber ist meist vergrößert. Sowohl

Sensitivität als auch Spezifität liegen hier bei annähernd 100%. Dagegen ist eine chronische Stauungsleber wesentlich schwieriger zu erkennen.

Eine Leberzirrhose kann bei voller Ausprägung sehr sicher verifiziert werden. Die Leber ist verkleinert, die Lebervenen rarefiziert, der Leberrand abgerundet, die Organoberfläche höckrig, Binnenreflexe sind inhomogen vermehrt. Dieses Vollbild der Zirrhose kann sonographisch mit einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 100% erfaßt werden. Eine beginnende Zirrhose, welche sich aus einem generalisierten Leberparenchymschaden heraus entwickelt, zeigt sich jedoch nur schwer, so daß Sensitivität und Spezifität bei der sonographischen Diagnose der Leberzirrhose insgesamt nur bei 71 bzw. 86% liegen [7].

#### Röntgen-Computertomographie

In der Diagnostik von Lebererkrankungen stellt die Computertomographie eine etablierte Methode dar. Im Gegensatz zum Ultraschall als Screeningmethode dient sie zur Sicherung und artdiagnostischen Zuordnung erhobener Befunde, zur genaueren Bestimmung des Ausmaßes von Organveränderungen sowie auch zur Klärung von Diskrepanzen zwischen klinischen, laborchemischen und Ultraschallbefunden. Mit der Computertomographie steht eine Methode zur Verfügung, die unter Nutzung der unterschiedlichen Absorptionseigenschaften der Körpergewebe für Röntgenstrahlen eine Darstellung der Leber in überlagerungsfreien Schnittbildern mit hoher Dichteauflösung ermöglicht. Die Detailerkennbarkeit wird vor allem durch den Dichteunterschied zwischen den Strukturen bestimmt. Diese Dichteunterschiede können durch Kontrastmittel gesteigert werden.

Diagnostische Rückschlüsse lassen sich aus Veränderungen der Größe, Form, Struktur und Dichte sowie aus der Bilddarstellung nach Kontrastmittelanwendung ziehen, zu diesem Zweck sind unterschiedliche Verfahrenstechniken wie dynamisches CT, Spiral-CT, CT-Arteriographie bzw. -Portographie entwickelt worden. [7, 29, 30, 36]

Im Normalzustand ist die Leber homogen strukturiert, die intrahepatischen Gefäßabschnitte grenzen sich gegenüber dem Leberparenchym hypodens ab. Nach Kontrastmittelgabe werden die Gefäße kurzzeitig hyperdens. Es kommt zu einer generalisierten Dichtezunahme des Parenchyms.

Bei der Leberverfettung ist das Organ insgesamt vergrößert, die röntgenologische Dichte ist durch die Einlagerung von Triglyzeriden in die Hepatozyten gemindert. Dabei kann die Dichte der Leber die Gefäßdichte sogar unterschreiten, so daß eine Kontrastumkehr auftritt. Als Folge beispielsweise lokaler Zirkulationsstörungen können auch herdförmige Leberverfettungen auftreten, welche solide oder liquide Raumforderungen vortäuschen können.

Die Leberzirrhose stellt sich in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium im CT unterschiedlich dar. Anfangs kann die Leber noch ein normales computertomographisches Erscheinungsbild bieten. Durch irreguläre Fibrose bzw. Fetteinlagerung entwickeln sich dann eine Hepatomegalie und ein zunehmend inhomogenes Parenchymmuster. Bei fortgeschrittener Zirrhose ist die Lebergröße gemindert, wobei das laterale Segment des linken Leberlappens sowie der Lobus caudatus durch die bessere Blutversorgung hiervon anfangs charakteristischerweise noch ausgenommen sein können. Die Kontur des Leberrandes wird wellig, zum Teil können Regeneratknoten und sekundäre Zeichen der portalen Hypertension wie Aszites, Splenomegalie und Kollateralgefäße erkannt werden. Kommt es in der Leber zu einer vermehrten Eisenspeicherung zum Beispiel im Rahmen einer Häm siderose oder einer Hämochromatose, so ist neben einer Hepatomegalie im CT eine homogene Dichteanhebung zu sehen. Dichteanhebungen können auch bei Glykogenspeicherkrankheiten beobachtet werden. [7, 29, 36]

### Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie hat eine steigende Bedeutung in der Oberbauchdiagnostik, sie erreicht jedoch insbesondere innerhalb der Diagnostik von Lebererkrankungen nicht die Wertigkeit der Röntgencomputertomographie.

Vorteile liegen unter anderem im hohen Weichteilkontrast, der freien Wählbarkeit der Schichtebene, der fehlenden Notwendigkeit, jodhaltige Kontrastmittel anzuwenden sowie der fehlenden Strahlenexposition.

Diesen Vorteilen stehen aber untersuchungstechnische Probleme gegenüber. Beispielsweise bedingen längere Meßzeiten Artefakte durch Atmung, Gefäßpulsation und Darmperistaltik.

Eine relativ hohe Aussagefähigkeit besitzt die Magnetresonanztomographie in der Differenzierung fokaler Leberveränderungen wie beispielsweise kaverner Hämangiome oder Tumoren.

Innerhalb der Diagnostik diffuser Leberparenchymerkrankungen ist die Wertigkeit der Magnetresonanztomographie jedoch derzeit noch eingeschränkt. Eine Ausnahme bilden hierbei Eisenspeichererkrankungen, da gespeichertes Eisen in Form von Ferritin und Hämosiderin zu einem deutlichen Signalverlust führt. Hier können auch quantitative Aussagen getroffen werden. [29, 36]

### Angiographie

Durch die Einführung der modernen Schnittbildverfahren hat die Angiographie allgemein an Bedeutung verloren. Mit der Ausweitung der Leberchirurgie und der Entwicklung interventioneller radiologischer Techniken ist jedoch auch ein Indikationswandel eingetreten.

Wichtige Indikationen für eine Leberangiographie sind derzeit unter anderem das präoperative Staging zur Operationsplanung insbesondere bei Transplantationen sowie die Beurteilung primärer Gefäßprozesse wie Aneurysmen oder Verschlüsse der Leberarterien. Ist bei sehr großen Raumforderungen die Organzugehörigkeit unklar, so kann hier die Angiographie zur Klärung beitragen.

Innerhalb der Diagnostik diffuser Leberparenchymerkrankungen ergibt sich in der Regel keine Indikation für eine Angiographie.

### Szintigraphie und Positronenemissionstomographie

Indikationen für eine Szintigraphie ergeben sich innerhalb der Diagnostik von Lebererkrankungen vor allem im Bereich der artdiagnostischen Zuordnung potentiell benigner fokaler Leberveränderungen, insbesondere zur Abgrenzung von Leberhämangiomen.

Die Positronenemissionstomographie ermöglicht Aussagen zu Stoffwechselprozessen im untersuchten Gewebe und hilft dadurch bei der Beurteilung des Aktivitätsgrades umschriebener Veränderungen. Dies ist vor allem wichtig für die Unterscheidung

beispielsweise eines Tumorrezidivs von posttherapeutischen Veränderungen. Sowohl die Szintigraphie als auch die Positronenemissionstomographie haben keine wesentliche Bedeutung in der Beurteilung diffuser Leberveränderungen.

#### **2.3.4 Weitere Untersuchungsmethoden**

In einigen Fällen erfordert die korrekte Diagnosestellung weitere invasive Untersuchungen. Bei der Laparoskopie können mit Hilfe optischer Instrumente eine umfassende Ausleuchtung und Betrachtung des Bauchraumes vorgenommen werden. Diese Methode gestattet genaue Aussagen über Größe, Farbe und Beschaffenheit der Leber.

Weiterhin ist es möglich, eine Punktion oder Biopsie der Leber durchzuführen. Dies geschieht entweder durch die Bauchdecke hindurch oder im Rahmen einer Laparoskopie. Damit ist eine Erweiterung der Diagnostik durch eine feingewebliche Untersuchung des gewonnenen Lebergewebes möglich.

## **Kapitel 3**

### **Physikalisch-technische Grundlagen**

#### **3.1 Allgemeine Grundlagen der Sonographie**

Mit dem Begriff "Ultraschall" werden Schallwellen mit einer Frequenz von mehr als 20 kHz und weniger als 10 GHz beschrieben. Bei 20 kHz liegt die obere Wahrnehmungsgrenze des menschlichen Gehörs für akustische Wellen, Schall mit einer Frequenz von mehr als 10 GHz wird als Hyperschall bezeichnet. Die Wellenlänge des Ultraschalls liegt in Abhängigkeit von der Frequenz und dem Ausbreitungsmedium im Bereich von 20 cm bis 0,3  $\mu\text{m}$ . Um ein ausreichendes Auflösungsvermögen für eine bildgebende Nutzung zu erreichen, arbeitet man bei der diagnostischen Anwendung des Ultraschalls vorwiegend im Frequenzbereich von 1 MHz bis 10 MHz. In der Ophthalmologie und Dermatologie werden bereits auch Frequenzen im Bereich von 50 MHz und darüber angewendet. [26, 41] Da hier nur geringe Eindringtiefen notwendig sind, können diese Frequenzen zugunsten einer wesentlich höheren Auflösung genutzt werden (siehe S. 25 ff.).

Zur Erzeugung von Ultraschallwellen in dem für diagnostische Zwecke genutzten Frequenzbereich wendet man den piezoelektrischen Effekt an. Bestimmte Materialien verändern unter dem Einfluß eines elektrischen Wechselfeldes ihre mechanischen Eigenschaften und können so Schallwellen aussenden. Andererseits haben mechanische Druckveränderungen an der Oberfläche dieser Materialien elektrische Potentialdifferenzen zur Folge, welche ableitbar sind und diagnostisch verwertet werden können. Geeignete Materialien sind beispielsweise Quarz, piezoelektrische Keramiken wie Bariumtitanat und Bleizirkonat sowie speziell behandelte Kunststoffe mit teilweise kristallinem Aufbau wie polarisiertes Polyvinylidenfluorid [6].

Die Ausbreitung von Schallwellen als mechanische Wellen ist stets an ein stoffliches Medium gebunden und wird von diesem entscheidend beeinflusst. Zwischen der

Wellenlänge  $\lambda$ , der Frequenz  $f$  und der jeweiligen Schallgeschwindigkeit  $c$  besteht eine Abhängigkeit in Form der Gleichung

$$\lambda = \frac{c}{f}$$

Bei bekannter Schallgeschwindigkeit  $c$ , welche im wesentlichen eine materialabhängige Größe darstellt, kann also bei gegebener Frequenz die Wellenlänge berechnet werden.

Da biologische Gewebe inhomogene Medien sind, ist hier eine genaue Geschwindigkeitsmessung problematisch. Die Geschwindigkeit ist im allgemeinen richtungsabhängig und örtlich nicht konstant ist. Ebenso nimmt in menschlichem Gewebe die Schallgeschwindigkeit beispielsweise mit zunehmendem Alter, abnehmendem Wassergehalt, zunehmendem Gehalt an Strukturproteinen sowie auch postmortal während der Autolyse zu.

In den der Sonographie zugänglichen Geweben bzw. Medien wie beispielsweise Leber, Milz, Gehirn, Fett- und Muskelgewebe sowie Blut liegt die Schallgeschwindigkeit bei einem Mittelwert, der nach einer internationalen Festlegung mit 1540 m/s angegeben wird. Zur Veranschaulichung der dabei vorhandenen Variabilität sind in Tabelle 3.1 Beispiele für unterschiedliche lokale Schallgeschwindigkeiten angegeben.

<b>Material bzw. Gewebe</b>	<b>Schallgeschwindigkeit in m/s</b>
Luft	330
Wasser (20°C)	1480
Wasser (37°C)	1524
Knochen	3500
Blut (37°C)	1570
Fett	1460
Muskel	1580
Augenlinse	1680
<b>Mittelwert für Weichteilgewebe</b>	<b>1540</b>

Tabelle 3.1 Schallgeschwindigkeiten in verschiedenen Materialien bzw. Geweben [6]

Die Wellenwiderstände der weichen biologischen Gewebe unterscheiden sich untereinander nur wenig. An den Grenzflächen zwischen diesen Geweben erfolgt daher eine nur relativ schwache Reflexion. Dies hat den Vorteil, mehrere hintereinander gelegene Gewebeschichten untersuchen zu können.

Der Eindringtiefe werden jedoch durch die zum Teil erhebliche Dämpfung in Körpergeweben Grenzen gesetzt. Diese wächst mit steigender Frequenz stark an. Andererseits ist das räumliche Auflösungsvermögen um so höher, je kleiner die Schallwellenlänge, je höher also die Frequenz ist. Es muß daher ein Kompromiß zwischen der erreichbaren Untersuchungstiefe und dem räumlichen Auflösungsvermögen geschlossen werden. [24]

Zum Bildaufbau werden Ultraschallimpulse periodisch von einem Impulswandler in das zu untersuchende Gewebe abgegeben, wo sie von Gewebestrukturen und Grenzflächen teilweise zurückgestreut bzw. reflektiert werden. Diese Echosignale werden vom Wandler, der in den Sendepausen im Empfangsbetrieb arbeitet, registriert und können im zeitlichen Verlauf zur Darstellung gebracht werden. Dazu erfolgen zuvor eine Verstärkung sowie eine Demodulation der hochfrequenten Echosignale. Dabei wird eine Gleichrichtung und Filterung vorgenommen und eine Hüllkurve der verstärkten Signale gebildet. [6]

Änderungen der akustischen Impedanz an Grenzflächen erzeugen deutliche Echos, aus einem größeren Impedanzunterschied resultiert eine höhere Amplitude der Echos.

Die zeitliche Verschiebung zwischen dem empfangenen Echo und dem Sendeimpuls entspricht der Laufzeit  $t$  vom Ultraschallsender zum Ort der Reflexion und wieder zurück. Unter Annahme einer konstanten Schallgeschwindigkeit  $c$  kann somit der Abstand  $x$  vom Wandler nach folgender Gleichung berechnet werden:

$$x = \frac{c t}{2}$$

In gleicher Weise läßt sich aus dem Abstand zweier Echo-Peaks auch der Abstand zweier Grenzflächen bestimmen.

Eine bildliche Darstellung kann über verschiedene Abbildungsverfahren erfolgen. Im A-



Mode (“amplitude mode”) werden die Amplitudenhöhen der empfangenen Echosignale als vertikale Ablenkung eines Oszilloskops gegenüber einer horizontalen Zeitachse, welche dem Abstand der reflektierenden Schichten entspricht, dargestellt.

Eine weitere Möglichkeit ist die Zuordnung der Amplitudenhöhen zu Helligkeitswerten einer Grauwertskala. Die Echo-Peaks werden dann mit der entsprechenden Helligkeit ebenfalls gegenüber einer Zeitachse (Signallaufzeit) dargestellt. Dieses Verfahren wird B-Mode (“brightness modulation”) genannt. Um Bewegungsabläufe darzustellen, kann man diese Helligkeitspunkte kontinuierlich entlang einer Zeit-Basis-Linie (Untersuchungszeit) aufzeichnen (M-Mode, “time-motion”). Die genannten Verfahren erlauben in der beschriebenen Form ebenso wie der A-Mode innerhalb einer Abbildung zunächst nur die Darstellung einer räumlichen Dimension eines Objektes.

Wird der Schallkopf über die Oberfläche eines Organs geführt (Compound-Scanner) bzw. tastet ein Schallkopfsystem (Multielementsystem) einen Oberflächenabschnitt ab (Real-time-Scanner), so erhält man weitere Informationen in einer zweiten räumlichen Dimension. Damit sind durch Laufzeit und Wandlerposition zwei Koordinaten gegeben, die eine Zuordnung der Echoamplituden zu einem Bildpunkt und damit eine Darstellung in Form eines zweidimensionalen Schnittbildes ermöglichen (B-Scan-Bild).

Das örtliche Auflösungsvermögen, d.h. die Fähigkeit, echoerzeugende Strukturen als separate Punkte darzustellen, wird dabei in axialer Richtung (Richtung der Schallausbreitung), durch die geometrische Länge des Ultraschallimpulses bestimmt. Da diese in heutigen Wandler-Systemen auf zwei bis drei Schwingungszyklen begrenzt werden kann, ergibt sich für Frequenzen von 3,5 bis 7,5 MHz ein minimales axiales Auflösungsvermögen von 0,4 bis 0,2 mm. [6, 15, 46] Das laterale Auflösungsvermögen (senkrecht zur Schallausbreitung) hängt vom Durchmesser des Schallstrahles ab. Wird ein Streuer auch nur teilweise vom Schallstrahl getroffen, so wird ein Echo zum Wandler rückgestreut. Der Abstand zweier Strukturen, die lateral noch auflösbar sind, muß demzufolge größer als der Durchmesser des Schallbündels sein. Eine Fokussierung ist einerseits durch mechanische Beeinflussung möglich, beispielsweise durch sphärische Krümmung der Oberfläche des Wandlerelementes. Andererseits kann bei Multielement-Wandlern durch eine entsprechende separate Ansteuerung der Elemente eine elektronische

Fokussierung vorgenommen werden. Das laterale Auflösungsvermögen von B-Bild-Systemen liegt bei etwa 2 mm. [6, 15]

Durch die Weiterentwicklung der genannten Ultraschallsysteme können auch dreidimensionale Abbildungsverfahren realisiert werden. Zum Bildaufbau werden dazu automatisch mehrere Scans in verschiedenen Ebenen vorgenommen. Um die aus dem erhaltenen dreidimensionalen Datensatz gewonnenen Informationen dann in einer zweidimensionalen Bildebene (Monitor) visuell verfügbar zu machen, können unterschiedliche Verfahren angewendet werden. So können zum Beispiel im sogenannten "surface mode" die Oberflächen von untersuchten Objekten im Bild als Aufsicht dargestellt werden. [6]

### 3.2 Ultraschallsignalanalyse

In den vergangenen Jahren kam es auf dem Gebiet der Sonographie nicht nur zu einer Weiterentwicklung der Abbildungsverfahren, zunehmendes Interesse richtete sich auf den Informationsgewinn aus der Analyse der Ultraschallsignale selbst.

Auf Grund des begrenzten Auflösungsvermögens sind strukturelle Organveränderungen durch abbildende Ultraschallverfahren insbesondere hinsichtlich des Ausmaßes der zugrundeliegenden Erkrankung nur eingeschränkt zu beurteilen.

Biologische Gewebe sind keine homogenen Medien, sondern weisen mehr oder weniger charakteristische innere Strukturen auf. Diese sind einerseits für einen Teil der Schalldämpfung verantwortlich, zum anderen rufen sie eine Rückstreuung des Schalls zum Wandler hervor. In Abhängigkeit von der Größe der Strukturen führt dies zu vielen kleinen Echos innerhalb des sonographischen Bildes sowie durch Überlagerungserscheinungen zu Veränderungen der rückgestreuten Impulse selbst. Zur quantitativen Erfassung dieser Veränderungen, welche eine Fülle von diagnostischen Informationen über verschiedene Gewebeeigenschaften verkörpern, wurden unterschiedliche methodische Ansätze erarbeitet.

So erfolgte insbesondere seit den 80er Jahren die Bewertung der Textur von Gewebearealen im B-Bild. Aus der Beurteilung der Grauerthistogramme von Bildausschnitten entwickelte sich die Texturanalyse auf der Basis statistischer Verfahren. Untersucht wurden hierbei unter anderem Grauwertverteilung, Gradientenstatistik sowie durch Interferenzeffekte entstehende charakteristische Strukturmuster, sogenannte Speckles. [1, 3, 8] Ein Problemschwerpunkt der genannten Untersuchungen ist der Einfluß von gerätespezifischen Einstellungen. Einige Autoren zeigten bei Berücksichtigung von Geräteparametern unter Zuhilfenahme von Phantommessungen, daß hierbei eine gewisse Geräteunabhängigkeit erreicht werden kann. So erhielten Knipp et al. durch Analyse der Videosignale unterschiedlicher B-Mode-Systeme reproduzierbare Daten für akustische Materialeigenschaften in Phantommessungen. [6, 23]

Alle Parameter der B-Bild-Analyse beruhen jedoch auf Daten, die bereits Veränderungen

durch das Ultraschallsystem erfahren haben. Diese können nur teilweise reproduziert und korrigiert werden, so daß Vergleiche von Parametern unterschiedlicher Geräte nur sehr eingeschränkt möglich sind. [6, 25, 38]

Ein größeres Informationspotential besitzen die direkt am Wandler eingehenden Hochfrequenz-Echosignale (HF-Signale) vor ihrer Weiterverarbeitung zum Bildaufbau. Während der Ausbreitung durch das Gewebe unterliegen die Ultraschallimpulse sowohl signal- als auch gewebeabhängigen Veränderungen. Vielfältige Verfahren der Signalanalyse sind in den letzten Jahren erarbeitet worden, um sicher erfaßbare und reproduzierbare Zusammenhänge zwischen Änderungen pathohistologischer und damit akustischer Gewebeeigenschaften und Änderungen im Signalaufbau nach Durchlaufen des Untersuchungsgewebes zu beschreiben, um sie für eine in-vivo-Diagnostik nutzbar zu machen.

Die vom Ultraschallwandler ausgesendeten Impulse sind wandlerspezifisch, aber auch in Abhängigkeit von Impulsform und Impulsdauer, charakterisierbar durch Mittenfrequenz und Bandbreite. Je nach Gewebebeschaffenheit kommt es u.a. zu Dämpfungs-, Streuungs- und Überlagerungsvorgängen, welche sich in der Struktur der rückgestreuten HF-Signale niederschlagen.

Um diese Informationen zugänglich zu machen, kann man die HF-Signale einer Spektralanalyse unterziehen. Solche Analyseverfahren werden dementsprechend auch als Ultraschallspektroskopie bezeichnet. Als Ausgangspunkt der Signalanalyse wird häufig das frequenzbezogenen Powerspektrum des Empfangssignals verwendet.

In verschiedenen experimentellen und klinischen Untersuchungen wurden unter anderem Dämpfungseigenschaften von biologischen Geweben bzw. gewebeäquivalenten Phantomen analysiert. [9, 12, 26, 28, 32, 38, 41]

Mit steigender Ultraschallfrequenz nimmt auch das Ausmaß der Dämpfung zu. Es zeigte sich, daß diese Dämpfungseigenschaften sowohl von der Gewebeart als auch von den mikrostrukturellen Veränderungen innerhalb eines Gewebes abhängig sind. Zur Beschreibung des Verhaltens der frequenzabhängigen Dämpfung (FDA = frequency dependent attenuation) in Abhängigkeit von Gewebeveränderungen wurden neben Untersuchungen an humanem Gewebe in vitro und in vivo auch Tierversuche [22, 28, 41]

und Phantommodelle [4, 12, 19, 38, 40] genutzt.

Durch Berechnungen des mittleren Streuerabstandes (SAS = space among scatterers) konnten ebenfalls Beziehungen zwischen akustischen Gewebeeigenschaften und histopathologischen Veränderungen nachgewiesen werden. [20, 42, 48]

Auf Grund ihrer Beschaffenheit und ihrer Zugänglichkeit für sonographische Untersuchungen wurden zur Beschreibung der Änderungen akustischer Parameter als Ausdruck von Gewebsveränderungen u.a. Messungen an Leber, Schilddrüse, Herzmuskel, Prostata, Hodengewebe und Hornhaut vorgenommen.[12, 27]

Ziel dieser Forschungen ist es, solche Analyseverfahren zu entwickeln, die sowohl reproduzierbare Ergebnisse zur quantitativen Einschätzung von Organveränderungen liefern als auch praktisch in Anwendungen bildgebender Sonographiegeräte integriert werden können.

## **Kapitel 4**

### **Methodik**

#### **4.1 Untersuchungsmaterial**

Die in dieser Arbeit vorgenommenen Untersuchungen erfolgten an menschlichem Lebergewebe. Dazu wurden während der Sektion bzw. Obduktion Verstorbener kubische Gewebestücke von 30 Millimetern Kantenlänge entnommen. Um gewebverändernde Einflüsse möglichst gering zu halten und eine Vergleichbarkeit der einzelnen Untersuchungen zu gewährleisten, wurden bei der Gewebentnahme folgende Kriterien beachtet:

Der Todeszeitpunkt lag maximal 72 Stunden vor dem Zeitpunkt der Untersuchung. Es war weder durch die Todesumstände noch durch postmortale Prozesse zu einer beschleunigten Gewebszersetzung gekommen. Untersuchungen von B. Taute [43] zu Veränderungen akustischer Parameter und histologischer Gewebestruktur an humanem Lebergewebe in Abhängigkeit von der Zeit post mortem zeigten, daß Autolyseeinflüsse innerhalb dieses Zeitraumes noch sehr gering sind. Weitere Autoren wie T. Lin et al. [26] führten ultraschallspektroskopische Messungen an Lebergewebe in einem ähnlichen zeitlichen Rahmen durch.

Die Entnahme des Lebergewebes im Gebiet größerer Gefäße wurde vermieden. Die Eintrittsstelle der großen zuführenden Gefäße ist der Leberhilus an der Leberhinterwand (Facies visceralis). Der Austritt der großen Lebervenen erfolgt am oberen Bereich (Area nuda). Das Gewebe wurde deshalb im Bereich der Vorderwand (Facies diaphragmatica) entnommen, und zwar an der Leberoberfläche, da hier die Homogenität der Leberstruktur am wenigsten durch größere Gefäße gestört ist.

Der Transport und die weitere Behandlung der Probe erfolgten in blutisotonischer Kochsalzlösung, um eine Gewebeschädigung aufgrund unphysiologischer osmotischer Verhältnisse zu vermeiden.

Vor der Messung wurden die Proben über jeweils 45 bis 60 Minuten vakuumtrocknet, um die nach Probenentnahme in den oberflächlichen Gefäßen verbliebenen bzw. durch einsetzende Autolysevorgänge entstandenen Gasbläschen aus dem Gewebe zu entfernen, da diese sonst einen Dämpfungsanstieg zur Folge hätten. [26, 43]

## **4.2 Histologische Untersuchung**

Die Herstellung der histologischen Schnitte erfolgte durch das Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Rahmen der histologischen Beurteilung der Sektionspräparate bzw. bei einem Teil der Untersuchungen durch den Autor der vorliegenden Arbeit selbst. Nach Härtung und Fixation entnommener Gewebsblöcke mittels Formalinbehandlung wurden die entsprechenden Färbungen der Schnitte angefertigt. Zur Beurteilung des Lebergewebes wurde hierbei die Hämatoxylin-Eosin-Färbung verwendet.

Die Beschreibung der histologischen Gewebsveränderungen oblag den für die jeweilige Sektion zuständigen Sekanten und wurde ebenso wie die makroskopische Gewebebeurteilung im Sektionsprotokoll festgehalten. Auch hierbei wurde ein Teil der Untersuchungen vom Autor selbst durchgeführt, wobei jedoch eine Mitbeurteilung durch einen erfahrenen Kollegen des Institutes für Pathologie erfolgte.

In der histologischen Untersuchung zeichnete sich mit steigendem Verfettungsgrad ein Trend zur Zunahme der Läppchengröße ab. Obwohl diese Größenzunahme bei der allgemeinen Variabilität der Läppchengrößen (siehe Kapitel 2.1.2) nicht im einzelnen Schnittpräparat faßbar ist, wurden zur Veranschaulichung der Gewebsveränderungen ein Teil der histologischen Präparate abfotografiert und unter Zuhilfenahme eines Objektmikrometers einer Beurteilung der Leberläppchengrößen unterzogen. Da sich in den Einzelpräparaten die erwähnte Größenvariabilität bestätigte, wurde auf eine entsprechende Untersuchung aller Präparate verzichtet.

## 4.3 Ultraschallspektroskopische Messungen

### 4.3.1 Meßanordnung

Einen Überblick über die bei allen Messungen angewendete Meßanordnung gibt die Abbildung 4.1.

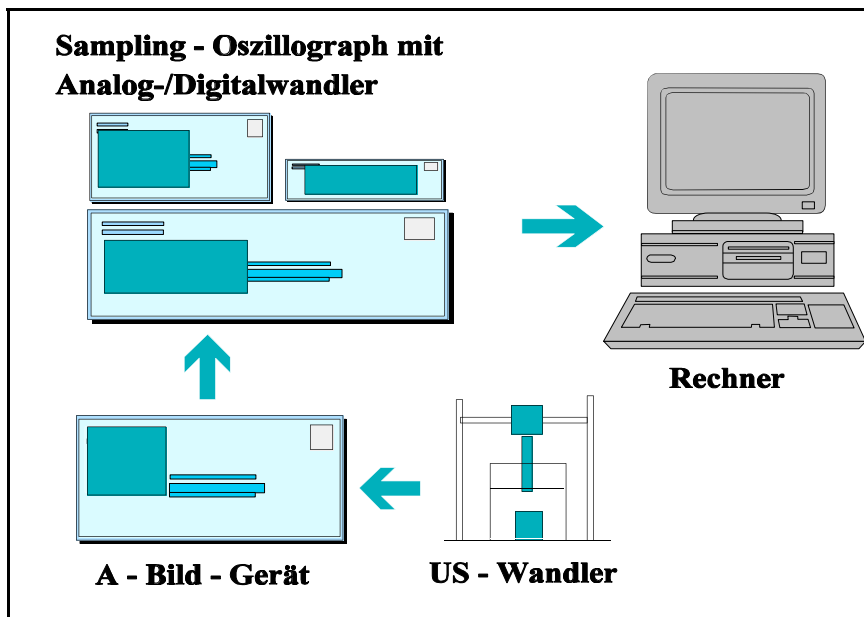


Abb. 4.1 Meßanordnung

Die jeweils zu untersuchende Gewebeprobe wurde in einer speziell angefertigten Probenhalterung fixiert. Die Größe der Leberpräparate und der Probenhalterung waren so aufeinander abgestimmt, daß sowohl ein Verrutschen der Proben während der Messungen als auch eine Quetschung oder Verformung ausgeschlossen werden konnten.

Zur Signalerzeugung und Signalaufnahme dienten ein unfokussierter Ultraschall-Wandler mit ebener Oberfläche des Wandlerelementes sowie ein auf einen Abstand von ca. 70 mm fokussierter Wandler mit entsprechend konkaver Oberfläche. Beide Wandler arbeiteten bei einer Mittenfrequenz von 5 MHz.

Eine Justiervorrichtung wurde zur Befestigung von Probenhalterung und Schallwandler



benutzt und ermöglichte die Aufnahme mehrerer Meßsignale unter Einhaltung gleichbleibender Abstände zwischen den Meßpunkten. Sowohl Probe als auch Schallwandler befanden sich während der Messung in einem mit vakuumentgaster blutisotonischer Kochsalzlösung gefüllten Glasbehälter. Auf den Grund des Glasbehälters wurde eine ca. 10 mm starke Stahlplatte positioniert. Es erfolgte zunächst die Aufnahme eines Referenzsignals über dem Stahlreflektor. Nach Einbringen der Gewebeproben zwischen Stahlplatte und Wandler mittels Halterung wurden in einer Gewebstiefe von 10 mm 5 nebeneinanderliegende Meßpunkte im Abstand von 1 mm festgelegt. Der Abstand vom Schallwandler betrug in diesen Meßpunkten ca. 70 mm. In jedem Meßpunkt erfolgte die Aufnahme je eines Signals mit dem unfokussierten sowie eines Signals mit dem auf 70 mm fokussierten Wandler, so daß je Probe insgesamt 10 Messungen erfolgten. Die Steuerung der Wandler erfolgte durch ein Ultraschall-A-Bild-Gerät. Die aufgenommenen Signale wurden vom A-Bild-Gerät an einen Sampling-Oszillographen mit angeschlossenem Analog-Digital-Wandler weitergeleitet.

Zur Aufnahme der Meßdaten wurde jeweils ein Zeittor von 8  $\mu$ s festgelegt. In diesem Zeittor wurden 1024 Punkte aufgenommen, entsprechend einem Punkteabstand von 0,0079  $\mu$ s. Die Amplitude wurde in den Meßdateien in ganzzahligen Schritten von -1023 bis +1024 erfaßt, entsprechend einer Auflösung des Analog-/Digitalwandlers von 11 Bit. Die jetzt digitalisiert vorliegenden Signaldateien konnten nun dem angeschlossenen Rechner zur weiteren Signalbearbeitung zugeführt werden.

### 4.3.2 Meßmethode und Signalbearbeitung

Wie in Kapitel 3.2 dargestellt, enthalten die am Wandler eingehenden rückgestreuten HF-Echosignale spezifische Informationen über das durchschallte Gewebe. Rückstreuungseffekte an sehr kleinen Gewebestrukturen, welche unterhalb des Auflösungsvermögens herkömmlicher B-Bild-Systeme liegen, können zu Überlagerungsphänomenen innerhalb des Echoimpulses selbst führen. Dies äußert sich in der Frequenzstruktur der aufgenommenen Signale.

Um diese Informationen über kleine gewebliche Strukturen zugänglich zu machen, mußten die aufgenommenen HF-Signale nach Konvertierung mittels Analog-Digital-Wandlers mit Hilfe des Rechners zunächst einer Frequenzanalyse unterzogen werden. Die Grundzüge der Signalbearbeitung sind in Abbildung 4.2 dargestellt.

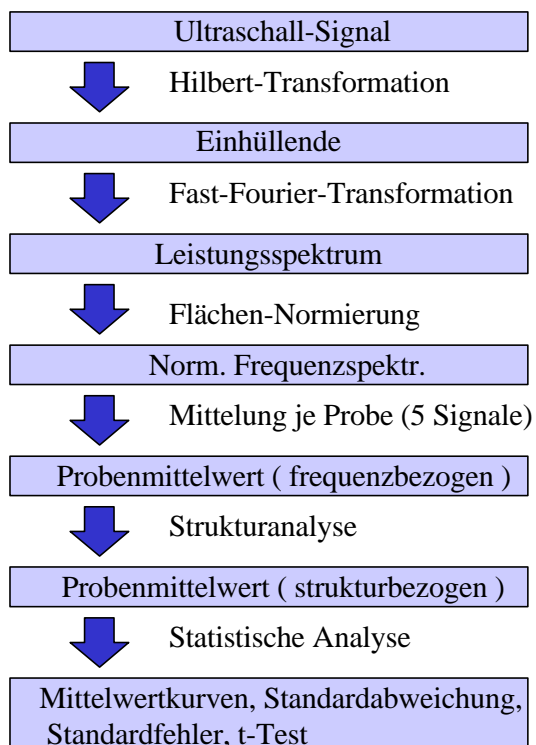


Abbildung 4.2 Signalbearbeitung

Über die zunächst als Amplituden/Zeit-Sequenzen vorliegenden Signale wurde mittels der Hilbert-Transformation [2] die positive Einhüllende (Envelope) gebildet. Die Envelope wird nicht mehr durch die 5 MHz-Mittelfrequenz der Wandler dominiert. Sie enthält weitergehende Informationen über dicht aufeinanderfolgende Echoimpulse. Die genannten Bearbeitungsschritte sind in den Abbildungen 4.3 bis 4.5 dargestellt.

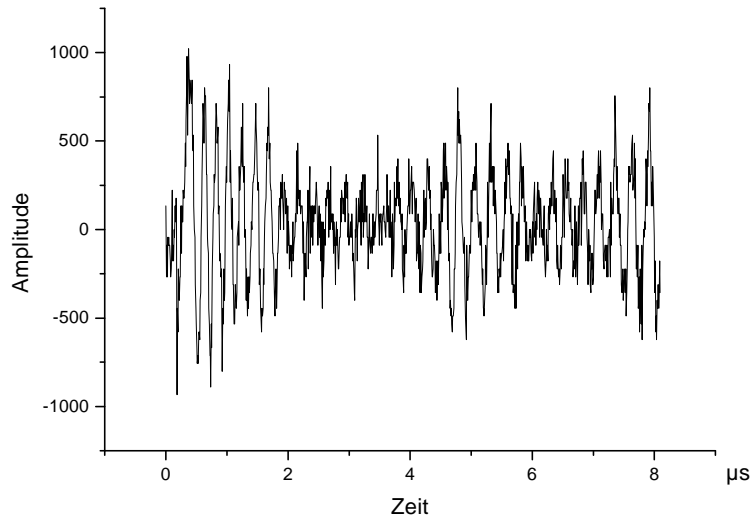


Abbildung 4.3 Beispiel für einen HF-Rohsignal-Abschnitt

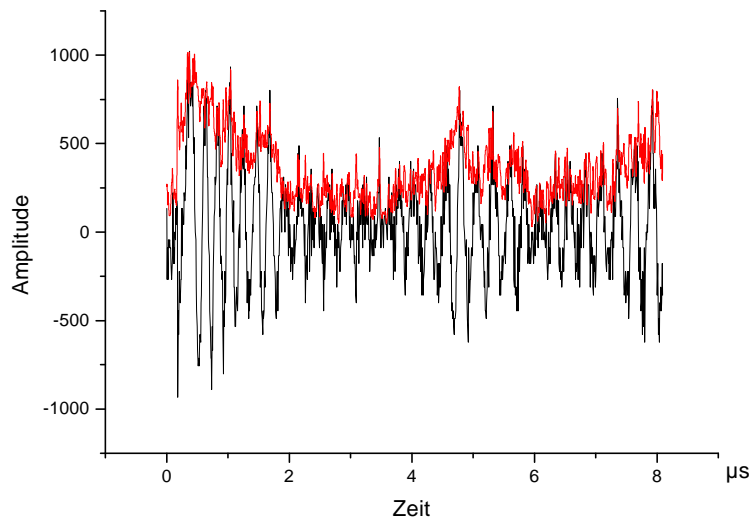


Abbildung 4.4 Positive Envelope (rot) über dem Rohsignal

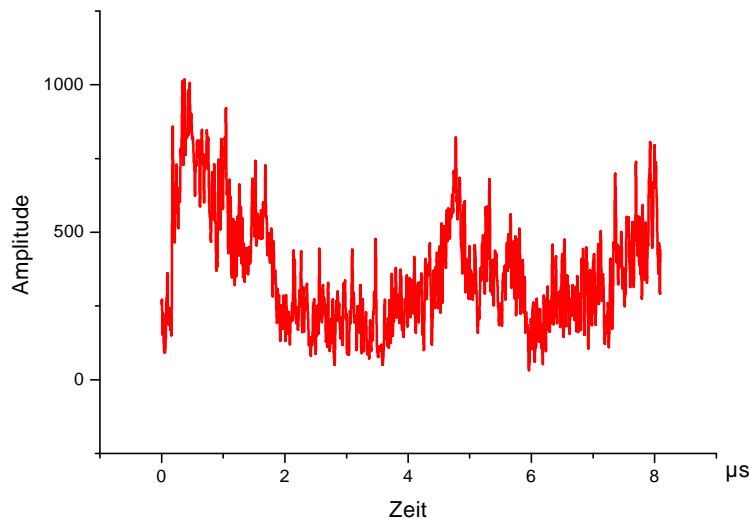


Abbildung 4.5 Positive Envelope

Um eine Analyse des aufgelagerten Frequenzspektrums zu ermöglichen, werden die Signale in weiteren Schritten unter Zuhilfenahme der Fast-Fourier-Transformation (FFT) in die Form eines frequenzbezogenen Leistungsspektrums gebracht.

Da die Signalamplituden bei ihrer Erfassung der Dynamik des Analog-/Digitalwandlers angepaßt wurden, erfolgt nun eine Flächennormierung, um eine Vergleichbarkeit aller Signalsequenzen zu erreichen.

Dies ermöglicht im nächsten Schritt eine Mittelung der Signale je Probe und Wandler, man erhält also einen frequenzbezogenen Probenmittelwert über jeweils 5 Signalsequenzen.

Die Abbildung 4.6 zeigt eine Darstellung der frequenzbezogenen Werte, wobei hier eine Mittelung über jeweils alle Proben der Diagnosegruppen “Normalleber”, “mäßig verfettete Leber” und “Fettleber” erfolgte (fokussierter Wandler).

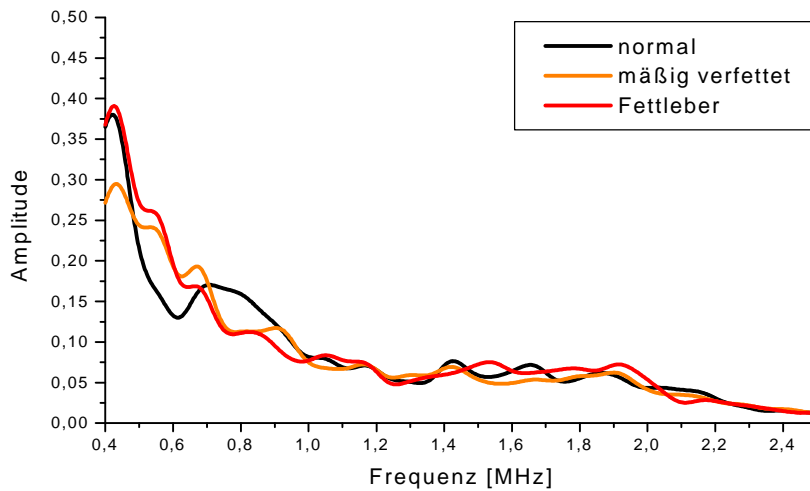


Abbildung 4.6 Frequenzbezogene Mittelwerte aus allen Proben der jeweiligen Diagnosegruppen (Kurvenverlauf geglättet, fokussierter Wandler)

Um nun darzustellen, welche Strukturgrößen dem aufmodulierten Frequenzspektrum entsprechen, erfolgt wie nachfolgend beschrieben eine Umrechnung der Abszisse in die Längeneinheit.

Bei einer geringen zeitlichen Verschiebung  $t$  von Echoimpulsen durch Rückstreuung an eng benachbarten Strukturen kommt es zu Interferenzvorgängen, welche zu Änderungen im Frequenzspektrum des Impulses führen. Für die jeweilige Frequenz  $f$  besteht eine Abhängigkeit in der Form

$$f = \frac{1}{t} .$$

Zur Berechnung der Strukturgröße  $x$ , welche der zeitlichen Verschiebung  $t$  des Echoimpulses entspricht, dient die in Kapitel 3.1 beschriebene Gleichung

$$x = \frac{c t}{2} .$$

Aus beiden Gleichungen ergibt sich für die Strukturgröße  $x$ :

$$x = \frac{c}{2f},$$

wobei  $c$  gemäß internationaler Festlegung mit 1540 m/s definiert ist.

Als Beispiel für diese Darstellungsform sind in der Abbildung 4.7 die Mittelwerte über alle Proben der genannten Diagnosegruppen zu sehen (fokussierter Wandler).

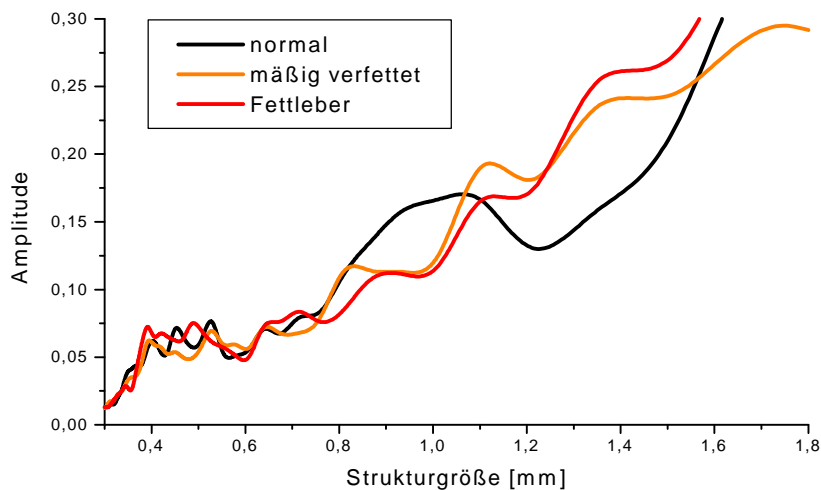


Abbildung 4.7 Strukturbezogene Mittelwerte aus allen Proben der jeweiligen Diagnosegruppen (Kurvenverlauf geglättet, fokussierter Wandler)

Die jetzt strukturbezogen vorliegenden Probenmittelwerte können nun der weiteren statistischen Analyse zugeführt werden.

### 4.3.3 Signalauswertung

Die weitere Auswertung der sowohl frequenz- als auch strukturbezogen vorliegenden Probenwerte erfolgte unter Anwendung des Datenverarbeitungsprogrammes ORIGIN. Je nach histologischer Klassifikation wurde eine Zuordnung zu den drei Hauptgruppen Normallebern, mäßig verfettete Lebern und Fettlebern vorgenommen. Innerhalb dieser Gruppen wurde jeweils ein Gruppenmittelwert berechnet. Gruppenmittel- und Einzelwerte wurden mit entsprechender Gruppenzugehörigkeit dargestellt. Diejenigen Kurvenabschnitte, in denen sich die verschiedenen Gruppen deutlich voneinander unterschieden, wurden einer eingehenderen Auswertung zugeführt. Innerhalb dieser Bereiche wurden nun für alle Datenpunkte der Mittelwertkurven die Standardabweichung als Maß für die Streuung der Parameter um den Mittelwert und der Standardfehler errechnet und zwischen den Gruppen verglichen. Der Standardfehler ist ein Schätzparameter, welcher die Standardabweichung in Abhängigkeit von der Datenmenge relativiert, d.h., der Standardfehler ist umso kleiner als die Standardabweichung, je größer die Datenmenge ist. [34]

Um ein objektives Maß zur Signifikanz der bestehenden Differenzen in den Kurvenverläufen zu erhalten, wurde über verschiedenen Meßpunkten innerhalb einer interessierenden Region eine statistische Untersuchung der Meßwertverteilung vorgenommen. Ausgewählt wurde dazu der t-Test nach Student.

Der t-Test (Student-Test) dient zur Angabe eines Vertrauensbereiches für einen Mittelwert, für die Differenz zweier Mittelwerte, für den Vergleich zweier Mittelwerte bzw. für Tests in der linearen Korrelations- und Regressionsanalyse.

In der vorliegenden Arbeit wurden jeweils zwei Mittelwerte unterschiedlicher Diagnosegruppen an drei Punkten des interessierenden Strukturgrößenbereiches gegenübergestellt. Genutzt wurden dazu die Statistikfunktionen des verwendeten Datenverarbeitungsprogrammes ORIGIN.

Das Ergebnis des t-Test dient zur Entscheidung über eine statistische Signifikanz von Gruppenunterschieden mit vorgewählter Unsicherheit bzw. der Bewertung anhand von p-Werten. [11, 34]

Der p-Wert bezeichnet das nominelle Signifikanzniveau. Er gibt die Wahrscheinlichkeit an, eine gleichwertige Prüfgröße wie die aus den Daten berechnete zu erhalten, wenn in Wirklichkeit die Nullhypothese gilt, d.h., wenn den in den Untersuchungen erhaltenen Meßwerten keine gruppenspezifischen Unterschiede zugrunde liegen würden.

Der p-Wert ist also die Wahrscheinlichkeit, mit der man sich irrt, wenn man die Nullhypothese ablehnt.

Im allgemeinen bezeichnet man ein  $p > 0,05$  (d.h. eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $> 5\%$ ) als statistisch nicht signifikant. Für  $p \leq 0,05$  gibt man anhand der kritischen 5%, 1% und 0,1% Schranken an, zwischen welchen Grenzen p liegt.



## **Kapitel 5**

### **Ergebnisse**

#### **5.1 Ergebnisse der histologischen Untersuchungen**

Sowohl nach makroskopischer wie auch nach mikroskopischer Beurteilung der insgesamt 37 Sektions- bzw. Obduktionspräparate erfolgte eine Zuordnung zu den Diagnosegruppen "Normalleber", "Mäßig verfettete Leber" und "Fettleber". Lagen keine Verfettungszeichen im histologischen Präparat vor oder waren weniger als 10% der Hepatozyten betroffen, so wurde eine Einstufung zur Gruppe der Normallebern vorgenommen. Waren mehr als 50% der Hepatozyten verfettet, so erfolgte die Klassifikation als Fettleber. Bei einer Verfettung zwischen 10 und 50% der Hepatozyten wurde die Probe der Gruppe der mäßig verfetteten Lebern zugeordnet.

Die mikroskopischen Beurteilungen der Proben sind der Arbeit als Anlage beigefügt.

Es konnten 10 Proben der Gruppe der Normallebern, 15 Proben der Gruppe der mäßig verfetteten Lebern und 9 Proben der Gruppe der Fettlebern zugeordnet werden. Häufiger Begleitbefund bei der histologischen Untersuchung war eine leichte akute Blutstauung, welche wahrscheinlich aus einer eingeschränkten Pumpfunktion des Herzens zum Zeitpunkt des Todeseintritts resultiert. Hierbei erfolgte jeweils eine Zuordnung zu den Diagnosegruppen entsprechend dem Grad der Verfettung.

In drei Präparaten fand sich eine Leberzirrhose jeweils auf dem Boden einer Leberverfettung. Sie wurden in einer gesonderten Gruppe zusammengefaßt.

Bei einem Teil der Schnittpräparate wurde zur Objektivierung der histologischen Strukturgrößen mittels eines Objektmikrometers eine Größenbeurteilung der Leberläppchen vorgenommen. Hierbei war zu sehen, daß als Folge der Fetteinlagerung in den Hepatozyten mit steigendem Verfettungsgrad eine Tendenz zur Läppchenvergrößerung bestand. Unabhängig vom Verfettungsgrad bestanden innerhalb der Diagnosegruppen deutliche Differenzen hinsichtlich der Läppchengröße, die

vermutlich einer hohen interindividuellen Schwankungsbreite der Größenverhältnisse entspricht. Auch innerhalb der einzelnen Proben konnte festgestellt werden, daß beträchtliche Größenschwankungen der einzelnen Leberläppchen bestehen. Die Bestimmung eines mittleren Läppchendurchmessers aus einem zur Verfügung stehenden Schnittpräparat erbringt kein repräsentatives Ergebnis, da eine zu große Abhängigkeit von der jeweiligen Schnittebene beziehungsweise dem gewählten Bildausschnitt besteht. In den Abbildungen 5.1 bis 5.3 sind Beispiele für histologische Einzelpräparate zu sehen.

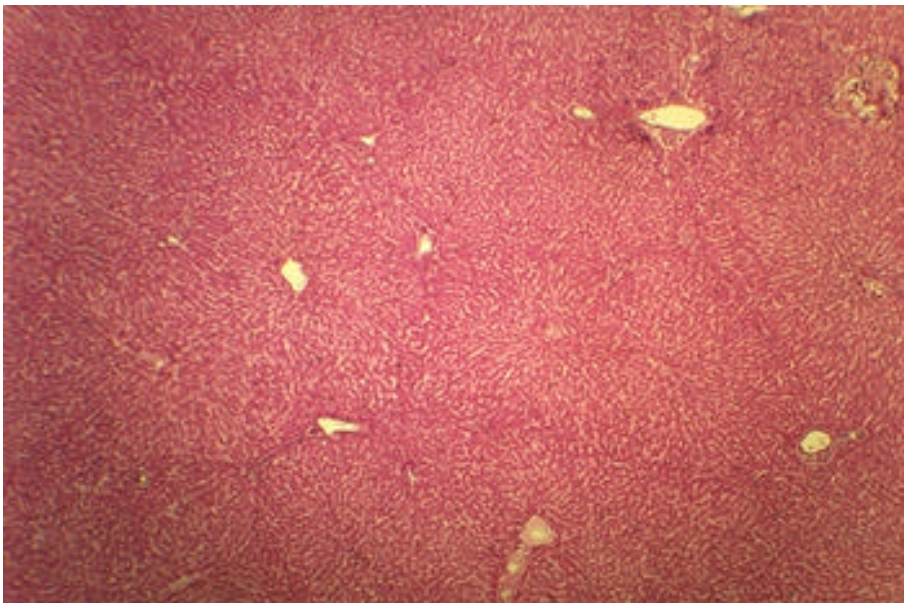


Abbildung 5.1: Normalleber (Läppchengrößen 0,75 - 1,0 mm; Median 0,84 mm)

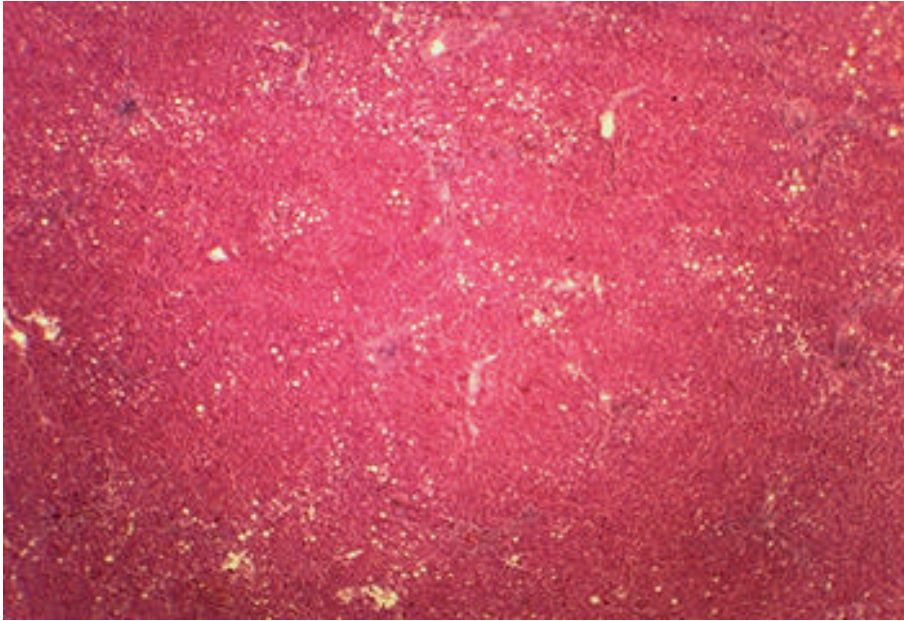


Abbildung 5.2: Mäßig verfettete Leber (Läppchengrößen 1,1 - 1,44 mm; Median 1,2 mm)

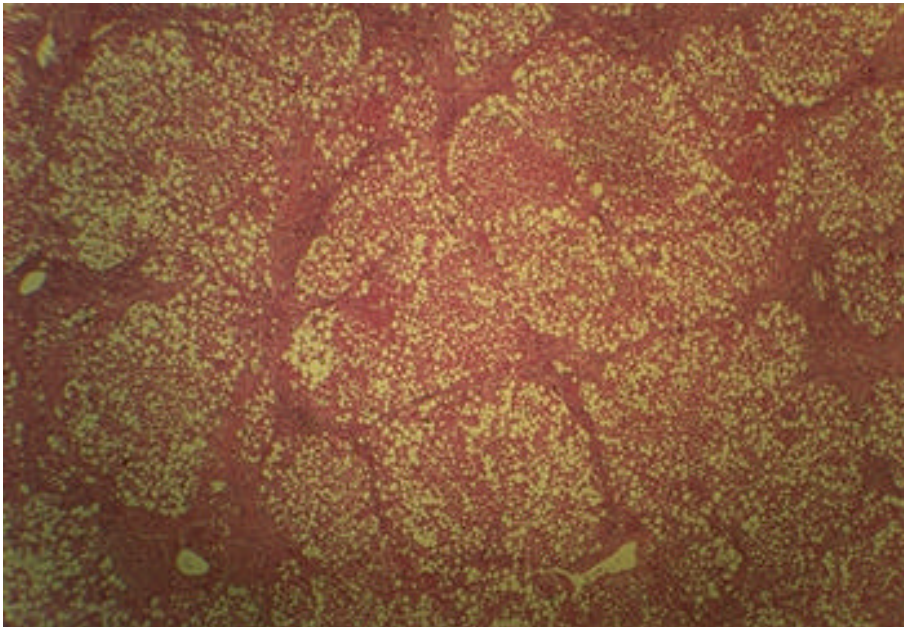


Abbildung 5.3: Fettleber (Läppchengrößen 1,1 - 1,44 mm; Median 1,3 mm)

## 5.2 Auswertung der aufgenommenen Signale

### 5.2.1 Vergleich der Wandlertypen

In der Beschreibung der Meßanordnung (Kapitel 4.3.2) wurde bereits ausgeführt, daß sämtliche Messungen sowohl mit einem auf 70 mm fokussierten Ultraschallwandler als auch mit einem unfokussierten, ebenen Wandler erfolgten. In jeder Gewebeprobe wurden bei einem konstanten Wandlerabstand von 70 mm und identischen Wandlerpositionen 5 Messungen mit dem fokussierten und 5 Messungen mit dem unfokussierten Wandler in einem seitlichen Abstand von jeweils einem Millimeter durchgeführt. Die weitere Signalbearbeitung (siehe Kapitel 4.3.2) erfolgte für jede Wandlerart getrennt. Die Mittelung der flächennormierten Frequenzspektren wurde nur über die 5 Signale jeweils eines Wandlertyps vorgenommen. Im Ergebnis aller Bearbeitungsschritte resultierten für jede Wandlerart unabhängige frequenz- bzw. strukturbezogene Einzelprobenwerte.

Kennzeichnend für die Messungen mit dem ebenen Wandler war ein deutlich irregulärer Kurvenverlauf. Die aus den Mittelwertkurven der Diagnosegruppen errechneten Werte für Standardabweichung und Standardfehler zeigten einen weiten Überlappungsbereich.

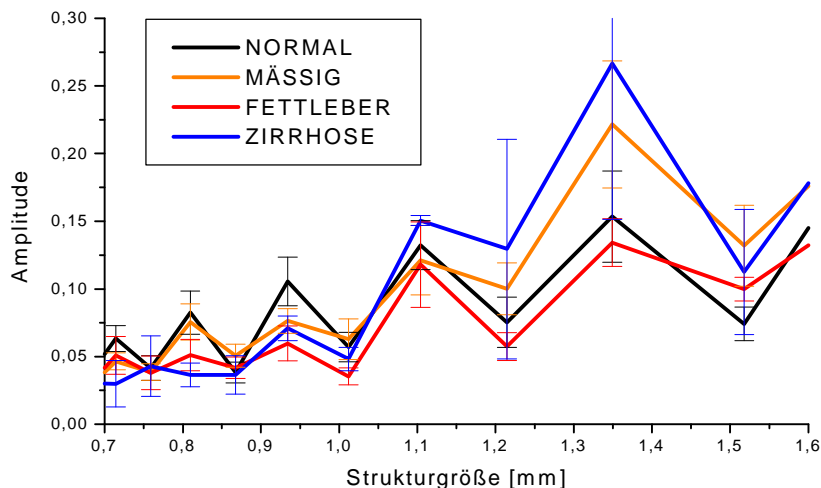


Abbildung 5.4 Strukturbezogene Mittelwerte aus allen Proben der jeweiligen Diagnosegruppen mit Darstellung der Standardfehler (ebener Wandler)

Zur Veranschaulichung der Daten sind in den Abbildungen 5.4 und 5.5 die Mittelwertkurven der einzelnen Diagnosegruppen mit den dazugehörigen Werten für Standardfehler und Standardabweichung dargestellt.

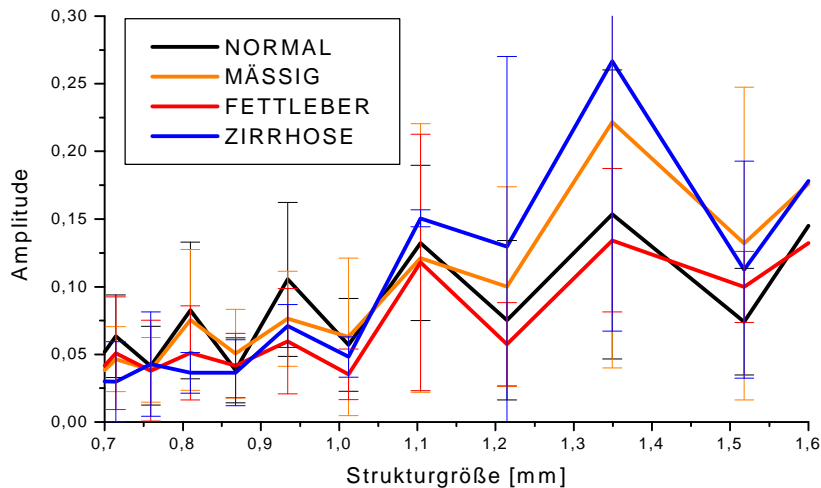


Abbildung 5.5 Strukturbezogene Mittelwerte aus allen Proben der jeweiligen Diagnosegruppe mit Darstellung der Standardabweichungen (ebener Wandler)

Ein Bezug zu systematischen Strukturgrößendifferenzen zwischen den einzelnen Diagnosegruppen konnte nicht abgeleitet werden, entsprechende statistische Parametertests wurden daher nicht durchgeführt.

Die auf Messungen mit dem unfokussierten, ebenen Wandler beruhenden Daten wurden im weiteren nicht berücksichtigt. In den folgenden Abschnitten 5.2.2 und 5.2.3 dargestellte Meßergebnisse basieren ausschließlich auf den Messungen mit dem fokussierten Wandler.

### 5.2.2 Meßergebnisse in Abhängigkeit vom Verfettungsgrad

Wie bereits in Kapitel 4.3.2 dargestellt und erläutert, konnten durch die rechnergestützte Signalbearbeitung frequenz- und strukturbezogene Probenwerte erstellt werden.

In Betrachtung aller Kurvenverläufe konnten zunächst nachfolgende Aussagen getroffen werden. Im Signalbereich  $< 0,4$  MHz weist ein sehr irregulärer Kurvenverlauf auch innerhalb der einzelnen Proben auf technische Einflußgrößen hin. Der Kurvenverlauf im Signalbereich  $> 2,5$  MHz ist dagegen stark abgeflacht und gering moduliert, er nähert sich für alle Einzelproben der Nulllinie.

Ein relativ regelmäßiger Kurvenverlauf ist im Bereich von  $0,4 - 2,5$  MHz zu sehen, was Strukturgrößenbereichen von ca.  $0,3 - 2$  mm entspricht. Innerhalb dieses Bereiches wiederum können nun 2 Regionen ermittelt werden, in denen die Probenwerte zwischen den einzelnen Diagnosegruppen charakteristische Unterschiede aufweisen. Dies sind der Abschnitt von  $0,5$  bis  $0,9$  MHz entsprechend Strukturgrößen von  $0,8 - 1,5$  mm sowie der Abschnitt von  $1,9$  bis  $2,2$  MHz entsprechend Strukturgrößen von  $0,34 - 0,4$  mm.

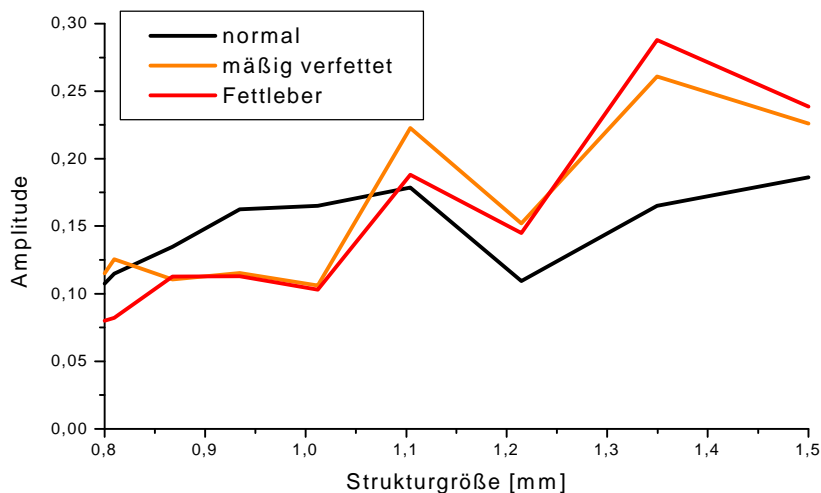


Abbildung 5.6 Strukturbezogene Mittelwerte aus allen Proben der jeweilige Diagnosegruppe

Die Region von  $0,8 - 1,5$  mm ist in Abbildung 5.6 dargestellt. Hierbei zeigt sich innerhalb der kleineren Strukturen ( $0,8 - 1$  mm) eine Dominanz der Normalleber-Mittelwerte, im Bereich der mittleren Strukturen ( $1 - 1,2$  mm) eine Dominanz der Mittelwerte der mäßig verfetteten Lebern und im Bereich der größeren Strukturen ( $1,2 - 1,5$  mm) eine Dominanz der Fettleber-Mittelwerte.

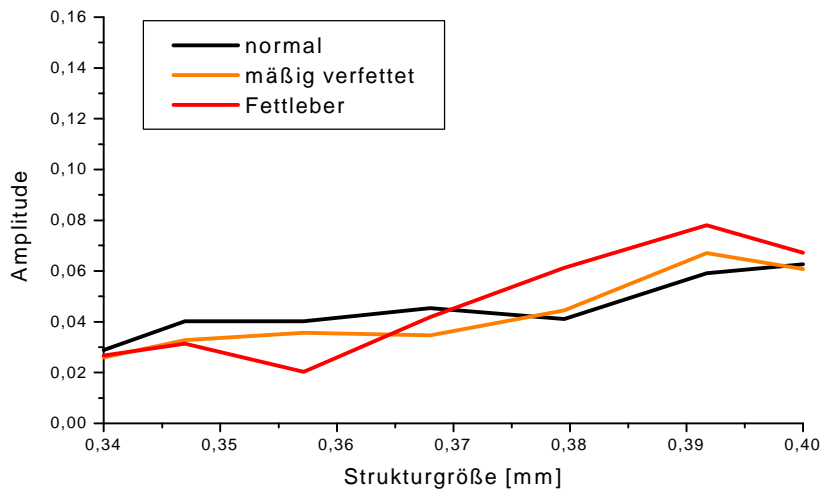


Abbildung 5.7 Strukturbezogene Mittelwerte aus allen Proben der jeweiligen Diagnosegruppen

Die in Abbildung 5.7 dargestellte Region von 0,34 - 0,4 mm weist diese Regelmäßigkeiten zwar nicht in so klarer Form auf, es zeigt sich aber auch hier ein ähnliches Bild für Normal- und Fettlebern. Während im Bereich von 0,34 - 0,37 mm eine leichte Dominanz der Normallebermittelwerte besteht, kehrt sich dieses Verhältnis im Abschnitt von 0,37 - 0,4 mm zugunsten der Fettlebermittelwerte um. Die Mittelwertkurve für mäßig verfettete Lebern nimmt vorwiegend eine Stellung zwischen den beiden anderen Mittelwertkurven ein.

Zur Objektivierung der Unterschiede im Verlauf der Mittelwertkurven wurden für alle Meßpunkte der beiden interessierenden Regionen mit Hilfe des verwendeten Datenbearbeitungsprogrammes ORIGIN Standardfehler und Standardabweichung für die Gruppenmittelwerte bestimmt.

Die Abbildungen 5.8 und 5.9 zeigen Standardfehler und Standardabweichung für die interessierende Region von 0,34 - 0,4 mm.

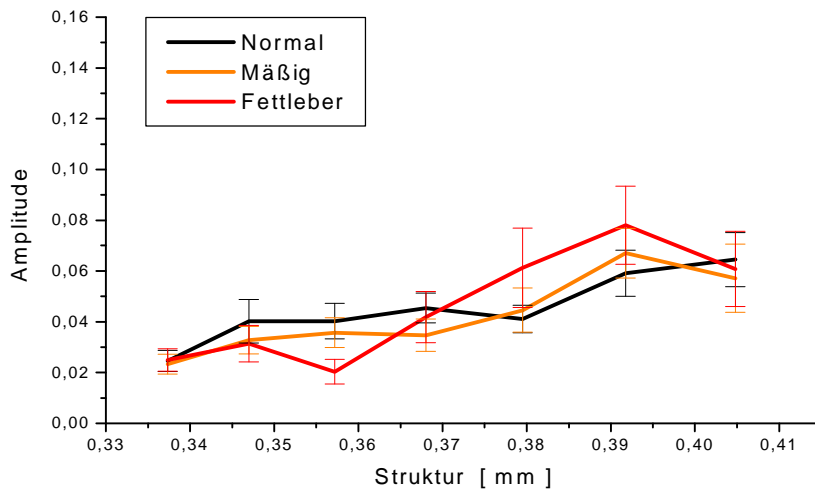


Abbildung 5.8 Mittelwertkurven mit Standardfehler (0,34-0,4 mm)

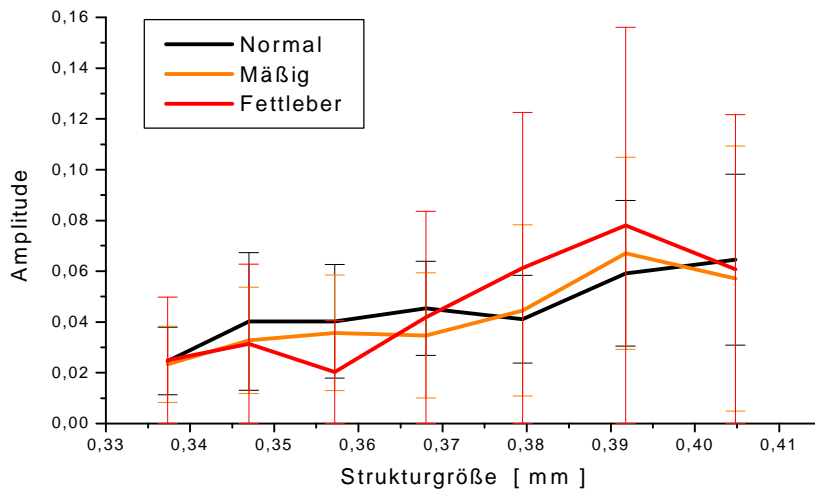


Abbildung 5.9 Mittelwertkurven mit Standardabweichung (0,34-0,4 mm)

Es offenbart sich hier ein sehr breiter Überlappungsbereich für fast alle Meßpunkte, insbesondere existiert ein großer Streubereich für die Meßwerte der Fettleberproben.



Die entsprechenden Analyseparameter für Standardfehler und Standardabweichung innerhalb der Region von 0,8 - 1,5 mm sind in den Abbildungen 5.10 und 5.11 dargestellt.

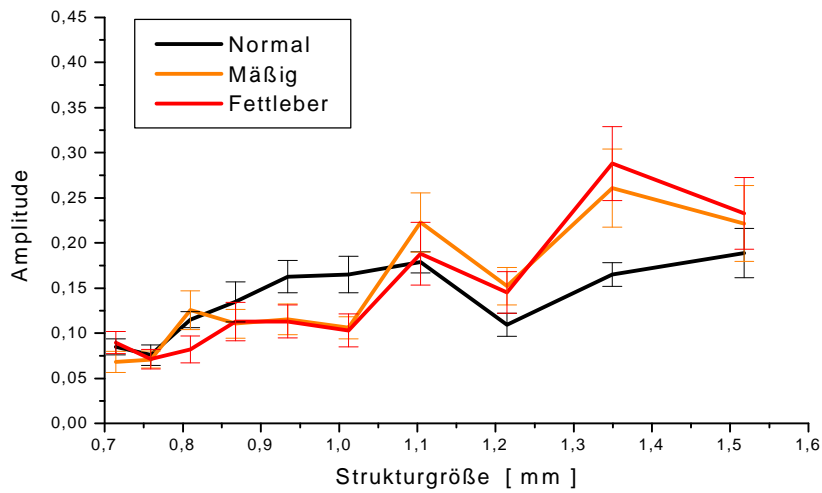


Abbildung 5.10 Mittelwertkurven mit Standardfehler (0,8-1,5 mm)

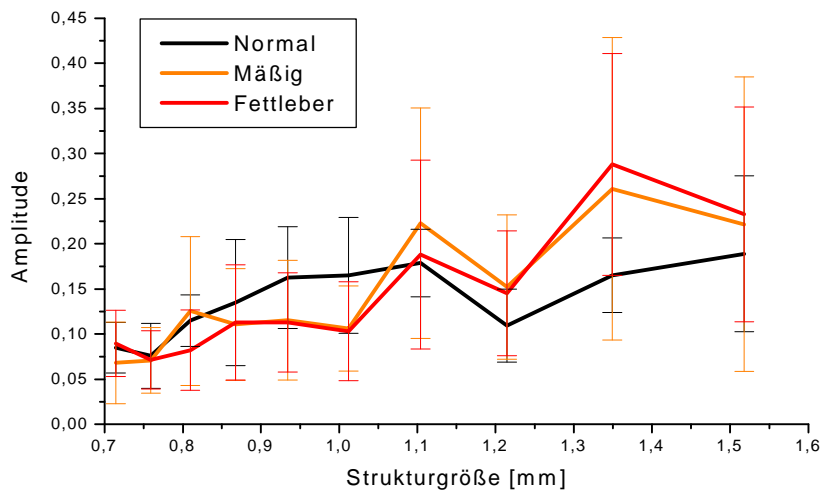


Abbildung 5.11 Mittelwertkurven mit Standardabweichung (0,8-1,5 mm)

Hier läßt sich erkennen, daß eine relativ gute Differenzierung zwischen den Fettleber- und Normalleberproben vorgenommen werden kann. In ähnlicher Weise trifft dies auch für die Unterscheidung zwischen den Gruppen der normalen und der mäßig verfetteten Lebern zu. Ein durchgehend breiter Überlappungsbereich findet sich jedoch für die Probenwerte der mäßig verfetteten Lebern und der Fettlebern.

Als Ausgangspunkt für eine statistische Bewertung der Gruppenunterschiede wurden nun 3 Meßpunkte festgelegt, die solchen Strukturgrößenwerten entsprachen, bei denen lokale Maxima im Mittelwertverlauf der Gruppen gesehen wurden. Dies waren Meßpunkt 1 bei 0,93 mm (lokales Maximum für "Normallebern"), Meßpunkt 2 bei 1,10 mm (lokales Maximum der Gruppe "Mäßig verfettet") und Meßpunkt 3 bei 1,35 mm (lokales Maximum der "Fettlebern").

Die in diesen Punkten berechneten Meßgrößenmittelwerte der einzelnen Gruppen einschließlich Standardfehler und Standardabweichung sind numerisch in Tabelle 5.1 sowie graphisch in den Abbildungen 5.12 und 5.13 dargestellt.

Meßpunkt	Diagnosegruppe	Meßgrößen- mittelwert	Standard- fehler	Standard- abweichung
<b>1 (0,93 mm)</b>	Normal	0,163	+/- 0,018	+/- 0,056
	Mäßig verfettet	0,115	+/- 0,017	+/- 0,066
	Fettleber	0,113	+/- 0,018	+/- 0,055
<b>2 (1,10 mm)</b>	Normal	0,179	+/- 0,012	+/- 0,037
	Mäßig verfettet	0,223	+/- 0,033	+/- 0,128
	Fettleber	0,188	+/- 0,035	+/- 0,105
<b>3 (1,35 mm)</b>	Normal	0,165	+/- 0,013	+/- 0,041
	Mäßig verfettet	0,261	+/- 0,043	+/- 0,168
	Fettleber	0,288	+/- 0,041	+/- 0,123

Tabelle 5.1

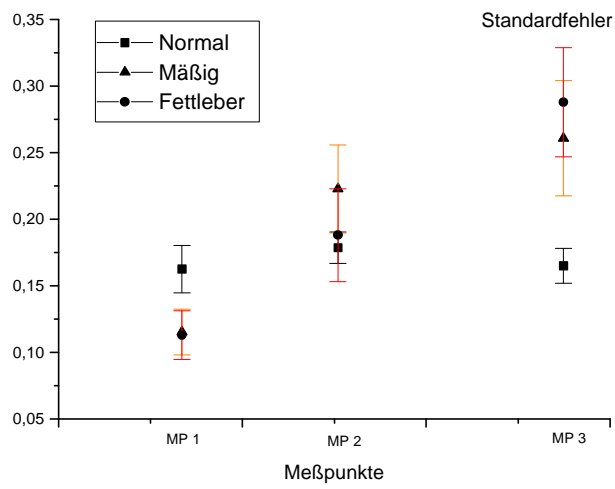


Abbildung 5.12 Standardfehler in den Meßpunkten 1 bis 3

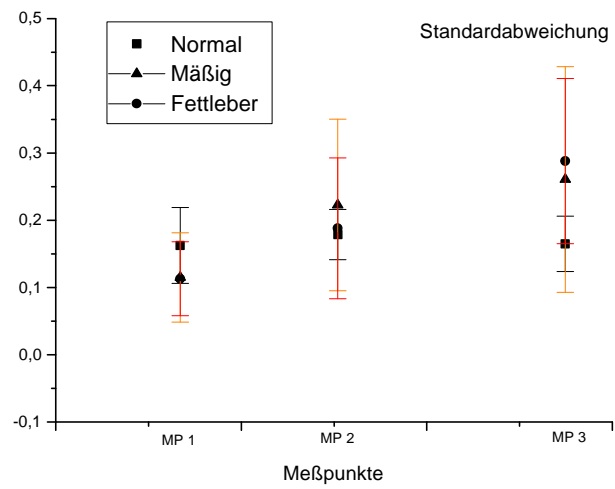


Abbildung 5.13 Standardabweichung in den Meßpunkten 1 bis 3

Nun schloß sich eine Untersuchung zur statistischen Signifikanz der Unterschiede in der Strukturgrößenverteilung innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen an. Dazu wurden in den 3 Meßpunkten mit Hilfe des in Kapitel 4.3.3 beschriebenen t-Testes nach Student ein Vergleich der Meßwerte der Gruppen mit lokalem Maximum mit denen der jeweils anderen Gruppen durchgeführt.

Die errechneten p-Werte sind in Tabelle 5.2 zusammengestellt.

<b>Diagnosegruppen</b>	<b>Normal Meßpunkt 1 ( 0,93 mm )</b>	<b>mäßige Verfettung Meßpunkt 2 ( 1,10 mm )</b>	<b>Fettlebern Meßpunkt 3 ( 1,35 mm )</b>
<b>Normal</b>	---	p = 0,30199	p = 0,00822
<b>mäßige Verfett.</b>	p = 0,07751	---	p = 0,67784
<b>Fettlebern</b>	p = 0,06933	p = 0,49967	---

Tabelle 5.2

Legt man der Annahme eines statistisch signifikanten Zusammenhanges einen p-Wert  $<0,05$  zugrunde [34], so lassen sich in Beurteilung der angegebenen Werte die folgenden Aussagen treffen.

Statistisch deutlich signifikant voneinander abzugrenzen sind die Gruppen der Normal- und Fettlebern im Meßpunkt 3.

Die Signifikanz des Unterschiedes der Normallebern zu beiden anderen Gruppen in Meßpunkt 1 ist ungenügend, der p-Wert liegt jedoch nur wenig über der gewählten Grenze von 0,05.

Die Gruppe der mäßig verfetteten Lebern, welche durch eine breite Streuung der Einzelprobenwerte gekennzeichnet ist, zeigt weder am Punkt des lokalen Maximums noch an den anderen Meßpunkten einen signifikanten Unterschied zu Gruppe der Fettlebern. Die beste Abgrenzbarkeit zu den Normallebern besteht in Meßpunkt 1, liegt jedoch oberhalb des gewählten Signifikanzniveaus von 0,05.

### 5.2.3 Meßergebnisse der Gruppe "Zirrhose"

Die Bewertung der Meßergebnisse für die Diagnosegruppe "Zirrhose" soll an dieser Stelle separat erfolgen. Zum Zweck einer vergleichenden Betrachtung wurden drei Einzelproben untersucht.

Bei allen drei Proben lag jeweils gleichzeitig eine Verfettung des Restparenchyms vor, es bestand eine überwiegend kleinknotige Leberzirrhose (sh. Kapitel 2.2.2).

Eine Abgrenzbarkeit gegenüber den anderen Diagnosegruppen deutete sich ebenfalls im Bereich der größeren Strukturen an. Der Kurvenverlauf in diesem Bereich mit Darstellung von Standardfehler und Standardabweichung ist in den Abbildungen 5.14 und 5.15 zu sehen.

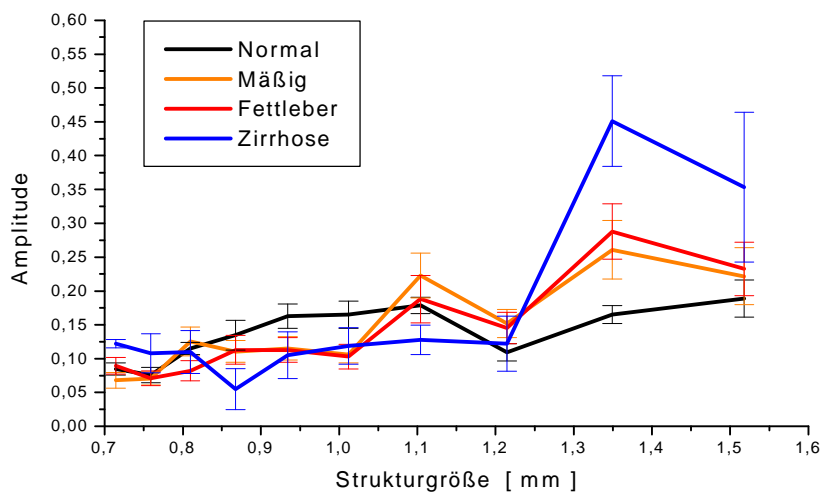


Abbildung 5.14 Mittelwertkurven mit Standardfehler

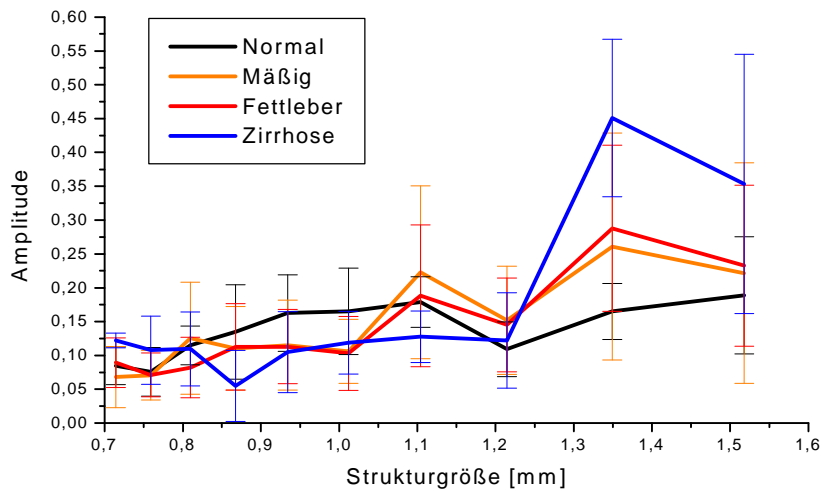


Abbildung 5.15 Mittelwertkurven mit Standardabweichung

Deutlich wird ein geringerer Signalanteil, welcher Strukturgrößen von 0,8 - 1,2 mm entspricht. Daran schließt sich eine starke Dominanz im darüberliegenden Strukturbereich an. Diese setzt sich möglicherweise in die höheren Bereiche fort, allerdings sind sie dort mit der hier angewandten Methodik nicht mehr faßbar. Diese Strukturgrößen grenzen aber bereits an den Bereich der bildlichen Auflösbarkeit heutiger Ultraschallgeräte. [15, 46] Eine Gegenüberstellung der Gruppe "Zirrhose" mit den anderen Diagnosegruppen im Rahmen des t-Testes wurde nicht vorgenommen. Dies erschien einerseits wegen der gleichzeitig bestehenden Verfettung, andererseits aber vor allem wegen der geringen Probenzahl der Gruppe nicht sinnvoll.

## **Kapitel 6**

### **Diskussion der Ergebnisse**

#### **6.1 Verwendete Wandlerarten**

Die unter identischen Bedingungen durchgeführten Messungen mit dem fokussierten und dem unfokussierten Wandler erbrachten deutlich unterschiedliche Resultate (vgl. Kapitel 5.2.1). Auffällig waren dabei relativ irreguläre Signalverläufe der Messungen mit dem unfokussierten Wandler. Dies drückt sich sowohl in der Gestalt der Mittelwertkurven wie in der großen Streubreite der Einzelwerte aus (Abb. 5.1 und 5.2).

Der konkav geformte, auf 70 mm fokussierte Wandler hat in diesem auch als Meßbereich gewählten Abschnitt einen schmalen Schallstrahldurchmesser, vergleichbar einer Größenordnung im Leberläppchenbereich.[15] In axialer Richtung durchdringt er im gewählten Zeittor von 8  $\mu$ s eine Vielzahl von Leberläppchen. Es kommt hierbei zu strukturbedingten, reproduzierbaren Rückstreu- und Überlagerungsvorgängen.

Der ebene Wandler ohne Fokus hat im Meßbereich bei ca. 70 mm einen wesentlich breiteren Schallstrahl. Alle seitlichen Strukturen, die vom Schallstrahl getroffen werden, führen ihrerseits zu Rückstreuphänomenen. Diese überdecken wahrscheinlich die in dieser Arbeit untersuchten strukturabhängigen Effekte und führen zum beschriebenen irregulären Signalbild.

Den weiteren Diskussionspunkten liegen die Messungen mit dem fokussierten Wandler zugrunde.

## 6.2 Diskussion der Meßergebnisse in Bezug zum Verfettungsgrad

Der gesamte Verlauf der Mittelwertkurven der drei Diagnosegruppen "Normal-", "mäßig verfettete" und "Fettlebern" zeigt im Bereich von 0,4 - 2,5 MHz mit Ausnahme zweier Regionen nur geringe Unterschiede. Dies spricht dafür, daß hier zumindest bei Anwendung des fokussierten Wandlers durch die gewählte Methodik in Versuchsordnung und Signalanalysemethoden eine Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse gewährleistet wurde.

In den Regionen deutlicherer Gruppenunterschiede wurde die Verteilung der Einzelprobenwerte untersucht, wobei sich hier für die Region von 1,9 bis 2,2 MHz ein breiter Überlappungsbereich herausstellte. Es ist somit nicht zu vermuten, daß im entsprechenden Größenbereich von 0,34 bis 0,4 mm regelmäßig angeordnete rückstreuende Strukturen existieren. Hier läßt sich auch bei Betrachtung der histopathologischen Verhältnisse kein zugehöriges Korrelat finden.

Innerhalb der Region von 0,5 bis 0,9 MHz konnten die Gruppenunterschiede gut herausgearbeitet und zum Teil durch statistische Methoden gesichert werden. Die Gruppe der Normallebern, die auch eine geringe Streubreite der Einzelprobenwerte aufweist, läßt sich deutlich von den anderen Diagnosegruppen abgrenzen. Schwieriger ist jedoch die Abgrenzung der Gruppen mäßig verfetteter und Fettlebern voneinander. Im Ergebnis des durchgeführten t-Testes ergibt sich hier keine statistische Signifikanz der gefundenen Gruppenunterschiede. Im Trend ist jedoch sichtbar, daß sich innerhalb der betrachteten Region mit steigendem Verfettungsgrad eine Verschiebung zu Signalanteilen höherer Frequenz abzeichnet.

Bei Umrechnung in den dieser Region entsprechenden Größenbereich, in welchem dem methodischen Ansatz zufolge regelmäßig angeordnete rückstreuende Strukturen existieren, läßt sich für diesen Trend folgende Aussagen treffen: In einem Größenbereich von 0,8 bis 1,5 mm besteht mit steigendem Verfettungsgrad eine Tendenz zur Größenzunahme in diesem Strukturbereich.

Als morphologisches Äquivalent sind hier die Leberläppchen als gewebliche Struktureinheit anzusehen, deren Größendimensionen und -veränderungen (siehe Kapitel



2.1.2 und 2.2.1) mit den vorliegenden Ergebnissen korrelieren.

Betrachtet man nun die Streuung der Einzelprobenwerte, so lassen sich Beziehungen zu den in der Literatur [5, 21, 45, 55] und den eigenen histologischen Untersuchungen beschriebenen Größenverhältnissen der Leberläppchen herstellen. Bereits beim lebergesunden Menschen besteht eine Vielfalt innerhalb der Läppchengrößen. Hinzu kommt die interindividuelle Schwankungsbreite dieser Größenverhältnisse. In den vorliegenden Ergebnissen streuen die Meßwerte der Normalgruppe im Vergleich gering, man kann vermuten, daß sich die normale Läppchengröße statistisch betrachtet doch um einen interindividuell konstanteren Mittelwert konzentriert.

Die Ursache für die breite Streuung der Einzelprobenwerte innerhalb der Gruppen "mäßig verfettete" und "Fettlebern" läßt sich ebenfalls zumindest anteilig durch die zugrundeliegenden histopathologischen Veränderungen erklären. Die Einteilung der Gruppen erfolgte entsprechend der Anzahl der verfetteten Hepatozyten. Da die Hepatozyten aber in unterschiedlichem Ausmaß (Kapitel 2.2.1) bzw. nach unterschiedlichem Verteilungsmuster verfettet sind, korreliert diese Einteilung nicht streng mit der Masse an Fetteinlagerung und begleitend dazu mit der Größenzunahme der Läppchen. Hinzu kommt, daß eine Graduierung entsprechend 10 bis 50% bzw. mehr als 50% verfetteter Hepatozyten relativ große Bereiche umfassen, welche wiederum in Grenzfällen fließende Übergänge haben. Eine feinere Strukturierung der Einteilung ist jedoch mit visuellen Methoden nur eingeschränkt möglich. Vermutlich besser geeignet, jedoch technisch wesentlich aufwendiger, wäre eine quantitative Beurteilung des Absolutfettgehaltes des untersuchten Lebergewebes durch chemische Methoden. Eine derartige Methode wurde beispielsweise von Suzuki et al. [41] bei experimentellen in vivo-Untersuchungen zum Dämpfungsverhalten von unterschiedlich verfettetem Lebergewebe am Tiermodell angewendet.

### **6.3 Diskussion der Meßergebnisse für Zirrhoselebern**

Die Darstellung der Meßergebnisse für die Diagnosegruppe "Zirrhose" erfolgte in Kapitel 5.2.3 separat, da es sich hier um eine Untersuchung von drei Einzelproben mit gleichzeitig bestehender Verfettung des Restparenchyms handelte. Es soll daher an dieser Stelle auch lediglich eine betrachtende Diskussion vorgenommen werden.

Im Kurvenverlauf zeigt sich ein deutlich geringer Signalanteil in einem Bereich, welcher kleineren Strukturen bis 1,2 mm entspricht. Im Bereich der größeren Strukturen schließt sich dann ein im Vergleich zu den anderen Gruppen deutlich höherer Signalanteil an.

Entsprechend den in Kapitel 2.2.2 beschriebenen histologischen Veränderungen läßt sich auch hier ein Bezug zu den Meßergebnissen herstellen. Bei den untersuchten Proben lag jeweils eine überwiegend kleinknotige Zirrhose vor, welche insbesondere am Beginn von Zirrhosevorgängen zu finden ist. Die Knötchengröße liegt dabei im Bereich von 1 bis 3 mm. [10]

Strukturen von über 2 mm Größe (entsprechend einem Signalanteil von  $< 0,4$  MHz ) waren mit dem hier gewählten methodischen Vorgehen nicht reproduzierbar darstellbar. Ab diesem Bereich ist jedoch schon eine bildliche Auflösbarkeit gegeben, Knötchenbildungen dieser Größenordnungen können mit heutigen bildgebenden Ultraschallsystemen visuell diagnostiziert werden.

## **Kapitel 7**

### **Zusammenfassung**

Die Ultraschalldiagnostik hat sich insbesondere durch die Entwicklung moderner, hochauflösender Abbildungsverfahren in vielen Bereichen der Medizin als wichtiges nichtinvasives Untersuchungsverfahren etabliert.

Durch die Entwicklung neuer Technologien in den vergangenen Jahren konnte der Informationsgewinn deutlich erhöht werden. Verbesserte Wandlerysteme und umfangreichere Datenverarbeitungskapazitäten ermöglichten die Einführung neuer Verfahren wie beispielsweise der 3D-Sonographie. [6, 53]

Eine Domäne der Ultraschalldiagnostik stellt die Beurteilung fokaler Veränderungen in den der Sonographie zugänglichen Weichteilorganen wie der Leber dar. Durch Erkennung solider und zystischer Veränderungen sowie Beurteilung von Organgröße und -form, Gefäßstruktur und anderen morphologischen Charakteristika lassen sich vielfältige Aussagen zu Organerkrankungen treffen.

Diffuse Gewebsveränderungen lassen sich teilweise durch die Beschaffenheit der Binnenreflexe erkennen. Hier ist im allgemeinen jedoch nur eine qualitative Aussage möglich. Weitere konventionelle sowie auch invasive Verfahren werden häufig zur Krankheitsbeurteilung notwendig.

Im Bereich der Ultraschalldiagnostik wird deshalb nach weiteren Verfahren gesucht, die zur Gewebecharakterisierung genutzt werden können.

Es hat sich gezeigt, daß die hochfrequenten Ultraschallsignale nach Durchlaufen des zu untersuchenden Gewebes über einen hohen spezifischen Informationsgehalt verfügen. Unterzieht man die HF-Signale einer Frequenzanalyse, kann eine Vielzahl dieser Informationen in unterschiedlicher Weise nutzbar gemacht werden, beispielsweise durch die Bestimmung gewebespezifischer Dämpfungseigenschaften.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob mit Methoden der Signalanalyse krankheitsbedingte organspezifische Strukturmerkmale erfaßbar sind, die durch

Größenveränderungen an regelmäßig angeordneten, rückstreuenden Gewebsbestandteilen hervorgerufen werden, welche unterhalb des Auflösungsvermögens bildgebender Ultraschallsysteme liegen.

Dazu wurden postmortal in-vitro ultraschallspektroskopische Messungen an 37 menschlichen Leberproben vorgenommen. Diese waren zum Teil durch Verfettung beziehungsweise Zirrhose in typischer Weise verändert. Ein Teil der Proben zeigte keinen pathologischen Befund.

Zur Beurteilung der Gewebsveränderungen wurden histologische Präparate angefertigt. Die Aufnahme der Meßsignale erfolgte jeweils mit einem unfokussierten und einem fokussierten Ultraschall-Wandler, beide Wandlertypen wurden hinsichtlich der Aussagefähigkeit der Meßergebnisse verglichen.

Die HF-Signale wurden auf Veränderungen in der Signalstruktur untersucht, welche durch Überlagerungserscheinungen an kleinen, rückstreuenden Strukturen innerhalb des Lebergewebes entstehen. Es fanden sich charakteristische Signaleigenschaften, die auf Strukturveränderungen im Größenbereich der Leberläppchen schließen lassen.

Diese Veränderungen wurden in Abhängigkeit vom histologischen Befund vergleichend ausgewertet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß die durch Krankheitsprozesse wie Leberverfettung oder Zirrhose verursachten strukturellen Gewebsveränderungen den gemessenen Änderungen im Aufbau der rückgestreuten HF-Ultraschallsignale entsprechen. Diese Signalveränderungen unterliegen einer gewissen Variabilität. Mit der gewählten Methode der Signalbearbeitung kann der prinzipielle Zusammenhang von Signal- und histologischen Veränderungen am Beispiel der Leberverfettung gezeigt werden. Eine statistisch signifikante quantitative Beurteilung des Krankheitsprozesses gelingt dabei jedoch nicht.

Möglicherweise lassen sich solche quantitativen Aussagen durch Änderungen im methodischen Ansatz erzielen, beispielsweise durch Korrelation mit dem Absolutfettgehalt der Proben. Weiterhin klinisch bedeutsam wäre es, definierte Aussagen zu Vorhandensein und Ausmaß einer Leberzirrhose treffen zu können, da insbesondere die Differenzierung zwischen isolierter Leberverfettung und möglicherweise auch

gleichzeitig bestehender beginnender Leberzirrhose eine große Schwierigkeit für den sonographischen Untersucher darstellt. Wenn auf diesen Gebieten eine quantitative Beurteilung gelänge, würde eine in-vivo-Anwendung des Verfahrens sinnvoll und hilfreich erscheinen. In Kopplung mit bildgebenden Ultraschallverfahren könnte man einen großen Nutzen insbesondere für Diagnostik und Verlaufsbeurteilung diffuser Leberparenchymerkrankungen erwarten.

## Literaturverzeichnis

- [01] Badawi, A.M.; Derbala, A.S.; Youssef, A.M.: Fuzzy logic algorithm for quantitative tissue characterization of diffuse liver diseases from ultrasound images - Int. J. Med. Inf. 1999, 55 (2): 135 - 147
  
- [02] Bendat, J.S.: The Hilbert Transform - Naerum: Brüel & Kjaer, 1985
  
- [03] Bleck, J.S.; Gebel, M.; Hebel, R. et al.: Tissue characterization using intelligent adaptive filter in the diagnosis of diffuse and focal liver disease - Ultrasound in Med. & Biol. 1994, 20 (6): 521 - 528
  
- [04] Boote, E.J.; Zagzebski, J.A.; Madsen, E.L.: Backscatter coefficient imaging using a clinical scanner - Med. Phys. 1992, 19 (5): 1145 - 1152
  
- [05] Bucher, O.; Wartenberg, H.: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen - 12., vollst. überarb. Aufl. - Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Huber, 1997
  
- [06] Christ, A.; Cobet, U.; Jenderka, K.-V.; Klemenz, A.: Ultraschall in der Medizin - Institut für medizinische Physik und Biophysik, Univ. Halle - Halle, 1998
  
- [07] Classen, M.; Siewert, R.: Gastroenterologische Diagnostik - Stuttgart; New York: Schattauer, 1993
  
- [08] Coolen, J.; Engelbrecht, M.R.; Thijssen, J.M.: Quantitative analysis of ultrasonic B-mode images - Ultrason. Imaging 1999, 21 (3): 157 - 172

- [09] Duerinckx, A.; Rosenberg, K.; Hoefs, J.; Aufrichtig, D.; Cole-Beuglet, C.; Kanel, G.; Lottenberg, St.; Ferrari, L.A.: In vivo acoustic attenuation in liver - Ultrasound in Med. & Biol. 1988, Vol. 14, No. 5: 405-413
- [10] Eder, M.; Gedigk, P.: Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie - 33., neubearb. Aufl. - Berlin; Heidelberg: Springer, 1990
- [11] Fahrmeir, L.; Künstler, R.; Pigeot, I.; Tutz, G.: Statistik: Der Weg zur Datenanalyse - 2., verb. Aufl. - Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 1999
- [12] Gärtner, T.; Zacharias, M.; Jenderka, K.-V.; Heynemann, H.; Cobet, U.: Geräteunabhängige Ultraschall-Gewebecharakterisierung von Hoden und Prostata - Radiologe 1998, Nr.38: 424-433
- [13] Gerok, W.; Huber, C.; Meinertz, T.; Zeidler, H.: Die Innere Medizin - 10., völlig neu bearb. und erw. Aufl. - Stuttgart; New York: Schattauer, 2000
- [14] Geyer, G.: Histologie und mikroskopische Anatomie - 16., durchgesehene Aufl. - Leipzig: VEB Georg Thieme Leipzig, 1982
- [15] Gladisch, R.: Praxis der abdominalen Ultraschalldiagnostik - 2., überarb. und erg. Aufl. - Stuttgart; New York: Schattauer, 1992
- [16] Greiling, H.; Gressner, A. M.: Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie - 3., neubearb. Aufl. - Stuttgart; New York: Schattauer, 1995
- [17] Grundmann, E.: Spezielle Pathologie - 7., neu bearb. Auflage - München; Wien; Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1986

- [18] Herold, G.; Beckers, H.; Braun, V. und Mitarbeiter: Innere Medizin.  
Hrsg.: Herold, G. - Köln, 1993
- [19] Jacobs, E.M.; Thijssen, J.M.: A simulation study of echographic imaging of diffuse and structurally scattering media - *Ultrason. Imaging* 1991, 13 (4): 316-333
- [20] Jenderka, K.V.; Millner, R.; Richter, K.P.; Leitgeb, N.; Wach, P.:  
Ultraschallrückstreuung und Gewebecharakterisierung - *Biomed-Tech-Berl.* 1990,  
35 (3): 282-283
- [21] Junqueira, L.C.; Carneiro, J.: *Histologie - Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen - 4., korrig. und akt. Aufl.* - Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1996
- [22] Kimitsuki, H.; Parsons, R.E.; Sigel, B.; Feleppa, E.J. et al.: Effect of perfusion and blood content on ultrasonic backscattering of liver tissue - *Ultrasound in Med. & Biol.* 1993, Vol. 19, No.1: 39-43
- [23] Knipp, B.S.; Zagzebski, J.A.; Wilson, T.A.; Dong, F.; Madsen, E.L.: Attenuation and Backscatter Estimation Using Video Signal Analysis Applied to B-Mode Images. *Ultrasonic Imaging* 19. 221 - 233, 1997
- [24] Kuttruff, H.: *Physik und Technik des Ultraschalls* - Stuttgart: Hirzel, 1988
- [25] Lang, M; Ermert, H.; Heuser, L.: In vivo study of online liver tissue classification based on envelope power spectrum analysis - *Ultrasonic Imaging* 1994, No. 16: 77-86



- [26] Lin, T.; Ophir, J.; Potter, G.: Correlation of ultrasonic attenuation with pathologic fat and fibrosis in liver disease. *Ultrasound in Med. & Biol.* Vol. 14, No. 8, pp. 729-734, 1988
- [27] Lizzi, F.L.; Feleppa, E.J.; Astor, M.; Kalisz, A.: Statistics of ultrasonic spectral parameters for prostate and liver examinations - *IEEE Transactions On Ultrasonics, Ferroelectrics, And Frequency Control* 1997, Vol. 44: 935-942
- [28] Lu, Z.F.; Zagzebski, J.A.; O'Brien, R.T.; Steinberg, H.: Ultrasound attenuation and backscatter in the liver during prednisone administration - *Ultrasound in Med. & Biol.* 1997, Vol. 23, No. 1: 1-8
- [29] Lüning, M.; Liess, G.: *Bildgebende Diagnostik abdomineller Erkrankungen* - Leipzig: Georg-Thieme-Verlag, 1986
- [30] Martini, G. A.: *Erkrankungen der Leber und der Gallenwege.* In: Gross, R.; Schölmerich, P.: *Lehrbuch der Inneren Medizin* - 6., völlig neu bearb. Aufl. - Stuttgart; New York: Schattauer, 1982
- [31] Maurer, H.J.; Zieler, E.: *Physik der bildgebenden Verfahren in der Medizin* - Berlin; Heidelberg; New York; Tokio: Springer-Verlag, 1984
- [32] Oosterveld, B.J.; Thijssen, J.M.; Hartman, P.C.; Rosenbusch, G.J.E.: Detection of diffuse liver disease by quantitative echography - *Ultrasound in Med. & Biol.* 1993, Vol. 19, No.1: 21-25
- [33] Rohen, J. W.; Lütjen-Drecoll, E.: *Funktionelle Histologie* - 4. Aufl. - Stuttgart; New York: Schattauer, 2000

- [34] Sachs, L.: Angewandte Statistik - 8., völlig neu bearbeitete und erw. Aufl. - Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 1997
- [35] Schettler, G.: Innere Medizin: verstehen, lernen, anwenden - 9., komplett überarb. und neu gestaltete Aufl. - Stuttgart: Thieme, 1998
- [36] Schölmerich, J.; Bischoff, St.C.; Manns, M.P.: Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie - 2., neu bearb. und erw. Aufl. - Stuttgart; New York: Thieme, 1997
- [37] Schuhmacher, G.-H.: Embryonale Entwicklung des Menschen - 9., unveränd. Aufl. - Berlin: Verl. Volk u. Gesundheit, 1987
- [38] Stetson, P.; Sommer, G.: Ultrasonic characterization of tissues via backscatter frequency dependence - *Ultrasound in Med. & Biol.* 1997, Vol. 23, No. 7: 989-996
- [39] Stevens, A.; Lowe, J.: Histologie des Menschen. Übers. und bearb. von K. Tiedemann - 2.Aufl. - London; Glasgow; Weinheim; New York; Melbourne; Madras: Chapman und Hall, 1997
- [40] Suzuki, K; Hayashi, N., Sasaki, Y.; Tanaka, Y.; Kono, M.; Imai, Y.; Fusamoto, H.; Kamada, T.: Cepstral analysis of ultrasound in chronic liver disease - *Front-Med-Biol-Eng.* 1991; 3(4): 269-81
- [41] Suzuki, K; Hayashi, N., Sasaki, Y.; Tanaka, Y.; Kono, M.; Imai, Y.; Fusamoto, H.; Kamada, T.: Dependence of ultrasonic attenuation of liver on pathologic fat and fibrosis - *Ultrasound in Med. & Biol.* 1992, Vol. 18, No. 8: 657-666

- [42] Suzuki, K; Hayashi, N., Sasaki, Y.; Kono, M.; Kasahara, A.; Imai, Y.; Fusamoto, H.; Kamada, T.: Evaluation of structural change in diffuse liver disease with frequency domain analysis of ultrasound - *Hepatology* 1993, 17 (6): 1041 - 1046
- [43] Taute, B.-M.: Ultraschallspektroskopische Gewebecharakterisierung von normalem und Tumorgewebe der menschlichen Leber in vitro durch Messung von Dämpfungs- und Streuparametern aus rückgestreuten Ultraschallsignalen. Dissertation (A) - Institut für Med. Physik und Biophysik der MLU Halle, 1989
- [44] Thews, G.; Mutschler, E.; Vaupel, P.: Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen - 5., völlig neu bearb. und erw. Aufl. - Stuttgart; Wiss. Verl.-Ges., 1999
- [45] Thomas, C.; Adler, C. P.; Böhm, N.: Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur allgemeinen und speziellen Pathologie - 12., völlig neu bearb. Aufl. - Stuttgart; New York: Schattauer, 1998
- [46] Trautwein, A.; Kreibig, U.; Oberhausen, E., Hüttermann, J.: Physik für Mediziner, Biologen, Pharmazeuten - 5., neu bearb. Aufl. - Berlin; New York: de Gruyter, 1999
- [47] Triller, J.; Fuchs, W. A.: Abdominale Sonographie. Indikation, Information, Integration - Stuttgart; New York: Thieme, 1980
- [48] Varghese, T.; Donohue, K.D.: Mean-scatterer spacing estimates with spectral correlation - *J. Acoust. Soc. Am.* 1994, 96 (6): 3504 - 3515
- [49] Wagner, H. H.: Leitfaden der US-Diagnostik - Weinheim: VCH, 1986

- [50] Wehinger, H.: Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. In: Betke, K.; Künzer, W.; Schaub, J.: Lehrbuch der Kinderheilkunde - 6., neubearb. u. erw. Aufl. - Stuttgart; New York: Thieme, 1991
- [51] Weill, F. S.: Ultraschalldiagnostik in der Gastroenterologie - 2., überarb. Aufl. - Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1987
- [52] Welsch, U.: Histologie: Farbatlas der Zytologie, Histologie und Mikroskopischen Anatomie des Menschen / Sobotta - 5., neubearb. Aufl. - München; Wien; Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1997
- [53] Whittingham, T.A.: New and future developments in ultrasonic imaging - The British Journal of Radiology 1997, No. 70: 119-132
- [54] Zoller, W. G.; Gresser, U.; Zöllner, N.: Einführung in die Ultraschalldiagnostik - 2., neubearb. Aufl. - Basel; Freiburg (Breisgau): Karger, 1994
- [56] Zollinger, Hans Ulrich : Pathologische Anatomie - 4., völlig überarb. u. stark erw. Aufl. - Stuttgart: Thieme, 1976

## Anhang I

### **Übersicht der Leberpräparate (Sektionsnummern)**

#### Normale Lebern:

026/94	074/94
029/94	413/94
034/94	425/94
039/94	156/95
069/94	163/95

#### Mäßig verfettete Lebern:

040/91	135/92	209/93
054/91	140/92	260/93
066/91	288/92	001/94
073/91	291/92	025/94
639/91	198/93	124/95

#### Stark verfettete Lebern:

189/91	263/93
219/91	274/93
276/91	008/94
145/92	028/94
164/92	

#### Leberzirrhose:

265/91
254/93
003/94

## Anhang II

### **Histologische Beurteilung der Leberpräparate**

#### **1. Normallebern**

026/94

makro: unauffällig

mikro: keine Leberzellverfettung, leichte akute Stauung, angedeutete Fibrose

029/94

makro: unauffällig

mikro: wg. fehlender Akte Zuordnung zur Normallebergruppe aufgrund des makroskopischen Befundes

034/94

makro: unauffällig

mikro: keine Leberzellverfettung, keine Fibrose, leicht geschwollene Hepatozyten

039/94

makro: unauffällig

mikro: keine Leberzellverfettung, keine Fibrose, leicht geschwollene Hepatozyten, diskrete akute Blutstauung

069/94

makro: unauffällig

mikro: keine Leberzellverfettung, keine Fibrose, akute Blutstauung, leicht geschwollene Hepatozyten

074/94

makro: unauffällig

mikro: keine Leberzellverfettung, keine Fibrose, leichte akute Stauung

413/94

makro: unauffällig

mikro: leichte akute Blutstauung, geringe Portalfeldfibrose, keine Verfettung

425/94

makro: unauffällig

mikro: leichte akute Blutstauung, keine Leberzellverfettung, keine Fibrose

156/95

makro: unauffällig

mikro: leichte akute Blutstauung, mäßige lymphozytäre Infiltration der Portalfelder, keine Leberzellverfettung, keine Fibrose

163/95

makro: unauffällig

mikro: keine Leberzellverfettung, keine Fibrose, keine Stauung

## **2. Mäßig verfettete Lebern**

040/91

makro: geringe Verfettung der Leber, allgemeine Adipositas, arterielle Hypertonie

mikro: kleinherdig geringe gemischtgroßtropfige Verfettung der Hepatozyten

054/91

makro: Diabetes mellitus

mikro: zonale, großtropfige Leberverfettung, noch nicht den Grad einer Fettleber erreichend

066/91

makro: subakute Lungenthrombembolie, chron. Herdpneumonie, gener. Sklerodermie, akute Perikarditis, Kapsel­fibrose der Leber

mikro: akute Blutstauung, geringe Zentralvenensklerose, keine Siderose, geringe portale Fibrose mit schütterer lymphozytärer Infiltration, geringe großgemischttropfige herdförmige Verfettung von Hepatozyten, einzelne Duktulusproliferate

073/91

makro: mäßige Leberverfettung, rezid. Lungenthrombembolie, Cor pulmonale, arter. Hypertonie

mikro: disseminierte, überwiegend großtropfige Verfettung von Hepatozyten, schütterer lymphozytäre Infiltration der Portalfelder

639/91

makro: disseminierte herdförmige Verfettung der Leber

mikro: viele kleinherdige Blutzellen im Sinus, einzelne Granulozyten, geringe Verteilungsleukozytose, kleintropfige Leberverfettung

135/92

makro: cor pulmonale chronicum, akute Blutstauung der Leber, morphologisch kein Anhalt für eine alkoholtoxische Leberschädigung

mikro: akute Blutstauung, kleinherdige, geringgradige großtropfige Verfettung, keine Siderose, keine Fibrose, keine Mallory-Körper, kein Anhalt für eine alkoholtoxische Leberschädigung



140/92

makro: geringe herdförmige Verfettung der Leber

mikro: mäßige kleinherdige mittelgroß- bis großtropfige Verfettung, passive Hyperämie, geringe Siderose der Hepatozyten, etwas stärkere der Sternzellen

288/92

makro: ---

mikro: wenige, großtropfig verfettete Hepatozyten. Nur äußerst diskret lymphozytär infiltrierte Portalfelder. Einzelne Lochkerne. Diskrete Lipofuszinose. Kein Ikterus, keine Nekrosen. Keine Fibrose. Keine Siderose.

291/92

makro: mäßig verfettete Leber

mikro: nur gering lymphozytär infiltrierte Portalfelder, geringe, zonal betonte, bis auch mäßiggradige mittelgroßtropfige hepatozelluläre Verfettung, Leberzellnekrosen sind aufgrund der Autolyse nicht abzugrenzen, keine Siderose

198/93

makro: mäßig verfettete Leber

mikro: zonale mittelgroß- bis großtropfige Verfettung, Anisozytose, Anisokaryose, mäßige portale Fibrose, leukotische Infiltrate in Portalfeldern, Siderose

209/93

makro: Lipomatosis cordis et pancreatis

mikro: Nur geringe Portalfeldfibrose. Starke Sternzellsiderose. Deutliche Lipofuszinose. Vereinzelt mittelgroßtropfig verfettete Hepatozyten.

260/93

makro: geringe, kleinherdige Verfettung

mikro: geringe, kleinherdige, gemischtgroßtropfige Verfettung, geringe portale Fibrose, mäßige lymphozytäre Infiltration mehrerer Portalfelder, chronische Perihepatitis mit disseminierter herdförmiger lymphozytärer Infiltration und Ödem der Kapsel, herdförmige Serometastasen eines mäßig differenzierten, schleimbildenden, kubo- bis zylindrozellulären Adenokarzinoms

001/94

makro: Alkoholtoxische Leberschädigung: Verfettung der Leber mit Hepatomegalie (Gewicht 2400g). Angedeutete Konsistenzminderung und Abrundung des Lebervorderrandes.

mikro: Unter 50% liegende, überwiegend großtropfige hepatozell. Verfettung. Vereinzelte Mallory-Körperchen. Einzelzell- und kleinere Gruppennekrosen in den Läppchenzentren. Ikterus mit körnigem Gallepigment in zentrolobulären Hepatozyten und einzelnen Gallezylindern. Mitunter eine schütterte granulozytäre Infiltration der Portalfelder. Wenige portozentrale Bindegewebssepten mit Abschnürung vereinzelter Pseudolobuli. Wenige Abschnitte mit einer perihepatozellulären Fibrose im Sinne der sogenannten Maschendrahtfibrose. Keine Siderose.

025/94

makro: ---

mikro: leicht geschwollene Hepatozyten mit diskreter, mittel- bis großtropfiger Verfettung, Autolyse

124/95

makro: ---

mikro: geringe diffuse kleintropfige Leberzellverfettung (>10%), leichte akute Blutstauung, keine Fibrose

### 3. Fettlebern

189/91

makro: Leberverfettung, geringer Ikterus der Leber

mikro: ausgeprägte gemischtgroßtropfige Leberzellverfettung, mäßiger Ikterus

219/91

makro: massive Verfettung der Leber mit Hepatomegalie (Fettleber), geringer Ikterus der Leber, Diabetes mellitus

mikro: massive, grobherdige, konfluierende, überwiegend großtropfige Verfettung mit Einbeziehung von mehr als 50% der Hepatozyten (Fettleber), vereinzelte kleinherdige, granulozytär infiltrierte Parenchymnekrosen, geringe portale Fibrose, schütterere lymphozytäre Infiltration von Portalfeldern

276/91

makro: massive Verfettung der Leber mit gelber Farbe und teigiger Konsistenz des Organs (Fettleber)

mikro: 90%ige gemischtgroßtropfige hepatozelluläre Verfettung, schütterere bis mäßige lymphozytäre Infiltration von Portalfeldern, akute Blutstauung, keine Siderose  
Diagn.: Fettleber

145/92

makro: entgleister Diabetes mellitus, hämorrhagischer Schock, starke Lipomatose des Pankreas; deutliche Leberverfettung

mikro: zentroazinäre akute Leberzellnekrosen als morphologisches Schockäquivalent, Lochkerne, Ektasie der Sinusoide, Ödem mit Entfaltung der Disséschen Räume

164/92

makro: Diabetes mellitus mit Zn. behandeltem diabetischem Koma, Fettleber

mikro: Fettleber mit gemischtgroßtr., diffuser Verfettung der Hepatozyten, akute passive Hyperämie, schütterere lymphozytäre Infiltration der Portalfelder, vereinz. Lochkerne

263/93

makro: Diabetes mellitus, Fettleber mit gelblicher Farbe und teigiger Konsistenz des Organs, Hepatomegalie

mikro: Fettleber mit überwiegend großtropfiger, kleinherdig gemischtgroßtropfiger Verfettung mit kleinen Parenchymresten, mäßige portale Fibrose, geringe kleinherdige perizelluläre Fibrose, geringe Siderose der Hepatozyten und Sternzellen

274/93

makro: Verfettung der Leber

mikro: subakute Blutstauung, beginnender Leberzelluntergang zentrolobulär, bis mittelgroßtropfige Verfettung betont peripher in den Läppchen, reichlich sogenannte Lochkerne

008/94

makro: akute Blutstauung der gering vergrößerten und deutlich verfetteten Leber mit abgerundetem Lebervorderrand

mikro: peripher betonte bis mittelgroßtropfige Verfettung, keine Tumordinfiltration, passive Hyperämie, schütterere periportale lymphozytäre Infiltration, Erweiterung der Zentralvenen und angrenzenden Sinusoide

028/94

makro: Fettleber

mikro: Zeichen einer toxischen Leberschädigung mit hochgradiger überwiegend

großtropfiger Leberzellverfettung, deutlicher Fibrose, entzündlicher überwiegend granulozytärer Infiltration im Bereich der Leberzellplatten, ganz vereinzelt Mallory-Körperchen

#### 4. Leberzirrhose

265/91

makro: kleinknotige Leberzirrhose mit Atrophie der Leber, kirschgroßes lobuläres, grünlich-gelb pigmentiertes Adenom im rechten Leberlappen, Entwicklung eines multizentrischen Leberkarzinoms, zahlreiche bis kleinapfelgroße, derbe, weiße bis graugelbliche Tumorknoten in der Leber

mikro: kleinknotiger zirrhotischer Umbau durch meist schmale Bindegewebssepten mit wechselnd vielen Duktulusproliferaten, herdförmiger bis diffuser lymphozytärer Infiltration und herdförmigen Durchbrüchen der Grenzlamelle, grobherdige Parenchymnekrosen, ungleichmäßiger pseudolobulärer Umbau, auffallende Zellarmut des Bindegewebes und zahlreiche Lochkerne, abschnittsweise starke mittelgroß- bis großtropfige hepatozelluläre Verfettung, geringe hepatozelluläre und stärkere mesenchymale Siderose

254/93

makro: Alkoholabusus, regelmäßige kleinknotige Leberzirrhose mit herdförmiger Verfettung und groben Entparenchymisierungen, histologisch keine Aktivität der Zirrhose, geringer Ikterus der Leber

mikro: Leberzirrhose mit breiten fibrösen Septen und Ausbildung von Pseudolobuli, Zentralvenensklerose, mäßig starke Maschendrahtfibrose, Duktulusproliferate, geringe lymphozytäre Infiltration der Portalfelder bei Erhalt der Grenzlamellen, diffuse mittel- bis großtropfige Verfettung, keine Siderose

003/94

makro: Alkoholtoxische Leberzirrhose, vergrößerte, verfettete und gering ikterische Leber mit zirrhotischem Umbau und einigen herdförmig betonten intralobulären Fibrosen

mikro: Passive Hyperämie, kleinherdige Blutungen ins Parenchym überwiegend subkapsulär, chronische, mäßig progrediente Leberzirrhose mit pseudolobulärem Umbau, geringe bis mäßige lymphozytäre Infiltration der großen Narbenfelder, starke Duktulusproliferation, teilweise unscharfe Parenchym-Bindegewebe-Grenze; fleckförmige diskrete perizelluläre Fibrose, vereinzelt Gallezylinder, Verfettung von mehr als der Hälfte des Restparenchyms, herdförmige akute nicht immer von Autolyse abgrenzbare Parenchymnekrosen, keine sicheren Einzelzellnekrosen

## **Thesen der Dissertation**

1. Die Ultraschalldiagnostik hat sich als fast nebenwirkungsfreie nichtinvasive Methode in vielen klinischen Fachdisziplinen der Medizin als wichtiges Untersuchungsverfahren etabliert. Hauptschwerpunkt ist dabei die Diagnostik morphologischer Veränderungen in den der Untersuchung zugänglichen Weichteilgeweben.
2. Bei der Beurteilung fokaler und diffuser Leberparenchymerkrankungen hat die Sonographie als vorrangig angewendetes nichtinvasives Verfahren eine besondere Bedeutung. Während fokale Leberveränderungen mit modernen B-Bild-Geräten relativ gut beurteilt werden können, sind diffuse Veränderungen wie beispielsweise Leberverfettung, Leberfibrose oder beginnende Leberzirrhose schwerer zu diagnostizieren und können, soweit dies überhaupt möglich ist, zumeist lediglich durch qualitative Aussagen beschrieben werden.
3. Auf der Suche nach geeigneten sonographischen Methoden, mit deren Hilfe quantitative Aussagen zur Beurteilung von Krankheitsprozessen zu treffen sind, beschäftigte man sich in den vergangenen Jahren zunehmend mit dem Verfahren der Ultraschallspektroskopie.
4. Hierbei wird der spezifische Informationsgehalt, über den die am Ultraschallwandler eingehenden hochfrequenten Echoimpulse nach Durchlaufen des zu untersuchenden Gewebes verfügen, durch eine Spektralanalyse für eine weitere Auswertung nutzbar gemacht.
5. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob mit Methoden der Signalanalyse Größenveränderungen im feinstrukturellen Aufbau von Organgeweben beurteilt werden können, welche unterhalb des Auflösungsvermögens bildgebender Ultraschallsysteme und damit im Größenbereich von weniger als 2 mm liegen.

6. Zu diesem Zweck wurden in-vitro-Untersuchungen an 37 Sektionspräparaten von menschlichen Lebern vorgenommen. Diese waren in unterschiedlichem Maße durch Verfettung bzw. Zirrhose verändert. Ein Teil der Lebern zeigte keinen pathologischen Befund.
7. Mit Hilfe eines Ultraschall-A-Bildgerätes wurden Signalsequenzen aufgenommen und anschließend einer Strukturanalyse unterzogen. Zur morphologischen Klassifizierung der Gewebsveränderungen wurden entsprechende histologische Präparate der Leberproben angefertigt.
8. Im Ergebnis der Untersuchungen wurden charakteristische Veränderungen in der Signalstruktur der rückgestreuten hochfrequenten Echosignale gefunden, die auf Strukturveränderungen im Größenbereich der Leberläppchen schließen lassen. In Abhängigkeit vom histologischen Befund wurden diese Veränderungen vergleichend ausgewertet.
9. Mit der gewählten Methode der Signalbearbeitung konnte am Beispiel der Leberverfettung ein prinzipieller Zusammenhang zwischen Signalstruktureigenschaften rückgestreuter Hochfrequenz-Echosignale und organgeweblichen Strukturveränderungen im histologischen Bereich gezeigt werden.
10. Eine statistisch signifikante Abgrenzung der einzelnen Verfettungsgrade als Voraussetzung für eine quantitative Beurteilbarkeit gelang dabei mit der angewandten Methodik nicht.



## Lebenslauf

Name: U t z i g , Norbert

Geburtsdatum: 4. Juli 1967

Geburtsort: Zeitz

Familienstand: verheiratet / 2 Kinder

Anschrift: Röderberg 14; 06114 Halle

Schulbildung: 1974 - 1984 10-klass. Oberschule in Halle  
1984 - 1986 Erweiterte Oberschule in Halle

Schulabschluß: 1986 Allgemeine Hochschulreife

Vorprakt. Jahr: 1986/88 Medizinische Klinik des Bezirks-  
krankenhauses Halle-Dörlau

Wehrdienst: November 1986 - April 1988

Studium: 1988 - 1995 Hauptfach: Medizin  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

AiP: 05/95 St. Barbara-Krankenhaus Halle  
06/95 - 10/96 MLU Halle, Klinik und Poliklinik für  
Kinderheilkunde

Assistenzzeit: 11/96 - 05/00 MLU Halle, Klinik und Poliklinik für  
Kinderheilkunde  
seit 06/00 Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald,  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde

Halle, 8. Januar 2001

## **Eidesstattliche Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, die hier vorliegende Dissertation selbst verfaßt und nur die von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen benutzt zu haben.

Norbert Utzig

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, daß die vorliegende Dissertation der erste Versuch zur Erlangung des Grades Dr. med. ist.

Norbert Utzig

## **Danksagung**

Hiermit danke ich Herrn Prof. Dr. U. Cobet† für die Überlassung des Themas sowie Herrn Prof. Dr. J. Holtz für die Weiterführung der Arbeit nach dem unerwarteten Tod von Prof. Cobet. Mein Dank gilt insbesondere auch Herrn Dr. A. Christ für seine Hilfe bei der Erstellung der ultraschallspektroskopischen Berechnungen und seine fachliche Beratung. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. F. W. Rath und Herrn Prof. Dr. M. Kleiber für die Überlassung der Leberpräparate sowie Herrn Dr. Knolle für seine Hinweise bei der histologischen Aufarbeitung.

Norbert Utzig