Transrektalna elastografija u razlikovanju Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa

Majerović, Matea

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:616635

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Matea Majerović

Transrektalna elastografija u razlikovanju Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Matea Majerović

Transrektalna elastografija u razlikovanju Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Nadan Rustemović

ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru, prof.dr.sc. Nadanu Rustemoviću na profesionalnoj podršci i stručnom vodstvu u izradi rada. Također, zahvaljujem prof.dr.sc. Miloradu Opačiću na nesebičnoj pomoći i brojnim korisnim savjetima tijekom moje cjelokupne edukacije u ultrazvučnoj dijagnostici.

Ovo istraživanje ne bi bilo moguće bez podrške i pomoći medicinskih sestara i tehničara Zavoda za hepatologiju i gastroenterologiju, a posebice bi se željela zahvaliti Jadranki Brljak, Tanji Japarić i Jadranki Klarić na motivirajućem entuzijazmu tijekom našeg zajedničkog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA 1
   1.1 Upalne bolesti crijeva – Crohnova bolest i ulcerozni kolitis 1
      1.1.2. Dijagnostičke metode u upalnim bolestima crijeva 4
         1.1.2.1. Uloga transabdominalnog ultrazvuka u dijagnostici upalnih bolesti crijeva 5
         1.1.2.2. Uloga transrektalnog ultrazvuka u dijagnostici upalnih bolesti crijeva 6
   1.2 Elastografija 8
      1.2.1. Osnovni principi elastografije 10
      1.2.2. Komercijalne elastografske metode 15
         1.2.2.1 Metode temeljene na kvazi-statičkom opterećenju – Strain elastografija i Strain Rate Imaging 15
         1.2.2.2. Metode temeljene na dinamičkom opterećenju – ARFI Imaging i metode koje mjere brzinu propagacije posmičnih valova 17
      1.2.3. Sigurnost elastografije 19
      1.2.4. Primjena elastografije u kliničkoj praksi 20
         1.2.4.1. Primjena *strain* elastografije u dijagnostici upalnih bolesti crijeva 21
         1.2.4.2. Primjena drugih elastografskih metoda u dijagnostici upalnih bolesti crijeva 27
   1.3. Svrha rada 28
2. HIPOTEZA 30
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 31
4. ISPITANICI I METODE 32
   4.1. Ispitanici 32
   4.2. Metode 33
      4.2.1. Hitachi Real-Time Tissue elastografija 35
   4.3. Statističke metode 36
5. REZULTATI 37
6. RASPRAVA 51
   6.1. Ograničenja istraživanja 60
7. ZAKLJUČAK 61
   7.1. Prijedlozi za buduća istraživanja 61
8. KRATKI SADRŽAJ 62
9. SUMMARY 63
10. LITERATURA 64
11. KRATKA BIOGRAFIJA 73

POPIS KRATICA

A	relativni *strain* u ROI1
ARF	engl. *Acoustic Radiation Force*
ARFI	engl. *Acoustic Radiation Force Impulse*
B	relativni *strain* u ROI2
BMI	indeks tjelesne težine, engl. *body mass index*
c	brzina, lat. *celeritas*
C	cirkumferencija
CB	Crohnova bolest
CT	kompjuterizirana tomografija, engl. *computed tomography*
d	debljina stijenke rektuma
E	Youngov modul elastičnosti
EFSUMB	The European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
E-dyn	engl. *Elasticity dynamic range*
FR	engl. *Frame Reject*
G	modul smičnosti
HM	Histogram Mjerenja
HR	Histogram omjer, engl. *Histogram Ratio*
IBD-U	neklasificirana upalna bolest crijeva. engl. *inflammatory bowel disease unclassified*
IPAA	engl. *ileal pouch-anal anastomosis*
K	volumni modul
MR	magnetska rezonancija
NR	engl. *Noise Reject*
Pa	Pascal
pSWE	engl. *point shear wave elastography*
ROI	regija interesa, engl. *region of interest*
RTE	elastografija u stvarnom vremenu, engl. *Real-Time Tissue Elastography*
SE	*strain* elastografija, engl. *strain elastography*
SES-CD	engl. *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*
SR	engl. *Strain Ratio*
SRI	engl. *Strain Rate Imaging*
TRUS	transrektalni ultrazvuk, engl. *transrectal ultrasound*
TNBS	trinitrobenzensulfonska kiselina
UBC	upalne bolesti crijeva
UK	ulcerozni kolitis

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. UPALNE BOLESTI CRIJEVA – CROHNOVA BOLEST I ULCEROZNI KOLITIS

Pod pojmom upalne bolesti crijeva (UBC) podrazumijevamo Crohnovu bolest (CB) i ulcerozni kolitis (UK). Te dvije bolesti imaju mnoge preklapajuće značajke ali svaka ima i svoja distinktivna makroskopska i mikroskopska obilježja koja ne moraju uvijek biti evidentno izražena.[1,2] Upravo zbog toga, posebice u ranim fazama bolesti, ponekada ne možemo postaviti definitivnu dijagnozu već bolest svrstavamo u kategoriju neklasificirana UBC (engl. *inflammatory bowel disease unclassified*, IBD-U).[3] IBD-U se općenito smatra privremenom dijagnozom s obzirom na to da se u većine bolesnika s vremenom, iako katkad i nakon više godina, specifične karakteristike ipak očituju ili se pak dijagnoza u potpunosti opovrgne.[4,5]

Crohnova bolest heterogen je entitet s nizom različitih prezentacija. Bolest može zahvatiti bilo koji segment probavne cijevi, od usta do anusa, pri čemu su lezije obično intermitentne (engl. *skip lesions*). Upala je transmuralna, moguće je zahvaćanje okolnog masnog tkiva, razvoj stenoza, interintestinalnih i perianalnih fistula i apscesa. Fenotip bolesti klasificiramo ovisno o lokalizaciji i ponašanju (Tablica 1). Lokalizacija bolesti je uglavnom stabilna dok se ponašanje mijenja tijekom vremena te bolesnici mogu progredirati od inicijalno ne-strikturirajućeg, ne-penetrirajućeg fenotipa sve do teške penetrirajuće bolesti s perianalnim komplikacijama.[1,6]

Tablica 1. Klasifikacija Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa

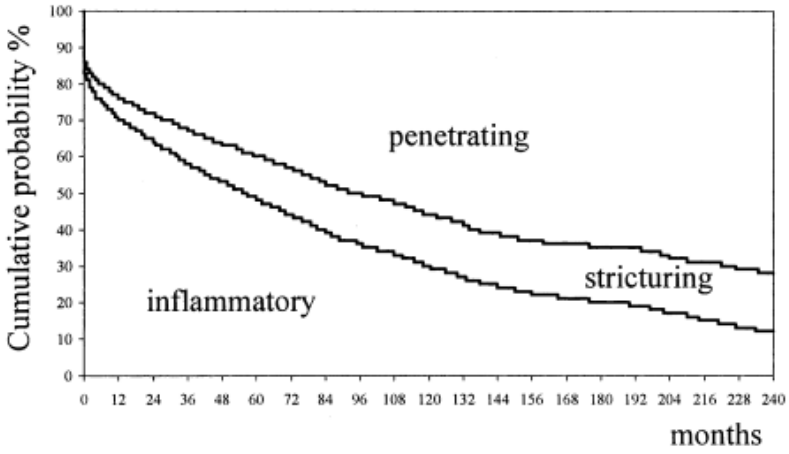
Crohnova bolest*				**Ulcerozni kolitis****	
Lokalizacija bolesti		**Ponašanje bolesti**			
L1	Terminalni ileum	**B1**	Ne –strikturirajuće, ne-penetrirajuće	**E1**	Proktitis (zahvaćanje rektuma)
L2	Ileokolon	**B2**	Strikturirajuće	**E2**	Lijevostrani kolitis (zahvaćanje kolona do lienalne fleksure)
L3	Kolon	**B3**	Penetrirajuće	**E3**	Pankolitis (zahvaćanje kolona proksimalno od lienalne fleksure)

*Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti – ukoliko se bolest prezentira perianalnim fistulama i apscesima dodaje se "p", u slučaju zahvaćanja segmenata proksimalno do terminalnog ileuma dodaje je "L4"[1]
**Klasifikacija ulceroznog kolitisa ovisno o ekstenziji bolesti[2]

Ulcerozni kolitis karakteriziran je kontinuiranom upalom debelog crijeva koja se širi od rektuma prema proksimalno. Ovisno o ekstenziji dijelimo ga na proktitis, ljevostrani kolitis i pankolitis (Tablica 1). No moguće su i atipične prezentacije uključujući *rectal sparing*, *caecal patch* (kod ljevostranog kolitisa), skip leziju crvuljka i *bach-wash ileitis* (kod pankolitisa), a koje

mogu navesti dijagnostičara u krivom smjeru.[2,7] Upala u UK zahvaća mukozu i ponekada površinske dijelove submukoze[3] iako se u teškom fulminantnom UK mogu vidjeti i transmuralne promjene.[7,8]

Patogeneza fibrogeneze u UBC nije u potpunosti razjašnjena. Fibrozu možemo okarakterizirati pretjeranima nakupljanjem kolagenom bogatog ekstracelularnog matriksa što dovodi do zadebljanja stijenke crijeva i oštećenja funkcije organa.[9] Ranije se smatralo kako je transmuralno odlaganje kolagena dugotrajan, ireverzibilan proces ekskluzivan za Crohnovu bolest. Međutim, danas znamo da, iako su klinički evidentne stenoze znatno češće u CB, svi UK bolesnici razviju određeni stupanj fibroze mukoze i submukoze, neovisno o stadiju bolesti.[6] Otponac za fibrogenezu je upala, no smatra se da jednom kada započne, napreduje neovisno o inflamaciji.[10] To reflektira činjenica da se s modernim terapijama, koje vrlo dobro kontroliraju upalu, prevalencija B2 i B3 ponašanja CB nije značajno promijenila.[6] Na žalost, još uvijek nemamo adekvatne neinvazivne metode za procjenu subkliničke fibroze,[11] trenutno je zlatni standard magnetska rezonancija (MR) a mnogo se očekuje od elastografskih tehnika. Brzina progresije fibrogeneze je individualna, u dijela bolesnika razvoj klinički značajne fibroze moguće je već i u ranim stadijima bolesti (Slika 1), a studije su pokazale kako je u CB ovisna o lokalizaciji. Naime, vjerojatnost razvoja stenoze, uz bržu progresiju, veća je u slučaju zahvaćanja tankog crijeva u odnosu na koloničku lokalizaciju.[6] U odnosu na CB, malo je studija koje su se posvetile fibrogenezi u UK. Smatra se kako odlaganje kolagena, koja je izraženije u distalnim u odnosu na proksimalne segmente kolona, razlog poremećaja motiliteta bolesnika u remisiji, ranije pripisivano sindromu iritabilnog crijeva.[12] Reverzibilnost fibroze relativno je nov koncept, više istražen u području hepatologije. Međutim, postoje naznake reverzibilnosti odlaganja kolagena i u stijenku crijeva što, ako se dokaže, otvara novo polje terapijskih ciljeva.[13,14]



Slika 1. Vjerojatnost razvoja strikturirajućih/penetrirajućih komplikacija u bolesnika s Crohnovom bolesti ovisno o trajanju bolesti[6]

I CB i UK kronične su bolesti relaps-remitirajućeg tijeka iako manji broj bolesnika ima kontinuiranu bolest dok neki bolesnici mogu imati samo jednu epizodu bez kasnijih relapsa.[1,2]

Postoji više razina aktivnosti bolesti, od one na mikroskopskoj razini preko endoskopske do kliničke.[1,2]

Nakon što se postavi sumnja na UBC, vrlo je važno na vrijeme postaviti definitivnu dijagnozu s obzirom na to da je dijagnostički *delay* povezan većim rizikom komplikacija u oba stanja a tijek bolesti[15.19], metode praćenja i terapijski modaliteti su različiti, kako farmakoterapija tako i metode kirurškog liječenja[1,2,20,21].

U kliničkoj praksi naknadna promjena dijagnoze nije neuobičajena. Prema rezultatima IBSEN studije iz 2006., unutar pet godina, bilo da se inicijalno radilo o CB, UK ili IBD-U, u 9% bolesnika dijagnoza je promijenjena, pri čemu je češće dijagnoza upalne bolesti crijeva opovrgnuta nego li je definiran drugi UBC oblik.[5] Slični rezultati prijavljeni su u velikoj Korejskoj studiji iz 2016. godine koja je pratila bolesnike u prosjeku 15.9 mjeseci.[22]

Budući da je ulcerozni kolitis bolest debelog crijeva, proktokolektomija se smatra terapijom izlječenja. Zlatni standard kirurškog liječenja je restorativna proktokolektomija s formiranjem ileoanalne anastomoze (engl. *ileal pouch-anal anastomosis*, IPAA). To je velik operativni zahvat koji na žalost nije uvijek uspješan, *pouch* zataji u do 15% slučajeva. Razlozi zatajenja *poucha* uključuju septične komplikacije, perzistentnu disfunkciju ili refraktorni *pouchitis,* ali i neprepoznatu Crohnovu bolest.[20] Naime, u slučaju Crohnove bolesti, kirurški pristup je drugačiji. Operativni zahvat uglavnom je indiciran zbog razvoja klinički značajne stenoze pri čemu se ide na maksimalno poštednu resekciju samo zahvaćenog segmenta, a u slučaju stenoze tankog crijeva kraće od 10 cm otvorena je i opcija strikturoplastike. U manjeg dijela bolesnika s izolirano koloničkom prezentacijom dugogodišnje CB moguće je razmotriti i formiranje IPAA iako je stopa komplikacija i zatajenja *poucha*, u odnosu na UK, značajna (do 56%).[21]

1.1.2. DIJAGNOSTIČKE METODE U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

Zlatni standard u dijagnostici upalnih bolesti crijeva ne postoji. Dijagnoza se postavlja kombinacijom kliničkih, laboratorijskih, slikovnih, endoskopskih i histoloških parametara, ovisno o tome karakteristike kojeg tipa UBC prevladavaju.[1,2,23]

Poznate su nam histopatološke značajke koje govore u prilog ulceroznog kolitisa odnosno sugeriraju Crohnovu bolest, međutim, njihova prisutnost varira ovisno o lokaciji uzimanja bioptičkih uzoraka, duljini trajanja bolesti, aktivnosti upale i apliciranoj terapiji.[3] Osim granuloma *lamine proprie* nepovezanih s kriptalnom ozljedom, a koji često nisu prisutni u površnim, endoskopskim biopsijama[24,25], patognomična lezija za pojedino stanje nije definirana[3]. Čak niti ekspertni gastrointestinalni patolozi, unatoč razvijenim detaljnim histopatološkim kriterijima, često na temelju endoskopski dobivenog uzroka tkiva ne mogu točno razlikovati o kojoj se bolesti radi.[3,7,26] Diskriminacija je lakša na resekcijskom uzorku, međutim, i tada postoje slučajevi kada se patolog ne može sa sigurnošću izjasniti te se stanje karakterizira kao nedeterminirani kolitis.[3]

Za utvrđivanje lokalizacije i aktivnosti bolesti koristimo se endoskopskim pretragama uključujući ezofagogastroduodenoskopiju, endokapsulu i kolonoskopiju.[1,2,23]

Kao i kod histopatoloških značajki, postoje endoskopske karakteristike koje sugeriraju CB ili UK no zbog njihova preklapanja, posebice u slučaju blagog Crohn kolitisa ili UK s atipičnom prezentacijom, ponekada razlikovanje temeljem endoskopskog nalaza nije moguće.[23]

Također, potrebno je napomenuti kako primjena terapije prije postavljanje definitivne dijagnoze dodatno maskira tipičnu prezentaciju bolesti.

Za gradaciju endoskopske aktivnosti dizajnirano je više validiranih *scoring* sustava a kojim ćemo se koristiti ostavljeno je na diskreciju ustanove u kojoj se pretrage izvode.[27]

Slikovne dijagnostičke metode, uključujući kompjuteriziranu tomografiju (CT), magnetsku rezonanciju i ultrazvuk, komplementarne su endoskopiji u procjeni endoluminalne ekstenzije i aktivnosti ali nam daju i dodatne podatke o razvoju ekstraluminalnih komplikacija.[1,2,23]

1.1.2.1. ULOGA TRANSABDOMINALNOG ULTRAZVUKA U DIJAGNOSTICI UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Ultrazvučne metode zauzimaju sve značajnije mjesto kako u inicijalnoj dijagnostici tako i u praćenju etablirane bolesti, posebice u slučaju CB.[23,28-31]

Za razliku od CT-a, zračenje je ne-ionizacijsko, za razliku od MR-a, pretraga je široko dostupna, za razliku od endoskopskih metoda ne-invazivna.[23]

Linearnom sondom frekvencije 7 do 12 mHz, moguće je prikazati gotovo sve segmente crijeva osim proksimalnog ileuma i rektuma.[28,29] Konvencionalnim ultrazvukom u B-MODU moguće je procijeniti lokalizaciju bolesti, evaluirati motilitet, detektirati stenoze i prestenotičke dilatacije, fistule i površinske apscese, regionalnu limfadenopatiju i hipertrofiju mezenterijskog masnog tkiva.[23,29]

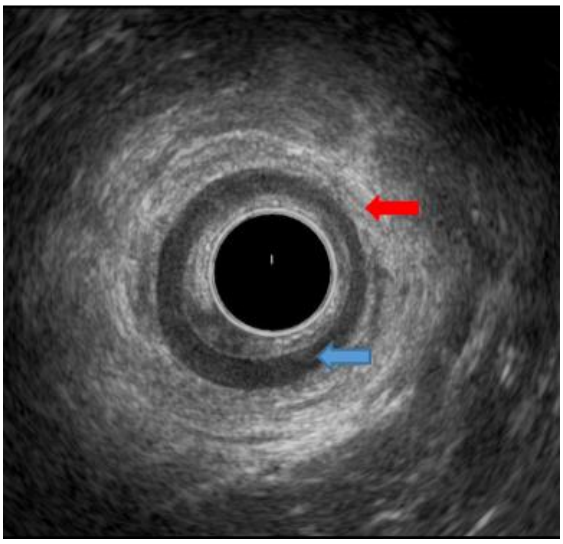
Dijagnostika se temelji na procjeni debljine anteriorne stijenke. Normalna debljina stijenke nije strogo definirana no debljina tankog crijeva ne bi trebala biti veća od 3 mm dok debljina stijenke kolona varira od 2 do 5 mm, ovisno o stupnju distenzije.[32] Općenito je prihvaćeno da debljina stijenke manja od 3 mm isključuje aktivnu bolest (veća osjetljivost) dok je debljina veća od 4 mm potvrđuje (veća specifičnost).[19,24] Dodatno, evaluira se stratifikacija slojeva stijenke, pri čemu se gubitak stratifikacije povezuje s aktivnijom upalom.[33] Međutim, to je manje osjetljiv parametar jer i teški oblici mogu imati očuvanu stratifikaciju, a interopservatorska pouzdanost je niska s obzirom na to da nalaz nije standardiziran.[29]

Aktivna upala povezana je s hiperemijom stijenke, odnosno pojačanom vaskularizacijom, koju možemo evaluirati uporabom *power* doplera ili primjenom kontrastnog sredstva te tako povećati osjetljivost i specifičnost pretrage.[30]

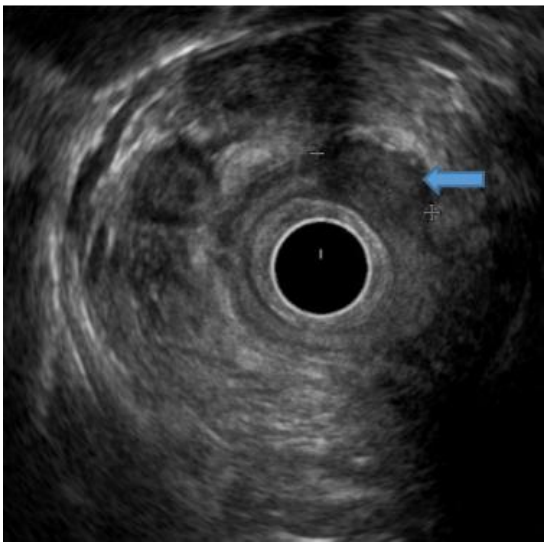
Uporaba transabdominalnog ultrazvuka manje je proučavana u slučaju UK u odnosu na CB,[33] posebice u kontekstu usporedbe ultrazvučnog nalaza remisije i aktivne bolesti. Stijenka kolona u aktivnom UK hiperemična je i zadebljana na račun mukoze i submukoze, a najprominentnije ultrazvučne promjene vidljive su u slučaju fulminantnog kolitisa s transmuralnom upalom.[24]

1.1.2.2. ULOGA TRANSREKTALNOG ULTRAZVUKA U DIJAGNOSTICI UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Transrektalni ultrazvuk (engl. *transrectal ultrasound,* TRUS) pretraga je koja se izvodi rigidnim ili fleksibilnim ehoendoskopom sa sondom visoke frekvencije (5 do 15 mHz). Pod kontrolom oka, ehoendoskop se uvodi preko analnog kanala do rektuma. Analni kanal dijeli se u tri segmenta, u distalnoj trećini prikazujemo vanjski analni sfinkter, u srednjoj trećini prikazujemo unutarnji (hipoehogeni) i vanjski (hiperehogeni) analni sfinkter (Slika 2). Daljnjim napredovanjem sonde jasno se vidi prijelaz vanjskog analnog sfinktera u puborektalni mišić koji je "potkovastog" izgleda, te prijelaz unutarnjeg analnog sfinktera u stijenku rektuma. Ultrazvukom je moguće prikazati fistulozne otvore i perianalne apscese (Slika 3).



Slika 2. Ultrazvučni prikaz unutarnjeg (plava strelica) i vanjskog (crvena strelica) analnog sfinktera



Slika 3. Perianalni apsces (plava strelica)

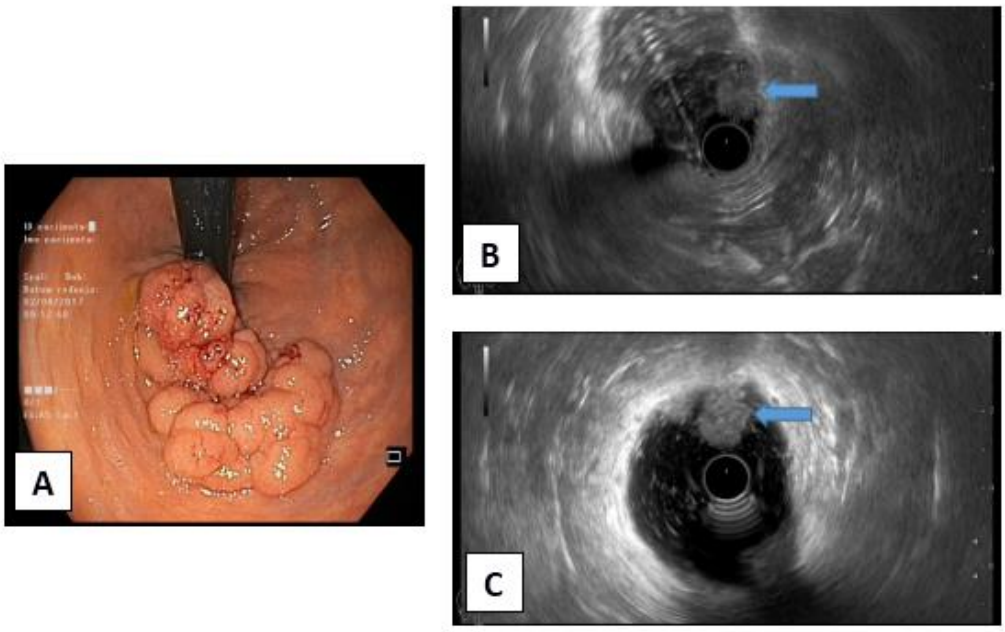
Rektum je većim dijelom smješten ekstraperitonealno, a stijenka je građena od 4 sloja – mukoze, *muscularis mucosae*, submukoze i *muscularis propriae*. Ultrazvukom prikazujemo pet slojeva koji ne odgovaraju u potpunosti histološkim slojevima (Slika 4).[35] Za razliku od proksimalnijih segmenata crijeva, granična vrijednost debljine stijenke, za diferencijaciju zdravog i patološki promijenjenog tkiva, nije utvrđena. Studija iz 1985. godine uspoređivala je nalaz transrektalnog ultrazvuka i nalaz obdukcije koji su međusobno dobro korelirali. Debljina ''zdravog'' rektuma iznosila je 2.6 mm, dok je stijenka UBC bolesnika bila zadebljana (2.8 mm u UK, 3.2 mm u CB) no razlika između CB i UK nije bila statistički značajna.[36] Studija iz 2011., prijavila je nešto veću debljinu stijenke u sve tri skupine. I u ovom istraživanju stijenka UBC

bolesnika s aktivnošću u rektumu bila je deblja u odnosu na kontrole no bez statistički značajne razlike u debljini stijenke između UK i CB bolesnika.[37]



Slika 4. Ultrazvučni prikaz slojeva stijenke rektuma

Pozicioniranjem sonde u rektumu moguće je prikazati i perirektalne strukture uključujući perirektalno masno tkivo, prostatu i uterus, uvećane limfne čvorove, perirektalne apscese, visoke fistule te tvorbe vezane za stijenku kao što su polipi (Slika 5).[35]



Slika 5. Endoskopski (A) i ultrazvučni prikaz polipa rektuma (B, C, plava strelica).

ECCO smjernice preporučuju primjenu TRUS-a kao alternativu MR-u u evaluaciji perianalne Crohnove bolesti jer je dijagnostička točnost u detekciji fistula i apscesa te dvije metode usporediva.[23]

1.2. ELASTOGRAFIJA

Palpacija je jedna od osnovnih metoda kliničkog pregleda. Palpacijom površinskih struktura dobivamo taktilne podražaje koji nam pružaju informacije o obliku i mehaničkim svojstvima tkiva, a potom, temeljem iskustva, izvodimo zaključke o stanju zdravlja ili bolesti. Mnogi patološki procesi, uključujući malignu infiltraciju i kroničnu upalu, dovode do fibroze tkiva, zbog čega ona postaju tvrđa/kruća u odnosu na okolne, zdrave strukture.[38,39]

Upravo se na palpaciji temelji ideja elastografije. Zlatni standard procjene prirode alteracije tkiva je biopsija, međutim, cilj moderne medicine je dizajniranje minimalno invazivnih dijagnostičkih metoda, s akvizicijom maksimalne moguće količine podataka, koji bi nas doveli do ispravne dijagnoze. Konvencionalni ultrazvuk, kompjuterizirana tomografija, magnetska rezonancija, metode su koje nam daju vrijedne podatke o morfologiji i prokrvljenosti tkiva no elastografija je jedina metoda koja pruža informacije o krutosti tkiva.[38,39]

U literaturi postoji niz definicija elastografije, a Europska federacija društva za ultrazvuk u medicini i biologiji (EFSUMB) definira ju kao znanost stvaranja neinvazivnih slika mehaničkih karakteristika tkiva.[38] Iako ta definicija možda nije u potpunosti precizna, budući da ne daju sve elastografske metode slikovni prikaz, pojam "znanost" odražava kompleksnost tehnologija elastografije.

Elastografske metode počele su se razvijati početkom 90-ih godina, a od 2003. godine elastografija je u komercijalnoj uporabi.[38,39] Unatoč tome, hrvatska literatura na tu temu je oskudna, a terminologija nije standardizirana. Uzimajući u obzir navedeno, te činjenicu da su određeni fizički pojmovi sastavnice zaštićenih imena elastografskih tehnologija, u daljnjem tekstu bit će, gdje je prikladno, korišteni engleski pojmovi, uz opisna objašnjenja na hrvatskom jeziku.

Postoji više ultrazvučnih elastografskih metoda, kako komercijalnih tako i eksperimentalnih, no svima im je zajedničko da se mehaničkom silom generira deformacija tkiva odnosno *displacement* čestica tkiva detektabilan konvencionalnim ultrazvukom (u hrvatskoj terminologiji engleskom pojmu *displacement* u ovom kontekstu najbolje bi odgovarao pojam pomak koji će se nadalje koristiti). Iz pomaka se izvode parametri koji aproksimiraju krutosti tkiva (engl. *tissue stiffness*), odnosno otpornost tkiva na deformaciju.[38,39]

Potrebno je napomenuti da je osim ultrazvučne elastografije razvijena i metoda MR elastografije no ona nije u širokoj uporabi, te će se pojam elastografije u daljnjem tekstu odnositi samo na metode temeljene na ultrazvuku.

Ni jedna metoda direktno ne mjeri krutost tkiva ni njegova elastična svojstva. Elastografija opservira ponašanje tkiva na apliciranu silu, a potom se iz mjerljivih parametara

pokušava procijeniti i/ili izračunati uzročni čimbenik koji je do takvog ponašanja doveo (inverzni problem elastografije).[38,39]

Fizika elastografije počiva na pretpostavci da promatramo linearni, elastični, izotropni, nekompresibilni materijal. Unatoč činjenici da su biološka tkiva anizotropna i nelinearne, elastografska mjerenja vrlo dobro odražavaju njihova mehanička svojstva.[40]

Osnovna podjela komercijalnih elastografskih metoda temelji se na tipu opterećenja (kvazi-statičko i dinamičko) i tipu podataka koje pružaju (kvalitativne i kvantitativne) (Tablica 2). Dinamičke metode dodatno dijelimo ovisno o tipu ekscitacije (ARFI ili eksterna mehanička ekscitacija).[38,39]

Tablica 2. Podjela komercijalnih metoda elastografije

<table>
<tr><td rowspan="3">Tip podataka</td><td></td><td colspan="3">Tip opterećenja</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Kvazi-statičko</td><td>Dinamičko</td></tr>
<tr><td>Kvalitativni</td><td>Strain elastografija

Strain Rate Imaging</td><td>Kompresija</td><td>ARFI Imaging</td><td rowspan="2">ARFI ekscitacija</td></tr>
<tr><td>Kvantititativni</td><td colspan="2">---</td><td>pSWE

Shear wave speed imaging</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2"></td><td>Tranzijentna elastografija</td><td>Eksterna mehanička vibracija</td></tr>
</table>

(ARFI, engl. *Acoustic Radiation Force Impulse;* pSWE, engl. *point shear wave elastography*)

1.2.1 OSNOVNI PRINCIPI ELASTOGRAFIJE

Vanjske sile kojima djelujemo na tijelo nastoje približiti ili razdvojiti pojedine čestice tijela. Tijelo se tome suprotstavlja naprezanjem (engl. *stress*), odnosno unutrašnjim silama koje djeluju među njegovim česticama. Ako se tijelo opire međusobnom primicanju ili razmicanju čestica govorimo o normalnom naprezanju (engl. *normal stress*) dok posmično naprezanje (engl. *shear stress*) opisuje otpor klizanju jednog sloja čestica po drugom. U statičnoj ravnoteži unutrašnje sile naprezanja jednake su vanjskim sila koje su ih izazvale ali su suprotnog predznaka.[41]

Svako tijelo u prostoru ima svoju konfiguraciju, definirani set pozicija svih čestica koje ga sačinjavaju. Naprezanje će dovesti do deformacije tijela, odnosno pomaka čestica (promjene razmaka između čestica).[41] Poznavanjem konfiguracije prije i nakon djelovanja sile te mjerenjem pomaka, možemo izračunati relativnu deformaciju koja se označava engleskim pojmom *strain*. Što je pomak čestica manji, manji je *strain*, odnosno pomak i *strain* su proporcionalni.[38,39]

Elastična tijela nakon prestanka djelovanja sile poprimaju prvobitan oblik, dok plastična tijela zadržavaju svoj deformirani oblik. Elastografija podrazumijeva da su biološka tkiva elastična, odnosno podložna elastičnoj deformaciji.[41]

Ovisno o tipu naprezanja (normalno ili posmično (engl. *shear*)) koje je uzrokovalo deformaciju razlikujemo normalni *strain* i posmični *strain*. Normalni *strain* se dijeli na vlačni i tlačni. U slučaju vlačnog naprezanja, *strain* je omjer produljenja i početne duljine tijela.[41]

Kod kvazi-statičnih metoda elastografije sile koje uzrokuju deformaciju su kompresija sondom na površinu tkiva ili interne fiziološke pulsacije (kardiovaskularne, respiratorne) i mišićne kontrakcije. Kod dinamičkih metoda deformacija se uzrokuje fokusiranom ultrazvučnom zrakom (engl. *Acoustic Radiation Force Impulse*, ARFI) ili kontroliranom eksternom mehaničkom vibracijom.[38,39]

Kvazi-statične metode daju kvalitativne podatke, dinamičke metode mogu dati kvalitativne i/ili kvantitativne podatke.[38,39]

Sve elastografske metode moraju izmjeriti (procijeniti) tkivni pomak a daljnje razlike proizlaze iz toga kako se ta informacija koristi. Općenito, mjerenje se temelji na snimanju ultrazvučnih slika u M ili B-MODU, prije i poslije generiranja sile, i njihove usporedbe. Osnovne metode procjene pomaka uključuju metode kros-korelacije (engl. *RF echo tracking methods*), autokorelacije (engl. *Doppler processing*; temelji se na Dopplerovom efektu) ili njihovu kombinaciju. Mjerenje pomaka ključna je tehnologija elastografije a svaki proizvođač koristi

vlastitu metodu što rezultira različitim karakteristikama slike, uključujući kvalitetu i prostornu rezoluciju.[38-40]

Kod elastično uniformnih materijala vrijedi Hook-ov zakon koji kaže da je naprezanje razmjerno pomaku a faktor razmjernosti naziva se modul elastičnosti (modul elastičnosti=*stress/strain*).[42]

Modul elastičnosti je intrinzično svojstvo materijala od kojeg je tijelo sačinjeno i fizička je veličina koja se izražava u pascalima (Pa). Daje nam informaciju koliko je tijelo otporno na elastičnu deformaciju pod utjecajem određenog tipa sile.[43]

Postoji više modula elastičnosti no tri osnovna su:

1. Youngov modul elastičnosti, E, mjeri otpor čvrstih tijela promjeni duljine, omjer je normalnog naprezanja i normalnog *straina*,

2. Modul smičnosti, G, mjeri otpor čvrstih tijela pomaku ravnina, omjer je posmičnog naprezanja i posmičnog *straina*,

3. Volumni modul, K, mjeri otpor čvrstih tijela i tekućina promjeni volumena (mjera ne-kompresibilnosti).

Youngov modul elastičnosti, E, i modul smičnosti, G, za pojedini materijal, međusobno su povezani u relaciji $E=2(v+1)G$.

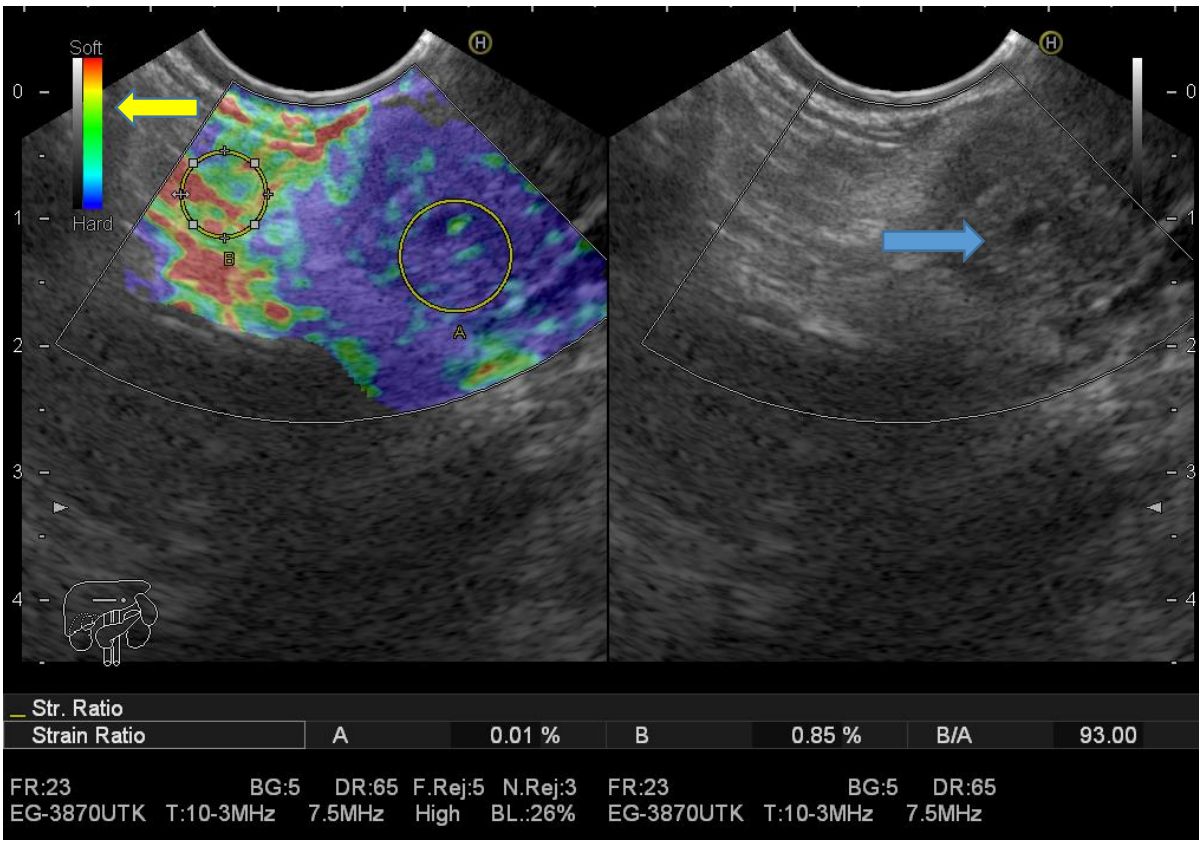
v je oznaka za Poissonov koeficijent - omjer poprečnog smanjenje i uzdužnog produljenja dimenzija tijela na apliciranu silu (promjena volumena). Zbog visokog sadržaja vode pretpostavlja se da su meka tkiva ne-kompresibilna (pod djelovanjem sile ne dolazi do promjene volumena), te se njihov Poissonov koeficijent procjenjuje na 0.5 iz čega proizlazi $E=3G$.[40]

Među različitim biološkim tkivima G varira za faktor veći od 10^5. Zbog značajnih razlika modula elastičnost među tkivima moguć je dobar kontrastni prikaz distribucije *straina*.[39]

Modul elastičnosti je jedna od mjera krutosti materijala međutim, kada govorimo o krutosti čvrstog tijela, modul elastičnosti i krutost nisu sinonimi budući da krutost tijela ovisi o više faktora uključujući oblik i rubne uvjete. Stoga je ispravnije reći da se elastografijom aproksimira krutost.[44]

Modul elastičnosti moguće je izračunati ako znamo veličinu naprezanja i *strain. In vivo* je teško kvantificirati naprezanje stoga se pod pretpostavkom da je naprezanje uniformno (jednaka sila djeluje na sva promatrana tkiva), u elastografiji zaključuje da je *strain* obrnuto proporcionalan modulu elastičnosti.[38-40]

Kvalitativne metode kao konačni rezultat mjerenja daju elastogram - slikovni prikaz kontrasta pomaka ili *straina*, u skali boje ili sivoj skali, među tkivima koja smo prikazali na B-MOD ultrazvučnoj slici (Slika 6).[38,39]



Slika 6. Strain elastogram

Adenokarcinom gušterače prikazan u B-MODU (označen plavom strelicom u lijevom prozoru) na elastogramu (desni prozor) se boji plavo, dok se okolno tkivo boji crveno, žuto i zeleno. Skala (označena žutom strelicom) prikazuje povezanost pojedinih nijansi boje i "stupnja" krutosti.

Dedukcija kvalitativnih elastografskih metoda je sljedeća: kruća tkiva imaju viši modul elastičnosti, modul elastičnosti je obrnuto proporcionalan *strainu*, *strain* je proporcionalan pomaku stoga, kruća tkiva, pod utjecajem jednake sile, imaju niži *strain* i pomak u odnosu na mekša tkiva.

Čvrsta tijela podržavaju propagaciju mehaničkih valova.

Longitudinalni (kompresijski, akustični) valovi, usmjereni su okomito na površinu tijela i uzrokuju pomak čestica u smjeru propagacije vala.

Posmični valovi (engl. *shear waves*) su transverzalni, usmjereni su paralelno s površinama tijela i uzrokuju pomak čestica okomit na propagaciju vala.

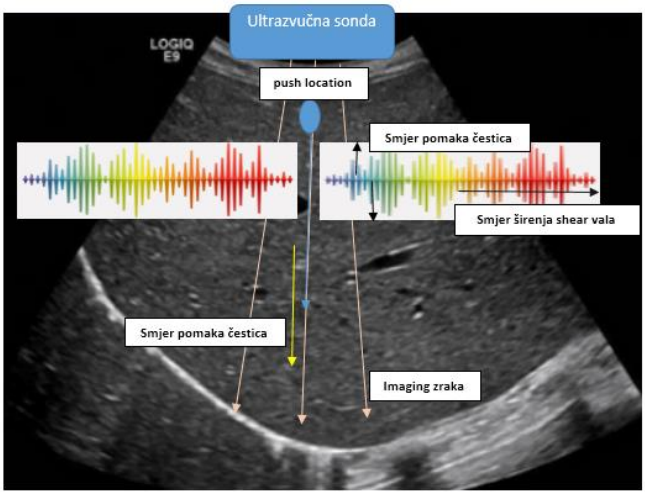
Ultrazvučni valovi propagiraju i kroz tkiva i tekućine dok tekućine ne podržavaju propagaciju posmičnih valova. Općenito, posmični valovi su sporiji od ultrazvučnih valova (1-10 m/s vs. 1540 m/s), brže se atenuiraju u mekim tkivima a mogu biti generirani eksternim silama, fiziološkim pokretima ili ARF impulsom.[39]

Sve kvantitativne elastografske metode temelje se na dinamičkoj ekscitaciji, kojom se generiraju posmični valovi, i mjerenju brzine njihove propagacije. Dinamičke metode ekscitacije uključuju Acoustic Radiation Force Impuls i kontroliranu eksternu vibraciju.[38-40]

Kada akustični val putuje kroz medij, zbog apsorpcije i/ili rasapa akustične energije, dolazi do prijenosa momenta vala mediju – taj fizički fenomen naziva se Acoustic Radiation Force (ARF).[39]

Standardnim ultrazvučnim skenerom moguće je generirati ekscitacijski puls slične amplitude ali duljeg trajanja od *imaging* pulsa (0.05-1 vs. <0.02 ms) – ARF impuls.[39]

Ultrazvučna zraka fokusirana na određenu dubinu tkiva (*ARFI push location*) uzrokuje prolazni, lokalizirani pomak tkiva (u smjeru *push* zrake) koji generira posmične valove. Posmični valovi se šire od *push* lokacije i od osi *push* zrake. Oni uzrokuju male prolazne pomake čestica tkiva (mjerene u mikronima) koji se mogu detektirati dijagnostičkim ultrazvukom jer je pomak u smjeru *imaging* ultrazvučne zrake (Slika 7).[39,45]



Slika 7. Shematski prikaz smjera pomaka čestica uzrokovan longitudinalnim i posmičnim valovima

Ista sonda koristi se za generiranje ARFI i dijagnostički *imaging*.

Kao što sam ranije navela, ultrazvučni valovi propagiraju brže i atenuiraju se sporije od posmičnih valova i upravo zbog toga je pomak uzrokovan posmičnim valovima moguće

detektirati *imaging* zrakom. I *imaging* ultrazvučna zraka uzrokuje pomak čestica, međutim magnituda akustične sile je premalena da bi dovela do mjerljivog pomaka.[39]

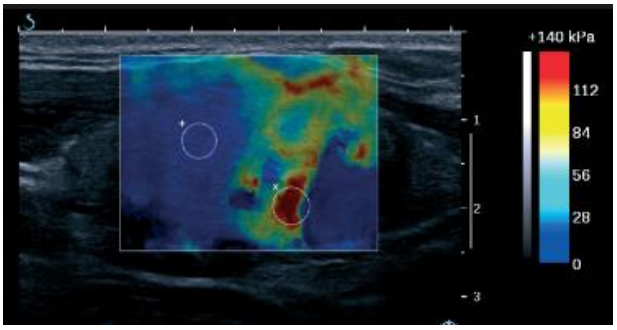
Ultrazvukom se određuje vrijeme dolaska posmičnog vala u dvije točke čija nam je međusobna udaljenost poznata, detekcijom pomaka koji je val uzrokovao, a na temelju čega procjenjujemo brzinu propagacije.[39]

Brzina propagacije vala u tkivu (c, lat. *celeritas*), pod pretpostavkom jednostavnog ponašanja tkiva (linearnost, homogenost, izotropija), povezana je s njegovom krutosti kroz relaciju $E=3G=3\rho c^2$ (što je tkivo kruće brzina vala je veća), pri čemu ρ označava gustoću medija. Konverzija E iz c, u elastografskim metodama, zasniva se na pretpostavci konstantne gustoće. Na navedenom se temelji rješavanje inverznog problema kvantitativnih elastografskih metoda – procijenjena brzina propagacije vala konvertira se u modul elastičnosti i daje nam aproksimaciju krutosti tkiva. [38,39]

Kvantitativne metode konačni rezultat mjerenja, c ili E, prikazuju slikovno (Slika 8) ili kao jedinstvenu brojčanu vrijednost (Slika 9). [38,39]

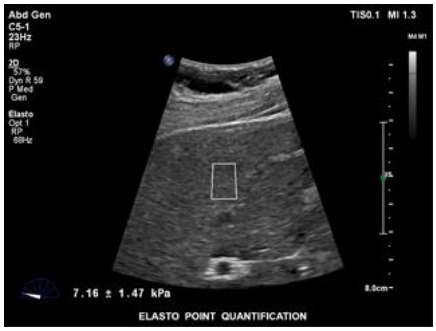
U slikovnom prikazu promatra se veća površina tkiva gdje se vrijednostima E i c pridodaje određena boja – kvantitativni elastogram, koji oslikava distribuciju krutosti tkiva u promatranoj regiji (*Shear Wave Speed Imaging*). [38,39]

Kada se određuje jedna brojčana vrijednost obično operater sam izabire regiju interesa (engl. *region od interest*, ROI), nad strukturom u B-MOD-u čija krutost mu je od interesa, a softver potom izračunava prosječni c ili E u toj regiji (pSWE).[38,39]



Slika 8. Kvantititativan elastogram

Slikovni prikaz distribucije brzina posmičnih valova.
[slika s interneta, pristupljeno 3.5.2019.]. Dostupno na: https://www.supersonicimagine.com/Aixplorer-R/General-Imaging/Thyroid



Slika 9. pSWE

Prosječna brzina propagacije posmičnih valova unutar ROI izražena je kao jedinstvena brojčana vrijednost.
[slika s interneta, pristupljeno 3.5.2019.]. Dostupno na: https://www.philips.co.uk/helathcare/resources/feature-detail/shear-wave-elastograph

1.2.2. KOMERCIJALNE ELASTOGRAFSKE METODE

Postoji više različitih metoda ultrazvučne elastografije koje su danas inkorporirane u većinu modernih ultrazvučnih platformi. Zbog razlika u tehnologiji nisu sve jednako primjenjive u svim kliničkim indikacijama a neki proizvođači nude više elastografskih metoda na istoj platformi.

1.2.2.1 METODE TEMELJENE NA KVAZI-STATIČKOM OPTEREĆENJU – STRAIN ELASTOGRAFIJA I STRAIN RATE IMAGING

STRAIN ELASTOGRAFIJA

Strain elastografija je prva komercijalno dostupna elastografska metoda koja se inicijalno koristila u evaluaciji fokalnih lezija dojke. Od 2003. godine, kada je metoda implementirana u kliničku praksu, pokazala se korisnom u dijagnostici niza drugih patoloških stanja uključujući bolesti štitnjače, gušterače i prostate te je danas implementirana u sve Hitachi ultrazvučne platforme pod nazivom Real-Time Tissue Elastography (RTE)[46] ali i u mnoge druge ultrazvučne sustave uključujući one tvrtki Esaote, GE, Philips, Samsung, Siemens, Toshiba, Ultrasonix, Zonate, Mindray.[38-40]

To je kvazi-statična metoda kod koje blagim pritiskom sonde na površinu tijela, ili pritiskom vrha ehoendoskopa na stijenku šupljeg organa, uzrokujemo deformaciju podliježećeg tkiva. Takav tip sile dovodi do normalnog naprezanja, pomak čestica tkiva događa se u smjeru kompresije, odnosno smjeru ultrazvučne zrake. Sondu je moguće držati i statično te mjeriti pomak uzrokovan internim fiziološkim pulsacijama ako želimo evaluirati dublje smještena tkiva nedostupna površinskog kompresiji.[38,40]

Ultrazvučna slika snima se prije i poslije kompresije a temeljem komparacije echo signala prije i nakon kompresije sofisticiranim algoritmima mjeri se pomak i izračunava *strain*.[38,39]

Strain elastografija je u osnovi kvalitativna metoda – u SE ne računa se modul elastičnosti jer naprezanje nije poznato. Međutim pod pretpostavkom da je uniformno distribuirano i svugdje jednako 1, *strain* je obrnuto proporcionalan E, odnosno *strain* je mjera krutosti.

Konačni produkt mjerenja je *strain* elastogram (kontrastni prikaz distribucije *straina*/krutosti). Elastogram se može prikazati u sivoj skali ili u skali boje koja nije standardizirana i ovisi o proizvođaču. U neki sustavima skalu boje može podesiti i sam operater. Elastogram može biti prozračan i superponiran na B-MOD sliku, ili se prikazuju u dva prozora pri čemu je u jednom B-MOD slika a u drugom elastogram (simultani prikaz).[47,48]

Kao i kod B-MOD prikaza, sonda veće frekvencije dati će elastogram bolje rezolucije, iako je rezolucija elastograma uvijek nešto niža u odnosu na B-MOD prikaz.[47]

Adekvatna B-MOD slika preduvjet je za stvaranje kvalitetnog elastograma.[47,49]

Budući da je SE *free-hand* tehnika, nije moguće u potpunosti kontrolirati stupanj kompresije. Kod nelinearnih, mekih bioloških tkiva *strain* ne raste proporcionalno apliciranoj sili (s višom silom raste krutost tkiva) te ekscesivna sila može rezultirati nižim kontrastom između mekših i krućih tkiva. S druge strane, kod male kompresivne sile i niskog *straina*, biološko tkivo se ponaša linearno (*strain* je proporcionalan apliciranoj sili).[38,39]

Različiti proizvođači koriste različite tehnologije procesuiranja slike.[49] Nove SE tehnologije koriste filtre koji odbacuju piksele ("Noise Reject") ili cijele elastograme ("Frame Reject") niske kvalitete[38] te metodu normalizacije *straina* unutar regije interesa koje omogućavaju da se minimalizira utjecaj smjera i veličine kompresivne sile. Na taj se način postiže precizniji, stabilniji i reproducibilniji elastogram.[38,47,48]

Interpretacija *strain* elastograma je subjektivna i opisna. Primjerice, ako u području gušterače na B-MOD prikazu uočimo fokalnu leziju, a superponirani elastogram nam to područje boji plavo, dok je okolno tkivo gušeterače heterogeno, u skali crvene, žute i zelene boje, zaključujemo da je riječ o fokalnoj leziji koja je tvrđa od tkiva gušterače (Slika 6).

PSEUDOKVANTIFIKACIJA STRAIN ELASTOGRAFIJE

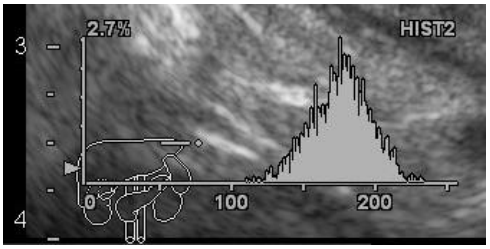
Kao što je ranije navedeno, SE ne računa Youngov modul i podložna je subjektivnoj interpretaciji. Međutim, postoji nekoliko pristupa pseudokvantifikaciji mjerenja s ciljem veće reproducibilnosti rezultata.[38,39]

Prvi je stvaranje *scoring* sustava koji se temelje na uzorcima elastograma pri čemu se različiti uzorci povezuju s različitim patološkim stanjima. Jedan takav *score* je "Tsukuba Elasticity Score" dizajniran za karakterizaciju tumora dojke.[38,50]

Drugi je kvantifikacija *straina* unutar regije interesa. Naime, definiranjem regije interesa (ROI) unutar *strain* elastograma softver izračunava srednju vrijednost *straina* u ROI i izražava ga kao postotak. Također je moguće postaviti dvije regije interesa (ROI 1 – *target* tkivo/lezija, ROI 2 – referentno tkivo) a sustav potom automatski izračunava omjer *straina* – Strain Ratio (B/A). Ako je SR>1 to znači da *target* ima manji *strain* od referentnog tkiva, odnosno veću krutost (Slika 6).

Bitno je naglasiti da bi referentno tkivo koje se koristi u Strain Ratio izračunima trebalo biti pod utjecajem jednake sile kao *target* lezija, odnosno SR se izračunava pod pretpostavkom jednakog naprezanja u obje regije interesa[38,39,47,48]

Strain Histogram mjerenja daju nam podataka o distribuciji boja unutar ručno izabrane regije interesa na elastogramu. Svaki piksel elastograma ima svoju nijansu boje, svakoj nijansi pridodana je jedna numerička vrijednost, od 0 do 255. Kao i kod SR mjerenja izabiru se regije interesa nakon čega softver daje grafički prikaz frekvencije distribucije boja u obliku Histograma. Histogram se prikazuje kao koordinatni sustav pri čemu su na apscisi vrijednosti od 0 do 255 a na ordinati frekvencija pojavnosti pojedine vrijednosti izražena u postotku. Softver također izračunava i prikazuje prosječnu vrijednost Histograma što odražava najčešću boju.[51]



Slika 10. Histogram

STRAIN RATE IMAGING

Strain Rate Imaging (SRI) je metoda *real-time strain* elastografije kod koje se pomak bilježi temeljem doplerskih metoda i daje *''sign of strain''* koji je pozitivan za aksijalnu ekspanziju i negativan za aksijalnu kontrakciju. Klasična *strain* elastografija zanemaruje smjer pomaka i prikazuje samo njegovu magnitudu, no u SRI *''sign of strain''* služi za procjenu mišićnih kontrakcija, odnosno omogućava diferencijaciju između aktivno kontrahirajućeg mišića od tkiva s pasivnim pokretima. SRI obećavajuća je metoda u dijagnostici poremećaja gastrointestinalnog motiliteta.[38,52]

1.2.2.2. METODE TEMELJENE NA DINAMIČKOM OPTEREĆENJU – ARFI IMAGING I METODE KOJE MJERE BRZINU PROPAGACIJE POSMIČNIH VALOVA

Dinamičke metode dijelimo na metode koje mjere i slikovno prikazuju pomak čestica (ARFI Imaging) i metode temeljena na mjerenju brzine propagacije posmičnih valova (*point shear wave* elastografija, *shear wave speed imaging* i tranzijentna elastografija).

ARFI IMAGING

ARFI Imaging je kvalitativna metoda kod koje se *ARF Impulsom* generira lokalizirana deformacija tkiva (pomak u smjeru *push* zrake) u ROI a potom se ultrazvučnim *imagingom* prati pomak na osi *push* pulsa unutar ROI.

Rezultat mjerenja prikazuje se slikovno, kao elastogram distribucije relativnog pomaka. Informacije koje dobivamo odgovaraju metodi *strain* elastografije, pomak se koristi kao relativna mjera krutosti tkiva. ARFI Imaging, za razliku od SE, ne zahtijeva eksternu kompresiju i zato je pogodan za evaluaciju elastičnih svojstava dublje smještenih anatomskih struktura.[38,39,45]

Važno je razlikovati pojmove "ARFI", "ARFI Imaging" i "ARFI kvantifikacija". Naime, kao što je već navedeno pojam ARFI označava metodu ekscitacije, "ARFI Imaging" je elastografska metoda koja koristi ARFI ekscitaciju, mjeri se pomak i daje slikovni prikaz rezultata, dok je "ARFI kvantifikacija" pojam koji se odnosi na *point shear wave* elastografiju koja koristi ARFI ekscitaciju, mjeri brzine generiranih posmičnih valova a rezultati se prikazuju u obliku numeričke vrijednosti, bez slikovnog prikaza.[39]

METODE KOJE MJERE BRZINE PROPAGACIJE SHEAR VALOVA

Intuitivno bi bilo zaključiti da pojam *"shear wave* elastografija" obuhvaća sve metode koje se temelje na mjerenju brzine propagacije posmičnih valova. Međutim, u literaturi se taj pojam odnosi samo na metode kod kojih se ARFI koristi za ekscitaciju a rezultat mjerenja prikazuju se slikovno. Dodatno ShearWave™ Elastography (SWE™) zaštićeni je naziv elastografske aplikacije tvrtke SuperSonic Imagine.

Sve metode ultrazvučne elastografije temeljene na mjerenju brzine propagacije posmičnih valova su kvantitativne (mjere brzinu i/ili računaju elastični modul), ultrazvuk se koristi za detekciju pomaka, a dijele se ovisno o metodi ekscitacije i prikazu rezultata (slikovno ili kao jedinstvena brojčana vrijednost, pri čemu se c izražava u m/s, a E u kPa).[38-41]

POINT SHEAR WAVE SPEED ELASTOGRAFIJA (ARFI quantification)

pSWE kao metodu generiranje posmičnih valova koristi ARFI. Operater izabire regiju interesa na B-MOD slici a potom softver mjeri vrijeme dolaska posmičnih valova u dvije točke definirane okvirom ROI-a temeljem čega se procjenjuje brzina njihove propagacije u toj regiji.

Rezultat se prikazuje kao jedinstvena brojčana vrijednost prosječne brzine vala ili elastičnog modula unutar ROI. Mjerenja se rade pod pretpostavkom homogenosti tkiva unutar ROI.[38,39]

SHEAR WAVE SPEED IMAGING

To je elastografska metoda bazirana na sličnim principima kao pSWE. Međutim, kod pWSE ARFI se generira ultrazvučnom zrakom fokusiranom na jednu lokaciju dok se kod *shear wave speed imaginga*, odašilju multiple ultrazvučne zrake fokusirane na različite lokacije. Rezultat je da se *shear wave speed imagingom* može producirati kvantitativan elastogram, odnosno 2D slikovni prikaz distribucije brzine valova veće regije na način da se numeričkim vrijednostima pridodaju boje.[38,-40]

TRANZIJENTNA ELASTOGRAFIJA

Tranzijentna elastografije razlikuje se od ranije opisanih metoda u više aspekata. Komercijalno je dostupna u sistemu tvrtke Echosens pod zaštićenim nazivom Fibroscan. Fibroscan je razvijen specifično za procjenu krutosti tkiva jetre i za razliku od drugih tehnologija koje su inkorporirane u standardne ultrazvučne platforme, samostalan je uređaj. Posmični val generira se kontroliranom eksternom mehaničkom ekscitacijom (vibracijom), pomak se bilježi ultrazvučno u M-modu, za *tracking* se koriste 1D korelacijske metode, a izmjerena prosječna brzina propagacije vala konvertira se u elastični modul čija se vrijednost, izražena u kPa, prikazuje krajnjem korisniku na zaslonu uređaja.[38,39]

1.2.3. SIGURNOST ELASTOGRAFIJE

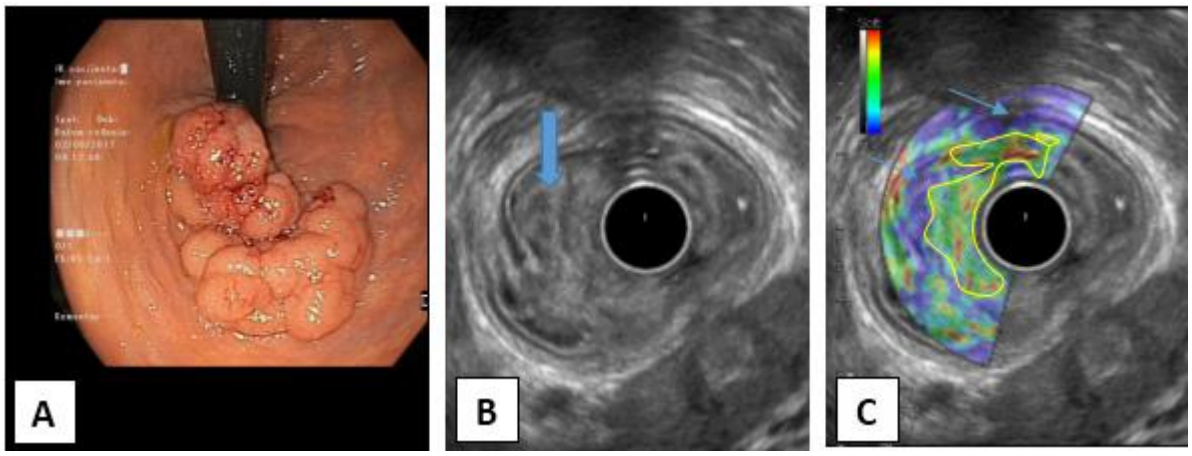
Sigurnost dijagnostičkog ultrazvuka mjeri se kroz nekoliko parametara uključujući Termalni indeks, koji nam govori koliko je očekivano zagrijavanje tijela, i Mehanički Indeks, koji je povezan s potencijalom indukcije akustične kavitacije. *Strain* elastografija i tranzijentna elastografija koriste se standardnim dijagnostičkim ultrazvučnim pulsevima stoga je njihova sigurnost jednaka sigurnosti dijagnostičkog ultrazvuka. Termalni indeks kod ARFI metoda je nešto viši nego kod dijagnostičkog ultrazvuka međutim, komercijalne metode dizajnirane su da rade unutar dijagnostičkih limita. Primjena ARFI metoda ne preporučuje se paralelno s uporabom kontrastnog ultrazvučnog sredstva (zbog potencijalnog rizika kavitacije mjehurića uz MI>0.4) te u prenatalnoj dijagnostici. U drugim scenarijima štetni bioefekti se ne očekuju niti su do sada prijavljeni.[39]

1.2.4. PRIMJENA ELASTOGRAFIJE U KLINIČKOJ PRAKSI

Elastografija je danas široko primjenjivana metoda, u barem jednom obliku dostupna na gotovo svakoj ultrazvučnoj platformi. Dijagnostičar mora poznavati prednosti i ograničenja pojedinih tehnologija kako bi mogao izabrati onu koja će mu pružiti najvrjednije podatke u određenoj kliničkoj situaciji.[41]

Općenito, elastografija se koristi kao komplementarna metoda drugim slikovnim pretragama u diferencijaciji benignih i malignih lezija dojke, štitnjače i prostate, te također pomaže u odabiru najsuspektnijeg lokusa za citološku punkciju ili biopsiju. U obradi mišićno-koštanih bolesti komplementarna je metoda konvencionalnom ultrazvuku u dijagnostici tendinopatije Ahilove tetive, a također se pokazala korisnom u praćenju promjena krutosti mišića kod oboljelih od spastične cerebralne paralize.[41]

U gastroenterologiji, elastografija je danas nezaobilazna metoda za evaluaciju stupnja fibroze jetre, pri čemu je za ovu indikaciju najviše korištena tehnika tranzijentne elastografije (Fibroscan). Primjena elastografije prilikom ehoendoskopije pomaže u diferencijaciji benignih i malignih fokalnih lezija gušterače, detekciji limfnih čvorova najsuspektnijih na malignu invaziju i karakterizaciji submukoznih i polipoidnih tvorbi stijenke probavnog sustava (Slika 11).[53]



Slika 11. Endoskopski (A), ultrazvučni (B) i elastografski (C) prikaz hiperplastičnog polipa rektuma.
Polip prikazan ultrazvukom (debela plava strelica, slika B) u području stabilnog elastograma (ocrtano žuto, slika C) prikazuje se heterogenim uzorkom boja što se u nalazu *strain* elastografije opisujemo kao ''*mixed tissue*''. Tanke plave strelice označavaju područja neadekvatnog elastografskog signala (Noise Reject Filter).

1.2.4.1. PRIMJENA STRAIN ELASTOGRAFIJE U DIJAGNOSTICI UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

EFSUMB je u svojim smjernicama i preporukama za uporabu elastografije u kliničkoj praksi, objavljenim 2013. godine,[53] prepoznao *strain* elastografiju kao korisnu metodu u razlikovanju upalne i fibrozne stenoze crijeva dok u smjernicama za primjenu gastrointestinalnog ultrazvuka u dijagnostici upalnih bolesti crijeva iz 2018. godine[30] navodi kako je elastografijom moguće evaluirati krutost stenoze u Crohnovoj bolesti. Na žalost, metoda nije u širokoj uporabi jer, iako je do sada provedeno više istraživanja koja su dokazala korelaciju rezultata *strain* elastografije s fibroznom alteracijom stijenke crijeva, nije provedena studija na velikom broju ispitanika temeljem koje bi se definirao standardiziran, kvalitativan ili kvantitativan, nalaz u toj indikaciji.

Većina objavljenih studija su heterogene, s malim brojem ispitanika, a fokusirale su se na uporabu *strain* elastografije transabdominalnom sondom u razlikovanju uznapredovale, kliničke fibroze od upalno promijenjene i/ili zdrave stijenke crijeva.[54-61] Samo su četiri, koliko nam je poznato, postavile drugačiju hipotezu. Ishikawa je proučavao korisnost SE u dijagnostici UK[62], Havre je proučavao korisnost SE u diferencijaciji fibrozne stenoze i adenokarcinoma[63], Orlando je proučavala SR u predikciji odgovora na biološku terapiju[64], a jedino istraživanje kod kojeg je korišten ehoendoskop objavljeno je 2011. i proučavalo je korisnost SE u diferencijaciji CB i UK[37]. Sažetak dosadašnjih istraživanja prikazan je Tablici 3.

Tablica 3. Sažetak studija koje su proučavalu primjenu strain elastografije u dijagnostici upalnih bolesti crijeva

	Ultrazvučna platforma/ sonda	Ispitanici	Analizirani segment	Analizirani parametri/ Dijagnostičke metode	Zlatni standard	Zaključak studije
Kim i sur. 2008[54]	Philips Trans-Abdominalna Sonda	Animalni model Lewis štakori 6 TNBS tretirane životinje (fibroza kolona) 5 Kontrole	TNBS tretiranje životinje: Fibrozirani segment stijenke kolona Interna kontrola: zdravi segment stijenke kolona iste životinje Kontrole: Zdrava stijenka	*In vivo* Normalizirani strain stijenke *Ex vivo* Tenzometrija reseciranog tkiva (TNBSK tretiranje životinje, kontrole)	PH analiza reseciranog tkiva (TNBS tretirane životinje, kontrole)	SE mjerenja korelirala su s in vivo elastometrijom i PH nalazom
Stidham i sur. 2011[55]	Zonare Trans-Abdominalna Sonda	Animalni model Lewis štakori (TNBS tretiranje životinje) 6 Kolitis 5 Fibroza 3 Kontrole	TNBS tretiranje životinje: Bolešću zahvaćen segment kolona Interna kontrola: zdravi segment stijenke kolona iste životinje Kontrole: Zdrava stijenka	*In vivo* Normalizirani strain stijenke *Ex vivo* Tenzometrija reseciranog tkiva (TNBS tretirane životinje, kontrole)	PH analiza reseciranog tkiva (TNBS tretirane životinje, kontrole)	NS stijenke značajno se razlikuje između zdrave, inflamirane i fibrozno promijenjene stijenke Značajna razlika TM u sve tri skupine Nalazi NS i TM koreliraju
		CB 7 pt Simptomatska stenoza TI	Stenozirani segment TI Interna kontrola: Zdravi segment tankog crijeva istog bolesnika	*In vivo* Normalizirani strain stijenke *Ex vivo* Tenzometrija stenoziranog i zdravog segmenta reseciranog tkiva	PH analiza reseciranog tkiva	NS stijenke fibroziranog segmenta značajno se razlikuje od NS zdravog segmenta Značajna razlika TM između fibroznog segmenta i zdravog segmenta Nalazi NS i TM koreliraju
Ishikawa i sur. 2011[51]	Hitachi Trans-Abdominalna Sonda	UK 37 pt 17 lijevostrani kolitis 20 pankolitis	Stijenka silaznog kolona	Vizualna analiza -Kategorička skala	Kolonoskopija	Nalaz elastografije korelira s endoskopskim nalazom
Rustemović i sur. 2011[28]	Hitachi Ehoendoskop	CB 30 pt (aktivni+remisija) UK 25 pt (aktivni+remisija) Kontrola 28 pt	Stijenka rektuma Perirektalno masno tkivo	Strain Ratio ROI1: stijenka rektuma ROI2: perirektalno tkivo (15 mm od stijenke, isti promjera kao ROI1)	Kolonoskopija Rektosigmoidoskopija PH sluznice	Temljem SR mjerenja moguće je razlikovati CB i UK
Havre i sur. 2014[52]	Hitachi Trans-Abdominalna Sonda	Resecirano tkivo: 9 pt CB stenoza 16 pt adenokarcinom 3 pt adenom	Resecirana stijenka crijeva s patološkim supstratom Resecirani mezenterij	Vizualna analiza -Kategorička skala po Jannsenu -Vizualno analogna skala Strain Ratio ROI1: patološki supstrat ROI2: na istoj udaljenosti od sonde podjednake cirkumefrencije kao ROI1	PH analiza reseciranog tkiva	SE (VAS i SR) razlikuje Crohn stenozu i adenokarcinom od adenoma ali ne i Chron stenozu od adenokarcinoma

Tablica 3. Sažetak studija koje su proučavalu primjenu strain elastografije u dijagnostici upalnih bolesti crijeva (nastavak)

Baumgart i sur. 2014[45]	Hitachi Trans-Abdominalna Sonda	CB 10 pt Simptomatska stenoza TI	Stenozirani segment TI Interna kontrola: Zdravi segment tankog crijeva istog bolesnika	*In vivo* Strain Histogram stijenke →Preoperativno →Intraoperativno *Ex vivo* Strain Histogram stijenke →postoperativno Tenzometrija zdravog segmenta reseciranog tkiva	PH analiza reseciranog tkiva	SH je viši u stenoziranom nego u zdravom segmentu (SH razlikuje fibrozirano i ne-fibrozirano tkivo) Pre-, intra- i postoperativno korelacija SE nalaza Nalazi SE i TM koreliraju
Fraquelli i sur. 2015[46]	Philips Trans-Abdominalna Sonda	CB 23 pt stenoza TI Kontrole: 20 pt s L1 B1 bolesti	Bolešću zahvaćen segment tankog crijeva i mezenterij	Vizualna analiza Strain ratio ROI1: kvadrat 0.5 cm^2 nad stijenku ileuma ROI2: kvadrat 0.5 cm^2 nad mezenterij uz ileum	PH analiza reseciranog tkiva	SR je dobro razlikuje uznapredovalu fibrozu u odnosu na blagu i umjerenu Vizualna skala ne korelira s histološkim stupnjem fibroze Fibroza utječe na SR mjerenja Aktivna/kronična upala ne utječe na SR mjerenja
Sconfienza i sur. 2016[47]	Esaote Trans-Abdominalna Sonda	CB 16 pt bolest TI 7 inflamatorna stenoza 6 fibrozna stenoza	Bolešću zahvaćen segment TI	Vizualna analiza -Podjela ROI na 8 segmenata →formiranje RTE scora (bodovanje ovisno o predominantnoj boji u svakom segmentu)	MR	SE pomaže u in vivo diferencijaciji inflamatorne i fibrozne stenoze
Lo Re i sur. 2017[48]	Samsung Trans-Abdominalna Sonda	CB 35 pt Bolešću zahvaćen ileum	Zdravo/bolesno mezenterijsko tkivo Zdravi/bolesni segment tankog crijeva	Vizualna analiza	Ileokolonoskopija + PH analiza mukoznih biopsija MR	Statistički značajna korelacija SE i MR nalaza mezenterijskog tkiva (zdravi segment, bolešću zahvaćen segment) Nejasan prikaz rezultata SE analize stijenke crijeva
Serra i sur. 2017[49]	Philips Trans-Abdominalna Sonda	CB 26 pt Stenoza TI	Bolešću zahvaćen segment TI i mezenterij	Strain Ratio ROI1: stijenka crijeva ROI2: crveni segment elastograma	PH analiza reseciranog tkiva	Nije nađena korelacija između SR i PH nalaza (*fibrosis score*, inflammatory score)
Quia i sur. 2018[50]	Philips Trans-Abdominalna Sonda	CB 20 pt Stenoza TI	Stenozirani segment TI	Vizualna analiza B-MOD UZV	Ileokolonoskopija + PH analiza mukoznih biopsija PH analiza reseciranog tkiva	Kombinacija CEUS+SE+B-MOD ima veću dijagnostičku točnost u razlikovanju fibrozne od inflamatorne stenoze u odnosu na svaku metodu pojedinačno
Orlando i sur. 2018[53]	Philips Trans-Abdominalna Sonda	CB 30 pt Aktivna bolest TI bez kliničke stenoze	Bolešću zahvaćen segment terminalnog ileuma	Strain Ratio ROI1: terminalni ileum ROI2: mezenterijsko tkivo B-MOD UZV	SE i UZV mjerenja: -Baseline -14. tj od početka terapije -52. tj od početka terapije	Bolesnici s incijalno nižim SR su imali bolji terapijski odgovor na anti-TNF terapiju (definicija th. odgovora: stijenka<3 mm) SR se nije razlikovao u 0, 14. i 52. tj. (upala ne utječe na SR)

CB Crohnova bolest; CEUS engl. *contrast enhanced ultrasound*; MR magnetska rezonancija; NS normalizirani *strain*; PH patohistološka; pt pacijenti; ROI engl. region of interest; SE *strain* elastografija; SH Strain Histogram; SR Strain Ratio; TI terminalni ileum; TM tenzometrija; TNBS trinitrobenzensulfonska kiselina; UK ulcerozni kolitis; UZV ultrazvuk; VA vizualna analiza; VAS vizualno analogna skala

Prva objavljena studija u ovom području bila je od strane Kim i suradnika 2008. godine, na animalnom modelu Lewis štakora. Kolitis i fibroza stijenke debelog crijeva inducirani su intrarektalnom aplikacijom trinitrobenzensulfonske (TNBS) kiseline. SE mjerenja rađena su *in vivo* a potom su, nakon eutanazije životinja, učinjena tenzometrijska mjerenja reseciranog crijeva s kojima su SE rezultati dobro korelirali.[54]

Stidham je 2011. godine ponovio ekperiment na štakorima i potvrdio Kimove rezultate, a slično istraživanje napravio je i na humanom modelu. SE je rađena kod sedam CB bolesnika sa stenozom ileuma, prije operativnog zahvata, a potom je tenzometrija rađena na reseciranom tankom crijevu, ponovno s nalazom pozitivne korelacije.[55]

Baumgart je u svoju studiju uključio 10 bolesnika s CB stenozom. Pseudokvantitativna SE analiza (Strain Histogram) zahvaćenih i ne-zahvaćenih segmenata crijeva rađena je transabdominalnom sondom prije i tijekom operativnog zahvata. Postoperativno učinjena je SE reseciranog tkiva a potom i tenzometrija. Prijavljena je dobra korelacija između pre-, intra- i postoperativnih SE mjerenja, kao i korelacija elastografskih mjerenja s rezultatima tenzometrije i stupnjem fibroze utvrđenim kasnijom patohistološkom analizom.[56]

Fraquelli je uspoređivala nalaze SE između CB bolesnike sa stenozirajućim i onih s inflamatornim fenotipom. Kao zlatni standard korišten je patohistološki nalaz, elastograme su interpretirala dva operatera, pri čemu je korištena vizualna analiza (svakoj boji pridodana je jedna numerička vrijednost, od 0 do 5) te su rađena SR mjerenja. SR vrijednosti, no ne i kategorička skala, korelirale su s težinom fibroze.[57]

I Serra je koristila patohistološki nalaz kao zlatni standard, međutim metodologija je bila nešto drugačija. Na stenoziranom segmentu rađeno je pet video snimki od po 20 elastograma, izračunat je prosječni SR 20 elastograma svake snimke, a potom prosječni SR pet snimki. Za generiranje elastograma nije korištena eksterna kompresija već interne pulsacije. Rezultati ovog istraživanja nisu korelirali s histološkim nalazom.[60]

U studiji od Quaie uspoređivana je dijagnostička točnost konvencionalnog ultrazvuka, kontrastnog ultrazvuka i SE (analiza skale boje) u razlikovanju upalne i fibrozne stenoze. Nalaze su interpretirala dva operatera a uključili su 20 CB bolesnika. Prema njihovim rezultatima, kombinacija ove tri tehnike ima veću specifičnost i osjetljivost nego svaka metoda pojedinačno. Interopservatorska pouzdanost ocjenjena je kao umjerena ali najbolja za SE metodu.[61]

Vrlo zanimljivu tehniku analize slike koristili su Sconfienza i suradnici. Oni su elastogram cijelog stenoziranog segmenta podijeliti na 8 dijelova a potom je u svakom segmentu definirana predominantna boja. Svakoj boji pridodana je numerička vrijednost (1- crveno, 2- zeleno, 3 - plavo). Ukupan zbroj bodova odražavao je "RTE score" koji je bio niži za inflamatorne u odnosu na fibrozne stenoze.[58]

Lo Re i suradnici procjenjivali su podudarnost nalaza MR i i SE u 35 CB bolesnika. Analizirane su upalne i fibrozne promjene stijenke terminalnog ileuma i mezenterija te je zaključeno kako je nalaz SE interpretiran vizualnom analizom podudaran s T2 mjerenim slikama.[59]

Orlando je također evaluirala terminalni ileum no uz nešto drugačiju hipotezu. Naime, ona je pretpostavila da se SR vrijednost može koristiti u predikciji odgovora na terapiju. Mjerila je debljinu stijenke i SR terminalnog ileuma i okolnog mezenterija u 12 bolesnika sa stenozirajućim fenotipom (bez kliničke stenoze) i 18 bolesnika s inflamatornim fenotipom neposredno prije, te nakon 14. i 52. tjedna od započinjana anti-TNF terapije. Svi bolesnici imali su incijalno zadebljalu stijenku (>3 mm) dok je kao ultrazvučni marker terapijskog odgovora (transmuralnog cijeljenja) u 14. ili 52. tjednu definirana stijenka <3mm. Bolesnici koji su odgovorili na terapiju imali su inicijalno niži SR u odnosu na *non-respondere*. Nije bilo razlike u SR u 0., 14. i 52. tjednu. Njezini rezultati sugeriraju da upalna komponenta ne utječe na vrijednost SR.[64]

Havre je radio *ex vivo* elastografiju reseciranog tkiva – 16 sekcija CB stenoze, 18 adenokarcinoma i četiri adenoma. SE mjerenja interpretirana su prema kategorijskoj klasifikaciji, vizualno analognoj skali te je mjeren SR. Rezultati pretraga značajno su se razlikovali između adenoma i adenokarcinoma no ne i adenokarcinoma i CB stenoze.[63]

Ishikawa i suradnici radili su SE stijenke silaznog kolona u 37 UK bolesnika i nalaze uspoređivali s nalazom kolonoskopije. Osmislili su vizualni *scoring* sustav pri čemu su svakom uzorku elastograma pridodali jednu brojčanu vrijednost, od 0 do 4 (0- uredan nalaz, 4 – plavo (kruto)), a endoskopsku aktivnost bolesti također su gradirali na skali od 0 do 4 (0- uredna sluznica, 4 – ekstenzivni ulkusi). Zaključili su kako uzorak elastograma reflektira endoskopski nalaz.[62]

Pilot studija koja je proučavala ulogu SR mjerenja u diferencijaciji CB i UK osmislila je grupa autora iz moje ustanove. U istraživanje su uključeni bolesnici s poznatim CB i UK i zdrave kontrole a elastografija je rađena transrektalnim ultrazvukom s lateralnom optikom.

Kliničke karakteristike bolesnika prikazane su u Tablici 4, sažetak rezultata prikazan je u Tablici 5. Mjerena je debljina stijenke rektuma, SR je mjeren tri puta za svakog ispitanika. ROI 1 postavljen je nad stijenku, a ROI 2 nad perirektalno tkivo. Svi CB bolesnici imali su značajno deblju stijenku i SR u odnosu na kontrolnu skupinu, a SR je bio viši u CB bolesnika s aktivnom bolesti rektuma u odnosu na bolesnike u remisiji (bez razlike u debljini). S druge strane, nije bilo razlike između debljine stijenke i SR između svih UK bolesnika i kontrola ali je podgrupa bolesnika s aktivnom bolesti imala deblju stijenku (bez razlike u SR). Svi CB bolesnici imali su značajno deblju stijenku i viši SR u odnosu na sve UK bolesnike. U podgrupama bolesnika s aktivnom bolesti, CB bolesnici imali su viši SR u odnosu na UK bolesnike, no nije nađeno značajne razlike u debljini stijenke. Temeljem rezultata studije, zaključeno je kako je moguće razlikovati CB i UK temeljem SR mjerenja.[37]

Tablica 4. Kliničke karakteristike bolesnika uključenih u pilot studiju razlikovanja razlikovanja Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa temeljem Strain Ratio mjerenja

		Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	Kontrolna skupina
	Ukupan broj bolesnika	30 (46.7% zahvaćen rektum)	25	28
Endoskopska aktivnost bolesti u rektumu*	Inaktivna bolest	10/24	-	-
	Blaga aktivnost	9/24	-	-
	Značajna aktivnost	5/24	-	-
	Baron *score* 0	-	11/25	-
	Baron *score* 1	-	3/25	-
	Baron *score* 2	-	11/25	-
	Baron *score* 3	-	0	-

*procjena endoskopske aktivnosti sluznice rektuma za bolesnike s Crohnovom bolesti (CB) temeljila se na procjeni endoskopičara (inaktivna bolest – bez vidljivih promjena sluznice; blaga aktivnost – eritem sluznice s/bez erozija, bez ulkusa; značajna aktivnost – ulkusi ili spontano krvarenje). 24 od 30 CB bolesnika podvrgnuto je endoskopskom pregledu prije transrektalnog ultrazvuka. Procjena endoskopske aktivnosti za bolesnike s ulceroznim kolitisom temeljila se na Baron *scoru.*

Tablica 5. Sažetak rezultata pilot studije razlikovanja Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa temeljem Strain Ratio mjerenja

	Debljina stijenke rektuma (mm)	Strain Ratio (medijan)
Kontrolna skupina	3.6	0.68
Svi UK bolesnici	4.2	0.65
UK bolesnici s aktivnom bolesti u rektumu	4.5	0.49
Svi CB bolesnici	5	1.18
CB bolesnici s aktivnom bolesti u rektumu	?	1.37
CB bolesnici bez aktivne bolesti u rektumu	4.65	0.97

1.2.4.2. PRIMJENA DRUGIH ELASTOGRAFSKIH METODA U DIJAGNOSTICI UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Za razliku od SE, ARFI Imaging i kvantitativne metode u dijagnostici upalnih bolesti crijeva proučavane su u manjem opsegu. I u ovom slučaju istraživanja su uglavnom usmjerena da uporabu elastografije transabdominalnom sondom u razlikovanju fibrozne i upalne stenoze. Kao i kod SE, pokazalo se da kvantitativna mjerenja u ovom kontekstu koreliraju sa stupnjem fibroze[65], no zbog manjka studija koje su ih direktno uspoređivale, teško je reći koja je elastografska metoda najpreciznija. Obzirom da je prostorna rezolucija kvalitativnih metoda bolja, teoretski bi bile primjenjivije za evaluaciju malih regija kao što je stijenka s crijeva. S druge strane, kvantitativne metode pružaju podatke koji su manje podložni subjektivnoj interpretaciji.[38]

2013. godine, Dillman je objavio rezultate svoje studije na animalnom modelu Lewis štakora kod kojih je upala i fibroza stijenke crijeva, kao u Kimovoj studiji[54], inducirana aplikacijom TNBS kiseline. On je uspoređivao nalaz pSWE s patohistološkim nalazom reseciranog segmenta i zaključio da je *point shear wave* elastografijom moguće razlikovati upalu i fibrozu. U ovoj studiji nije bilo kontrolne skupine obzirom da istraživači nisu mogli napraviti *in vivo* elastografska mjerenja na zdravom, ne-zadebljanom tkivu.[66] Godinu kasnije, uspoređivao je nalaz pSWE i *shear wave speed imaginga* sa stupnjem upale i fibroze na humanom modelu. Uključio je bolesnike koji su bili podvrgnuti operativnom zahvatu zbog dokazane ili suspektne Crohnove bolesti B2 fenotipa. Rađena su *ex vivo* mjerenja stijenke reseciranog tankog crijeva i kolona, rezultati su korelirali sa stupnjem fibroze ali ne i upale.[67] I Chen je u svom radu iz 2018. došao do istog zaključka no malo drugačijom metodologijom. On je elastografiju radio *in vivo*, prije operacije, paralelno s doplerom, kojim je dobro detektirana upalna aktivnost. Stoga je za neinvazivno razlikovanje upale i fibroze preporučio kombinaciju ovih metoda.[68] Goertz je uspoređivao nalaz pSWE stijenke kolona bolesnika s aktivnim UK i zdravih dobrovoljaca. Brzine posmičnih valova bile su više u bolesnika s UK što sugerira veću krutost bolesnog crijeva.[69]

1.3. SVRHA RADA

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis dva su entiteta iz spektra upalnih bolesti crijeva čije razlikovanje je ključno u odabiru odgovarajućeg terapijskog protokola kojim ćemo učinkovito kontrolirati upalu i time smanjiti rizik nepovoljnog tijeka bolesti.

Osim patohistološkog nalaza granuloma, koji se rijetko vide u endoskopski dobivenim uzorcima sluznice, patognomičan nalaz drugih metoda, sastavnica konvencionalnog UBC dijagnostičkog algoritma, koji bi razlikovao ove dvije bolesti, nije definiran. Dijagnoza se postavlja temeljem kombinacije kliničke slike i nalaza različitih laboratorijskih, endoskopskih i slikovnih pretraga, a potom se zaključak izvodi ovisno o tome karakteristike koje bolesti prevladavaju. Stoga ne začuđuje da se ulažu napori u istraživanje alternativnih dijagnostičkih opcija, s naglaskom na minimalno invazivne postupke, kojima bismo mogli povećati točnost cjelokupnog dijagnostičkog postupka ili čak definirati to ključno razlikovno svojstvo kojim bi u potpunosti anulirali dijagnostičke nedoumice.

UBC su u osnovi bolesti stijenke crijeva, dakle cilj pretraga je što preciznije definirati njezine karakteristike. Transabdominalnim ultrazvukom u B-MODU, koji nam daje podatke o motilitetu te morfologiji stijenke i ekstraluminalnih struktura, u kombinaciji s kontrastnim ultrazvukom, koji nam daje podatke o prokrvljenosti, moguća je dobra procjena distribucije, ekstenzije i aktivnosti bolesti. Elastografija, također na ultrazvuku temeljena metoda, jedina je *in vivo* pretraga koja daje podatke o krutosti stijenke i kao takva se nameće kao logična sastavnica cjelovitog ultrazvučnog pregleda.

U svakodnevnom kliničkom radu najveći diferencijalno-dijagnostički problem predstavlja Crohn kolitis ne-stenozirajućeg, ne-penetrirajućeg fenotipa i ulcerozni kolitis. Te bolesti razlikuju se po uzorku odlaganja kolagena i karakteristikama upale, a pod pretpostavkom da i fibroza i upala mijenjaju mehanička svojstva stijenke, krutost stijenke nameće se kao jedan od mogućih parametara kojim bi se mogle diferencirati.

Svrha ovog rada je utvrditi da li je temeljem pseudokvantitativnih mjerenja dobivenih *strain* elastografijom učinjenom transrektalnim ultrazvukom, Strain Ratiom i Histogram Ratiom, koja odražaju krutost stijenke rektuma, moguće razlikovati Crohn kolitis i ulcerozni kolitis u aktivnoj fazi bolesti.

Do sada je u literaturi objavljena jedna pilot studija koja je postavila takvu hipotezu a provedena je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb pri čemu je glavni istraživač bio voditelj ovog rada, prof.dr.sc.Nadan Rustemović. Cilj istraživanja bio je usporediti Strain Ratio stijenke rektuma i perirektalnog tkiva bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolesti, neovisno o upalnoj aktivnosti, a sukladno tome ispitivane skupine činili su bolesnici i u aktivnoj fazi i u

remisiji. Na tom iskustvu postavljeni su temelji za ovo istraživanje koje se od pilot studije razlikuje po tehničkim aspektima izvođenja elastografskih mjerenja, uvođenju novog parametra, Histogram Ratia, i karakteristikama ispitanika s upalnim bolestima crijeva.

2. HIPOTEZA

Temeljem podataka o mehaničkim svojstvima stijenke rektuma i perirektalnog tkiva, dobivenih pseudokvantitativnim elastografskim mjerenjima, moguće je razlikovati dva osnovna oblika upalnih bolesti crijeva, Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

OPĆI CILJ:

Strain elastografijom u stvarnom vremenu, učinjenom transrektalnim ultrazvukom, analizirati krutost stijenke rektuma i perirektalog tkiva u oboljelih od Crohnove bolesti, sa zahvaćanjem debelog crijeva, i ulceroznog kolitisa, u aktivnoj fazi bolesti, pseudokvantitativnim metodama: izračunom Strain Ratia i izračunom omjera prosječne vrijednosti Histograma (Histogram Ratia).

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Odrediti srednju vrijednosti Strain Ratia stijenke rektuma i perirektalnog tkiva u oboljelih od CB i UK
2. Odrediti srednju vrijednost omjera prosječne vrijednosti Histograma stijenke rektuma i perirektalnog tkiva u oboljelih od CB i UK
3. Odrediti graničnu vrijednost Strain Ratia stijenke rektuma i perirektalnog tkiva temeljem koje možemo razlikovati CB i UK
4. Odrediti graničnu vrijednost omjera prosječne vrijednosti Histograma stijenke rektuma i perirektalnog tkiva temeljem koje možemo razlikovati CB i UK
5. Odrediti osjetljivost i specifičnost navedenih pseudokvantitatinih elastografskih metoda u dijagnostici upalnih bolesti crijeva

4. ISPITANICI I METODE

4.1. ISPITANICI

Istraživanje je provedeno u Klinici za unutarnje bolesti, Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 2014. do 2019. godine. Istraživanje je provedeno kao presječno, opažajno istraživanje u kojem su ispitanici podijeljeni u tri skupine – skupinu ispitanika s od ranije poznatom Crohnovom bolesti, skupinu ispitanika s od ranije poznatim ulceroznim kolitisom i kontrolnu skupinu koju su činili ispitanici bez anamnestičkih, kliničkih i endoskopskih znakova upalne bolesti crijeva.

Kriteriji za uključivanje bolesnika u istraživanje bili su sljedeći:

- Dob iznad 18 godina
- Muški ili ženski spol
- Dobrovoljno potpisivanje informiranog pristanka
- Ranije postavljena dijagnoza Crohnove bolesti, sukladno ECCO smjernicama, kod kojih je bolešću zahvaćeno debelo crijevo, neovisno o proksimalnijim lokalizacijama, s endoskopski aktivnom bolesti u području debelog crijeva
- Bolesnici s utvrđenim ulceroznim kolitisom, pri čemu je dijagnoza postavljena sukladno ECCO smjernicama, kod kojih je bolešću zahvaćen rektum, neovisno o proksimalnijoj ekstenziji, s endoskopski aktivnom bolesti u području rektuma
- Bolesnici kod kojih nema kliničkih ni laboratorijskih znakova upalne bolesti crijeva niti je kolonoskopija učinjena zbog sumnje na upalnu bolest crijeva

Kriteriji za neuključivanje bolesnika u istraživanje bili su sljedeći:

- Kirurška intervencija u području rektuma
- Slijepo zatvoren rektum nakon kirurškog zahvata

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb kao i od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svi ispitanici upoznati su s protokolom i svrhom istraživanja, a prije uključivanja potpisali su informirani pristanak. Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim načelima i Deklaracijom iz Helsinkija iz 2000. godine.

4.2. METODE

U istraživanje su uključeni ispitanici kod kojih je endoskopska pretraga (rektosigmoidoskopija ili kolonoskopija) učinjena u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. U svih bolesnika s upalnim promjenama sluznice rektuma uzimane su biopsije rektuma koje su slane na patohistološku analizu. U bolesnika bez makroskopski vidljivih upalnih promjena sluznice rektuma biopsije nisu uzimane. Ispitanici nisu bili podvrgnuti endoskopskom pregledu u svrhu ovog istraživanja već je pretraga učinjena u sklopu obrade osnovne bolesti.

Bolesnici s od ranije postavljenom dijagnozom upalne bolesti crijeva, ako se endoskopskim pregledom utvrdila aktivna bolest debelog crijeva, razmatrani su za uključenje u istraživanje. Aktivnost bolesti za bolesnike s ulceroznim kolitisom utvrđivala se temeljem odrednica *Mayo endoscopic subcorea* (Mayo =>1), dok se kod bolesnika s Crohnovom bolesti utvrđivala temeljem odrednica *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD). S obzirom na to da je u ovom istraživanju od interesa bila samo aktivnost bolesti u rektumu, kod bolesnika s CB kod kojih je na endoskopskom nalazu opisana promjena debelog crijeva uključena u SES-CD smatrani su aktivnom bolesti neovisno o ukupnom *scoru*. Bolesnici kod kojih su makroskopske promjene sluznice opisane kao aftozni ulkusi <0,5 cm sa zahvaćenosti površine <10% svrstani su u skupinu CB blage upalne aktivnosti dok su ostali svrstani u skupinu umjerene/teške upalne aktivnosti.

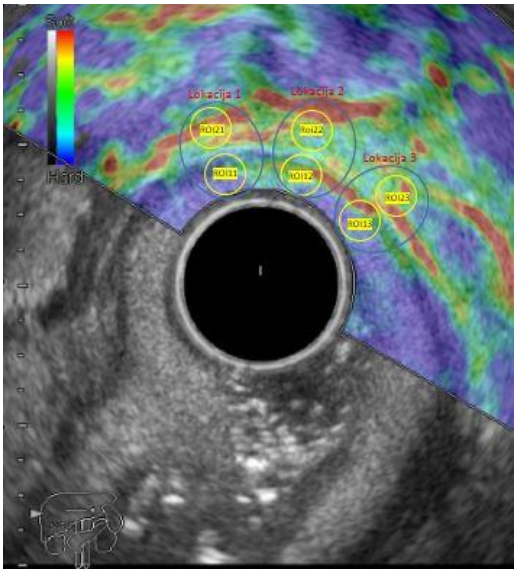
Za uključivanje u kontrolnu skupinu razmatrani su bolesnici kod kojih na nalazu endoskopskog pregleda nije opisano znakova upalne bolesti crijeva niti drugog upalnog zbivanja u području debelog crijeva.

Kod svih ispitanika koji su zadovoljavali uključne kriterije zabilježeni su opći podaci (dob, spol, tjelesna visina, tjelesna težina, indeks tjelesne težine, engl. *body mass index*, BMI). Kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva dodatno su zabilježeni podaci o distribuciji i ponašanju bolesti (Montrealska klasifikacija za CB skupinu), odnosno ekstenziji (za UK skupinu), duljini trajanja bolesti te o ranijoj i sadašnjoj UBC-specifičnoj terapiji.

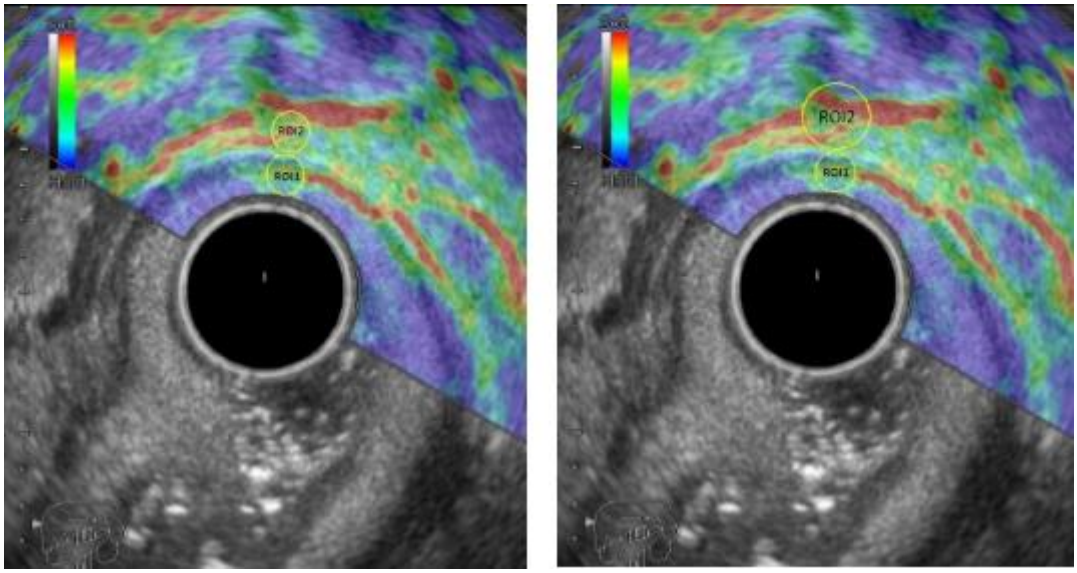
U bolesnika s upalnom bolesti crijeva, kod kojih je dijagnostička endoskopija učinjena prije više od sedam dana, a imali su klinički aktivnu bolest, aktivnost bolesti dodatno se evaluirala ehoendoskopom no u tom slučaju nisu ponovno uzimane biopsije.

Kod bolesnika je potom učinjena *strain* elastrografija u stvarnom vremenu transrektalnim ultrazvukom. Pretraga se radila u Sali Centra za intervencijsku gastroenterologiju ehoendoskopom (Pentax EG-3670URK) kombiniranim s hardverom i softverom proizvođača Hitachi (HI VISION Avius). Sve pretrage radio je isti operater (doktorand). Za pretragu nije bila potrebna prethodna priprema. Pretraga se izvodila u lijevom

lateralnom dekubitalnom položaju, aparat se uvodio pod kontrolom oka pri čemu se simultano pratio endoskopski nalaz i nalaz B-MOD ultrazvuka. Nakon što se sonda pozicionirala u rektumu uključena je aplikacija za elastografiju. Nježnim manevrima vrha endoskopa komprimirana je stijenka rektuma do postizanja stabilnog elastograma kada je slika je zamrznuta. Incijalno je evaluirana stratifikacija slojeva stijenke rektuma i izmjerena je debljina, potom je postavljen ROI 1 (kružnog oblika) nad stijenku rektuma i ROI 2 (kružnog oblika, otprilike istog promjera kao i ROI 1) nad perirektalno tkivo, neposredno uz samu stijenku, nakon čega je softver automatski izračunao Strain Ratio (B/A). Potom su se na istom elastogramu, na otprilike istom mjestu kao i za SR mjerenja radila Histogram mjerenja (HM) postavljanjem kružnog ROI1 i ROI 2 (otprilike istog promjera kao i za SR mjerenja). Omjer prosječne vrijednosti histograma (Histogram Ratio) ROI2 i ROI1 izračunavao se ručno (HM2/HM1). U slučaju Histogram mjerenja sustav nam je davao podatak o cirkumferenciji ROI (C1, C2) izražen u milimetrima. Svi navedeni podaci su zabilježeni a isti postupak ponovljen je ukupno pet puta na pet različitih elastograma. Za svaki parametar izračunata je središnja vrijednost koja je korištena za daljnju statističku analizu. Nakon što su učinjena glavna mjerenja u dijela ispitanika rađena je provjera utjecaja izbora lokacija regija interesa (ROI1, ROI2) i cirkumferencije regije interesa 2 (ROI 2) na mjerene parametre. Na istom stabilnom elastogramu rađena su tri Strain Ratio i Histogram ratio mjerenja na tri različite lokacije pri čemu su cirkumeferencije ROI1 i ROI2 za sva mjerenja bile podjednake (Slika 12). Potom su na istom elastogramu ali na istoj lokaciji rađena dva Strain Ratio i Histogram Ratio mjerenja pri čemu su kod prvog mjerenja cirkumferencije ROI bile podjednake dok su je kod drugog mjerenja cirkumeferencija ROI2 bila duplo veća od ROI1 (Slika 13). Svi izmjereni parametri zabilježeni su i međusobno uspoređeni.



Slika 12. Tri Strain Ratio i Histogram Ratio mjerenja učinjena na tri različite lokacije na istom elastogramu pri čemu su cirkumeferencije ROI 1 i ROI 2 bile podjednake za sva 3 mjerenja.



Slika 13. Dva Strain Ratio i Histogram Ratio mjerenja učinjena na istoj lokaciji na istom elastogramu pri čemu su u prvom mjerenju cirkumferencije ROI1 i ROI2 bile podjednake dok je u drugom mjerenju cirkumferencija ROI2 bila dva puta veća od cirkumeferencije ROI1.

4.2.1.HITACHI REAL-TIME TISSUE ELASTOGRAFIJA

Hitachi HI VISION Avius ultrazvučna platformna nudi mogućnost *strain* elastografije u stvarnom vremenu (*Real-time Tissue elastography*, RTE), na našem uređaju aplikaciju je moguće pokrenuti samo prilikom pretrage ehoendoskopom. Kao *tracking* metoda, u Hitachi RTE aplikaciju inkorporirana je Extended Combined Autocorrelation Method. Echo signali ''hvataju'' se u stvarnom vremenu, tijekom kompresije i relaksacije tkiva i radi se 2D korelacija u aksijalnom i lateralnom smjeru. Elastogram podesive transparentnosti prikazuje se samostalno ili simultano slici u B-MODU (prikaz u dva prozora) što omogućuje povezivanje mehaničkog svojstva s morfologijom. U postprocesuiranju slike aplikacija koristi filtre *Frame reject* (FR) kojim se iz elastografske sekvence izbacuju elastogrami niske kvalitete i *Noise reject* (NR) kojim se odbacuju pikseli loše kvalitet unutar *framea*, odnosno regije gdje amplituda echo signala nije dovoljno jaka za korelaciju. U područjima neadekvatne kvalitete *straina* umjesto elastograma prikazuje se B-MOD slika. *Elasticity dinamic range* (E-dyn, 0-8) je postavka kojom određujemo povezivanje raspona izmjerenih *strainova* sa skalom boje (''kontrast elastograma''). *Persistence control* je postavka koja određuje trajanje prikaza elastograma na ekranu. Pretrage su se izvodile uz transparentnost elastograma od 26-28%, FR 5, NR 3, E-dyn 4, Persistence 3. *Frame rate* elastografskih slika za sve pretrage bio je podešen na High. Skala boje podešena je da crvena označava područja visokog *straina*, odnosno tkiva niske krutosti, žuta i zelena srednje kruta tkiva, a plava područja niskog *straina*, odnosno, kruta tkiva. Aplikacija nudi mogućnost izračuna Strain Ratia i prosječne vrijednosti Histograma unutar stabilnog elastograma u ručno izabranim regijama interesa. Strain Ratio izračunava se prema formuli B/A. Parametar B označava relativni *strain* u ROI2, izražen u

postotku, parametar A označava relativni *strain* u ROI1. Sustav ne daje podatak o veličini ROI prilikom izračuna Strain Ratia već je podudarnost veličina regija interesa subjektivna procjena operatera, dok prilikom Histogram mjerenja daje podatak o cirkumferenciji izražen u milimetrima.

4.3 STATISTIČKE METODE

Priprema podataka izvršena je pomoću računalnog tabličnog kalkulatora Microsoft Office Excel. Podaci su prikazani tablično i grafički. Kolmogorov-Smirnovljevim testom analizirana je raspodjela kontinuiranih numeričkih vrijednosti te su se shodno dobivenim podacima primijenili odgovarajući neparametrijski testovi. Kategorijske i nominalne vrijednosti su prikazane kroz odgovarajuće frekvencije i udjele a analizirane hi kvadrat testom, odnosno Friedmanovim testom u slučajevima kada je broj ispitanika po ćeliji bio manji od 8. Kontinuirane vrijednosti prikazane su kroz medijane i interkvartilne raspone a razlike između njih analizirane su Kruskal-Wallisovim, odnosno Mann-Whitneyjevim U testom te prikazane Box i Whiskerovom plotu unutar kojeg su prikazane vrijednosti medijana, interkvartilnih raspona, minimalnih i maksimalnih vrijednosti te ekstremnih vrijednosti koje se od medijana razlikuju za više od 1,5 interkvartilnih raspona. Spearmanovi koeficijenti korelacije rho korišteni su u analizi povezanosti pojedinih kliničkih i elastografskih parametara za svaku ispitivanu skupinu. ROC analizom (engl. *Receiver Operating Characteristic Curve, ROC*) analizirana je optimalna granična vrijednost pojedinih vrijednosti mjerenih parametara u dijagnostici upalnih bolesti crijeva. Ponavljana mjerenja na istoj slici analizirana su Wilcoxonovim testom u slučaju jednog ponavljanja (kod dvostruke širine cirkumferencije), odnosno Friedmanovim testom u slučaju tri uzastopna ponavljanja.

P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila programska podrška IBM SPSS Statistics, verzija 25.0 (https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software).

5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 88 ispitanika - 58 ispitanika koji činili su skupinu s dijagnozom upalne bolesti crijeva (UBC skupina) - 28 bolesnika s Crohnovom bolesti (CB skupina), 30 bolesnika s ulceroznim kolitisom (UK skupina), i 30 ispitanika bez znakova upalnih promjena debelog crijeva koji su činili kontrolnu skupinu.

Opisne karakteristike svih ispitanika prikazane su u Tablicama 6 i 7. Skupine se nisu razlikovale po spolu dok su ispitanici koji su činili UBC skupinu bili značajno mlađi i imali niži indeks tjelesne mase u odnosu na kontrole. Značajno manji vremenski interval bio je između dijagnostičke kolonoskopije i TRUS-SE u kontrolnoj skupini u odnosu na UBC skupine.

Tablica 6. Razlike po spolu između ispitivanih skupina Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa i kontrolne skupine: X^2 test

		Skupina						*P*
		CB		UK		Kontrola		
		N	%	N	%	N	%	
Spol	Muški	13	46,4%	17	56,7%	14	46,7%	0,667
	Ženski	15	53,6%	13	43,3%	16	53,3%	

Tablica 7. Razlike u dobi prilikom kolonoskopije/TRUS-SE, vremenskom intervalu između kolonoskopije i TRUS-SE i indeksu tjelesne mase između ispitivanih skupina: Kruskal-Wallisov test s post-hoc Mann-Whitney U testom

Skupina		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			*P*
							25.	Medijan	75.	
Dob prilikom kolonoskopije i TRUS- SE (godine)	CB	28	39,54	15,44	18,00	73,00	26,00	38,50	49,75	<0,001
	UK	30	44,73	18,41	18,00	87,00	26,75	45,50	58,00	
	Kontrola	30	59,10	14,61	26,00	82,00	53,00	61,00	69,25	
Interval TRUS-SE/ Kolonoskopija (dani)	CB	28	8,14	17,19	0,00	69,00	0,00	0,00	4,50	0,006
	UK	30	6,23	9,29	0,00	34,00	0,00	2,00	10,75	
	Kontrola	30	2,87	11,98	0,00	63,00	0,00	0,00	0,00	
BMI (kg/m^2)	CB	28	22,20	5,91	13,72	37,11	17,89	20,11	26,64	<0,001
	UK	30	23,29	3,55	16,07	30,78	20,78	23,17	25,97	
	Kontrola	30	26,68	4,03	18,29	33,95	24,38	27,10	29,66	

	Post-hoc *P* vrijednost (Mann-Whitney U test)		
	CB vs. UK	**CB vs. kontrola**	**UK vs. kontrola**
Dob kolonoskopija/TRUS-SE (godine)	0,362	<0,001	0,002
Interval kolonoskopija/TRUS-SE (dani)	0,402	0,022	0,001
BMI (kg/m2)	0,127	0,001	0,001

Opisne karakteristike specifične za UBC skupinu, uključujući distribuciju i fenotip bolesti za CB skupinu, ekstenzija bolesti za UK skupinu i endoskopski nalaz aktivnosti bolesti prikazane su u Tablici 8.

Tablica 8. Opisne karakteristike specifične za bolesnike s dijagnozom upalnih bolesti crijeva – Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis

		Skupina				*P*
		CB		UK		
		N	**%**	**N**	**%**	
Spol	Muški	13	46,4%	17	56,7%	0,667
	Ženski	15	53,6%	13	43,3%	
Ekstenzija Ulcerozni kolitis	E1	NA	NA	1	3,3%	NA
	E2			8	26,7%	
	E3			21	70,0%	
Distribucija Crohnova bolest	L1±L4	0	0,0%	0	0,0%	
	L2±L4	8	28,6%	0	0,0%	
	L3±L4	20	71,4%	0	0,0%	
Fenotip Crohnova bolest	B1	15	53,6%	NA	NA	
	B2	10	35,7%			
	B3	3	10,7%			
Endoskopski nalaz (aktivnost bolesti)	CB blaga aktivnost	10	35,7%	NA	NA	
	CB umjerena/ teška aktivnost	18	64,3%			
	UK MES1	NA	NA	6	20,0%	
	UK MES2			14	46,7%	
	UK MES3			10	33,3%	

Ispitanici koji su činili CB i UK skupine nisu se razlikovali po spolu (*P*=0,667), dobi prilikom postavljanja UBC dijagnoze (*P*=0,362), indeksu tjelesne mase (*P*=0,127), duljini trajanja bolesti (*P*=0,726), dobi prilikom izvođenja TRUS-SE (*P*=0,362) ni vremenskom intervalu između kolonoskopije, prilikom koje je verificirana aktivnost bolesti, i TRUS-SE pretrage (*P*=0,402) (Tablice 7, 8 i 9).

Tablica 9. Razlike u trajanju bolesti i dobi prilikom postavljanja UBC dijagnoze između između ispitivanih skupina Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa: Kruskal-Wallisov test s post-hoc Mann-Whitney U testom

Skupina		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			*P*
							25.	Medijan	75.	
Trajanje bolesti (godine)	CB	28	8,18	6,58	0,00	27,00	1,50	8,50	12,75	0,726
	UK	30	10,83	11,29	0,00	45,00	1,75	8,00	15,25	
Dob pri postavljanju dijagnoze UBC (godine)	CB	28	31,43	14,95	9,00	59,00	21,00	26,00	47,25	0,362
	UK	30	33,80	15,04	2,00	64,00	22,75	31,00	43,50	

Razlike u učestalosti različitih terapijskih opcija (kategorijske kliničke vrijednosti) između UBC skupina prikazane su u Tablici 10. U CB skupini prijavljena je značajno češća uporaba kortikosteroida u odnosu na UK skupinu (100% vs. 73,3%; *P*=0,003). Učestalost primjene biološke terapije općenito bila je jednaka u obje skupine iako je adalimumab značajno rjeđe propisivan u UK skupini (*P*=0,017).

Tablica 10. Razlike u učestalostima kategorijskih kliničkih vrijednosti između ispitivanih skupina Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa: X^2 test

		Skupina				*P*
		CB		UK		
		N	%	N	%	
5-ASA	Ne	2	7,1%	5	16,7%	0,266
	Da	26	92,9%	25	83,3%	
KORTIKOSTEROIDI	Ne	0	0,0%	8	26,7%	0,003
	Da	28	100,0%	22	73,3%	
AZATIOPRIN	Ne	10	35,7%	16	53,3%	0,178
	Da	18	64,3%	14	46,7%	
METOTREKSAT	Ne	23	82,1%	28	93,3%	0,191
	Da	5	17,9%	2	6,7%	
ADALIMUMAB	Ne	21	75,0%	29	96,7%	0,017
	Da	7	25,0%	1	3,3%	
INFLIKSIMAB	Ne	22	78,6%	24	80,0%	0,893
	Da	6	21,4%	6	20,0%	
VEDOLIZUMAB	Ne	27	96,4%	27	90,0%	0,334
	Da	1	3,6%	3	10,0%	
GOLIMUMAB	Ne	27	96,4%	28	93,3%	0,595
	Da	1	3,6%	2	6,7%	
TAKROLIMUS	Ne	28	100,0%	29	96,7%	0,33
	Da	0	0,0%	1	3,3%	
FILGOTINIB	Ne	28	100,0%	29	96,7%	0,33
	Da	0	0,0%	1	3,3%	
BIOLOŠKA TERAPIJA	Ne	16	57,1%	22	73,3%	0,195
	Da	12	42,9%	8	26,7%	

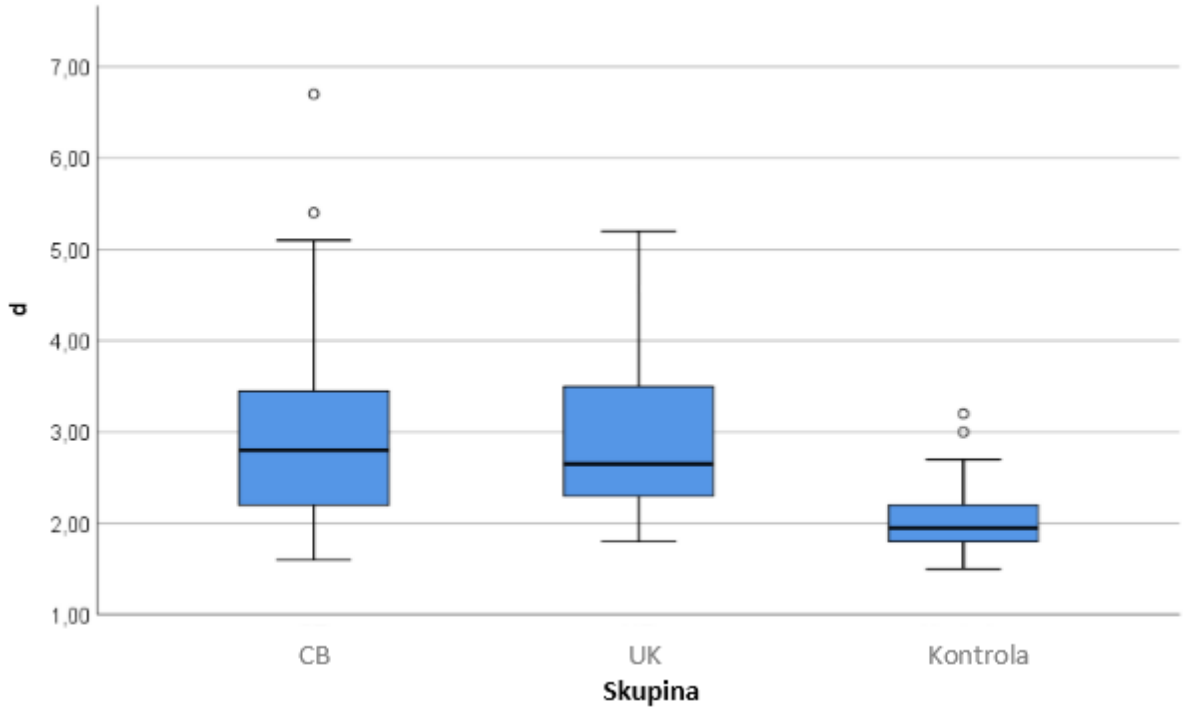
Prilikom B-MOD ultrazvučne analize stijenke rektuma, učestalost nalaza gubitka stratifikacije stijenke nije se razlikovala među skupinama (39,3% CB skupina; 20% UK skupina; 20% kontrole; *P*=0,159).

Debljina stijenke rektuma (d) bila je značajno veća u UBC skupini u odnosu na kontrolnu skupinu (*P*<0,001) a gotovo identična između svih CB i UK bolesnika (*P*=0,981). Rezultati su prikazani u Tablici 11 i na Slici 14.

Tablica 11. Razlike u vrijednostima debljine stijenke rektuma između ispitivanih skupina: Kruskal-Wallisov test s post-hoc Mann-Whitney U testom

Skupina		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			*P*
							25.	Medijan	75.	
d	CB	28	2,99	1,17	1,60	6,70	2,20	2,80	3,48	<0,001
	UK	30	2,89	0,87	1,80	5,20	2,28	2,65	3,53	
	Kontrola	30	2,05	0,38	1,50	3,20	1,80	1,95	2,20	

	Post-hoc P vrijednost (Mann-Whitney U test)		
	CB vs. UK	CB vs. kontrola	UK vs. kontrola
d	0,981	<0,001	<0,001

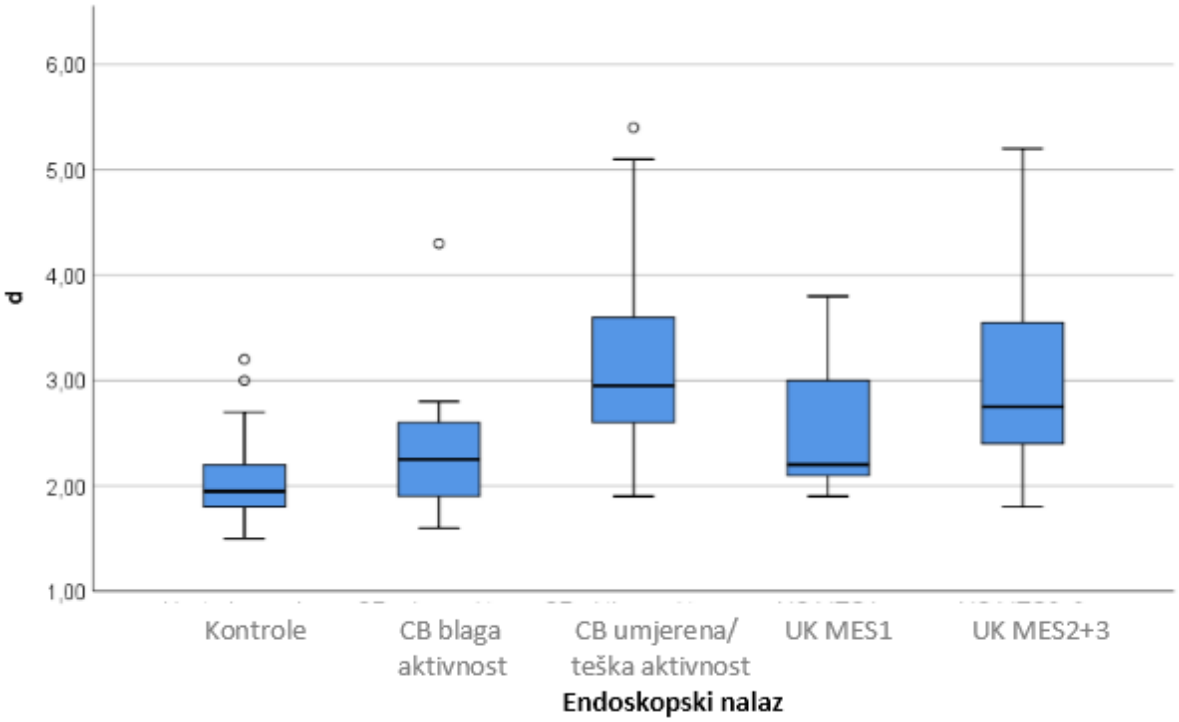


Slika 14. Razlike u vrijednostima debljine stijenke rektuma između ispitivanih skupina.

Kada su UBC bolesnici subklasificirani u skupine ovisno o endoskopskoj aktivnosti bolesti, debljina stijenke rektuma bila je najmanja u kontrolnoj skupini i značajno se razlikovala od vrijednosti u CB umjerene/teške aktivnosti (*P*<0,001), UK MES1 (*P*=0,049) te UK MES2+3 (*P*<0,001) što je prikazano u Tablici 12 i na Slici 15.

Tablica 12. Razlike u debljini stijenke rektuma obzirom na endoskopsku aktivnost bolesti

Endoskopski nalaz		N	Min	Max	Centile			*P*
					25.	Medijan	75.	
d	Kontrole, uredan rektum	30	1,50	3,20	1,80	1,95	2,20	<0,001
	CB blaga aktivnost	10	1,60	4,30	1,90	2,25	2,65	
	CB umjerena/teška aktivnost	18	1,90	6,70	2,60	2,95	3,60	
	UK MES1	6	1,90	3,80	2,05	2,20	3,20	
	UK MES2+3	24	1,80	5,20	2,40	2,75	3,58	



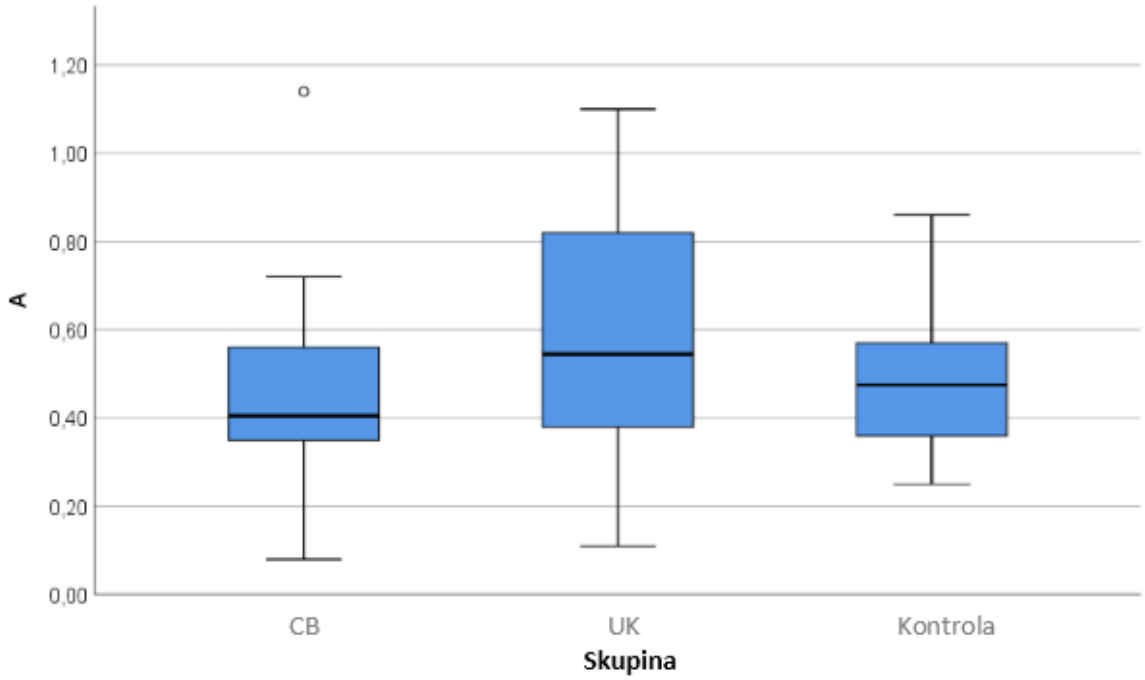
Slika 15. Razlike u debljini stijenke rektuma obzirom na endoskopsku aktivnost bolesti.

Razlike u vrijednostima parametara mjerenih *strain* elastografijom prikazane su u Tablici 13 i na Slici 16. Značajne razlike između CB i UK skupine bile su samo u vrijednostima parametra A koji je bio značajno veći u skupini UK (*P*=0,035).

Tablica 13. Razlike u vrijednostima mjerenih elastografskih parametara između ispitivanih skupina: Kruskal-Wallisov test s post-hoc Mann-Whitney U testom

Skupina		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			*P*
							25.	Medijan	75.	
A	CB	28	0,45	0,20	0,08	1,14	0,35	0,41	0,57	0,073
	UK	30	0,58	0,27	0,11	1,10	0,38	0,55	0,83	
	Kontrola	30	0,48	0,15	0,25	0,86	0,36	0,48	0,58	
B	CB	28	0,78	0,36	0,34	1,93	0,52	0,68	1,02	0,777
	UK	30	0,80	0,31	0,34	1,63	0,62	0,72	0,93	
	Kontrola	30	0,73	0,21	0,30	1,16	0,61	0,70	0,83	
SR	CB	28	1,87	1,01	0,47	5,18	1,37	1,52	2,52	0,486
	UK	30	1,69	1,19	0,46	6,60	1,05	1,43	1,78	
	Kontrola	30	1,60	0,65	0,39	3,21	1,21	1,53	2,07	
HM1	CB	28	148,89	38,81	75,30	198,60	121,83	148,15	187,55	0,192
	UK	30	130,96	37,42	59,80	188,70	103,35	140,25	161,98	
	Kontrola	30	138,88	42,36	40,00	196,40	114,10	150,35	170,18	
HM2	CB	28	145,19	35,33	61,40	200,10	110,25	151,25	173,30	0,566
	UK	30	133,76	39,80	66,70	192,70	98,78	141,45	163,75	
	Kontrola	30	132,54	46,42	19,30	197,60	110,20	134,55	174,73	
Histogram Ratio	CB	28	1,00	0,21	0,59	1,51	0,88	0,95	1,15	0,377
	UK	30	1,02	0,17	0,56	1,30	0,93	1,05	1,15	
	Kontrola	30	0,97	0,23	0,26	1,61	0,90	0,97	1,05	

	Post-hoc *P* vrijednost (Mann-Whitney U test)		
	CB vs. UK	CB vs. kontrola	UK vs. kontrola
A	0,035	0,319	0,119
B	0,484	0,963	0,605
SR	0,253	0,446	0,595
HM1	0,067	0,460	0,304
HM2	0,297	0,418	0,929
Histogram Ratio	0,367	0,803	0,137

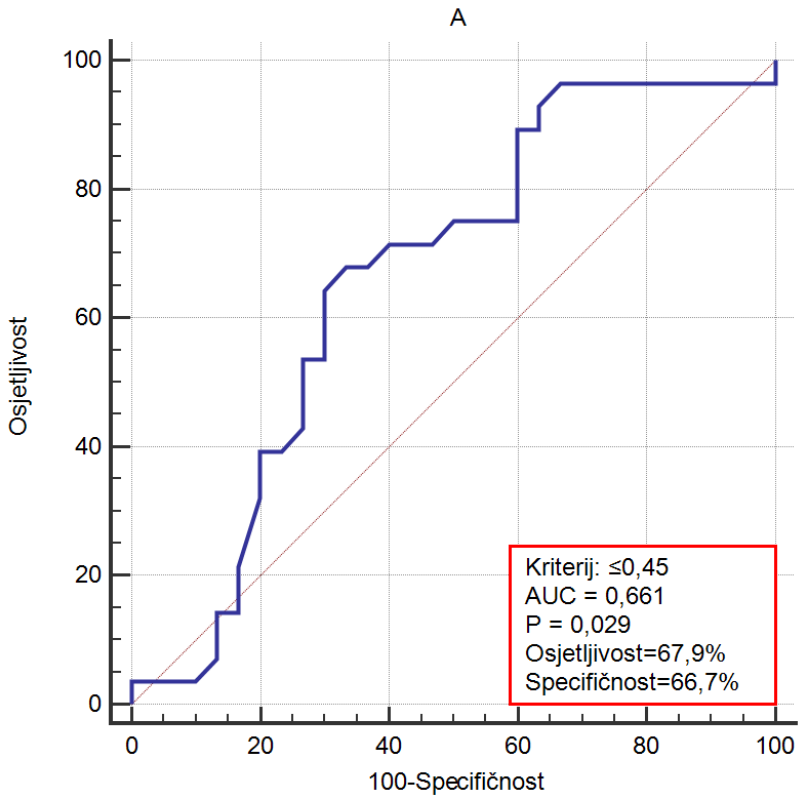


Slika 16. Razlike u vrijednostima parametra A između ispitivanih skupina

Tablica 14 prikazuje ROC analizu osjetljivosti i specifičnosti pojedinih vrijednosti mjerenih parametara u dijagnostici upalnih bolesti crijeva. Jedina značajna površina ispod krivulje (AUC) je za parametar A i iznosi 66,1% (Slika 17). Daljnjom analizom utvrđena je najbolja granična vrijednost u razlikovanju UK od CB koja za osjetljivost 67,9% i specifičnost 66,7% uz značajnost *P*=0,029 iznosi 0,45.

Tablica 14. ROC analiza osjetljivosti i specifičnosti pojedinih vrijednosti mjerenih parametara

Vrijednost	Površina ispod krivulje (AUC)	Standardna greška	*P*	95% interval pouzdanosti	
				Donji	Gornji
d	0,50	0,08	0,981	0,35	0,65
A	0,66	0,07	0,029	0,52	0,81
B	0,55	0,08	0,484	0,40	0,70
SR	0,41	0,08	0,253	0,26	0,56
HM1	0,36	0,07	0,067	0,22	0,50
HM2	0,42	0,08	0,297	0,27	0,57
Histogram Ratio	0,57	0,08	0,367	0,42	0,72



Slika 17. ROC analiza osjetljivosti i specifičnosti parametra A u dijagnostici upalnih bolesti crijeva - razlikovanju Crohnove bolesti od ulceroznog kolitisa

Tablice 15, 16 i 17 prikazuju povezanost pojedinih vrijednosti elastografskih parametara s kliničkim parametrima: dobi bolesnika prilikom izvođenja pretrage, indeksom tjelesne mase i, za UBC skupine, duljinom trajanja bolesti.

U CB skupini jedina značajna korelacija je između dobi i vrijednosti HM2: rho=0,406; *P*=0,032. U UK skupini postoji značajna negativna korelacija dobi s vrijednosti B (rho=-0,401; *P*=0,028) i između trajanja bolesti i vrijednosti HM2 (rho=-0,366; *P*=0,047). U kontrolnoj skupini postoji značajna pozitivna korelacija dobi s vrijednosti A (rho=0,409; *P*=0,025) i s vrijednosti HM2 (rho=0,364; *P*=0,048).

Tablica 15. Povezanost pojedinih mjerenih parametara s dobi, dobi dijagnoze, indeksom tjelesne mase i trajanjem bolesti u skupini Crohnova bolest: Spearmanov koeficijent korelacije rho

		Dob (godine)	Dob dijagnoze (godine)	BMI (kg/m2)	Trajanje bolesti (godine)
d	Korelacijski koeficijent	0,033	0,059	0,115	-0,043
	P	0,867	0,766	0,561	0,826
	N	28	28	28	28
A	Korelacijski koeficijent	-0,356	-0,134	-0,176	-0,311
	P	0,063	0,497	0,369	0,107
	N	28	28	28	28
B	Korelacijski koeficijent	-0,308	-0,192	-0,304	-0,149
	P	0,111	0,328	0,116	0,448
	N	28	28	28	28
SR	Korelacijski koeficijent	-0,017	-0,054	-0,087	-0,036
	P	0,930	0,785	0,660	0,854
	N	28	28	28	28
HM1	Korelacijski koeficijent	0,059	-0,056	0,019	0,077
	P	0,765	0,777	0,923	0,696
	N	28	28	28	28
HM2	Korelacijski koeficijent	0,406	0,280	-0,083	0,192
	P	0,032	0,149	0,676	0,328
	N	28	28	28	28
Histogram Ratio	Korelacijski koeficijent	0,255	0,288	0,067	0,142
	P	0,190	0,138	0,734	0,472
	N	28	28	28	28

Tablica 16. Povezanost pojedinih mjerenih parametara s dobi, dobi dijagnoze, indeksom tjelesne mase i trajanjem bolesti u skupini ulcerozni kolitis: Spearmanov koeficijent korelacije rho

		Dob (godine)	Dob dijagnoze (godine)	BMI (kg/m2)	Trajanje bolesti (godine)
d	Korelacijski koeficijent	-0,104	-0,105	0,025	-0,079
	P	0,584	0,580	0,897	0,680
	N	30	30	30	30
A	Korelacijski koeficijent	0,084	-0,001	0,170	0,038
	P	0,661	0,994	0,370	0,842
	N	30	30	30	30
B	Korelacijski koeficijent	-0,401	-0,252	-0,153	-0,230
	P	0,028	0,179	0,420	0,222
	N	30	30	30	30
SR	Korelacijski koeficijent	-0,281	-0,113	-0,317	-0,138
	P	0,133	0,554	0,088	0,467
	N	30	30	30	30
HM1	Korelacijski koeficijent	-0,040	-0,071	0,129	-0,264
	P	0,833	0,710	0,495	0,159
	N	30	30	30	30
HM2	Korelacijski koeficijent	-0,165	-0,120	0,115	-0,366
	P	0,384	0,527	0,543	0,047
	N	30	30	30	30
Histogram Ratio	Korelacijski koeficijent	-0,174	0,006	0,017	-0,245
	P	0,359	0,977	0,929	0,192
	N	30	30	30	30

Tablica 17. Povezanost pojedinih vrijednosti mjerenih parametara s dobi i indeksom tjelesne mase u kontrolnoj skupini: Spearmanov koeficijent korelacije rho

		Dob (godine)	BMI (kg/m2)
d	Korelacijski koeficijent	0,294	0,149
	P	0,115	0,442
	N	30	29
A	Korelacijski koeficijent	0,409	-0,010
	P	0,025	0,959
	N	30	29
B	Korelacijski koeficijent	-0,068	-0,124
	P	0,720	0,523
	N	30	29
SR	Korelacijski koeficijent	-0,309	-0,042
	P	0,096	0,827
	N	30	29
HM1	Korelacijski koeficijent	0,170	0,002
	P	0,369	0,992
	N	30	29
HM2	Korelacijski koeficijent	0,364	0,079
	P	0,048	0,685
	N	30	29
Histogram Ratio	Korelacijski koeficijent	0,248	0,025
	P	0,187	0,898
	N	30	29

U Tablici 18 prikazane su vrijednosti cirkumferencija ROI1 i ROI2 prilikom Histogram mjerenja.

Tablica 18. Vrijednosti cirkumeferencija ROI1 i ROI1 prilikom Histogram mjerenja izražene u milimetrima

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles			*P*
						25th	50th (Medijan)	75th	
C1	88	6,9636	2,79578	2,90	17,50	5,1000	6,2500	7,8750	0,867
C2	88	7,0330	2,73179	2,90	17,10	5,1000	6,4500	8,0000	

U Tablici 19 prikazane su vrijednosti elastografskih parametara dobivenih prilikom tri mjerenja na različitim lokacijama istog elastograma. Nije nađeno statistički značajne razlike između izmjerenih vrijednosti za pojedini parametar.

Tablica 19. Razlike u nalazima pojedinih vrijednosti mjerenih elastografskih parametara prilikom tri mjerenja na različitim lokacijama istog elastograma: Friedmanov test

	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			*P*
						25.	Medijan	75.	
A1	52	0,55	0,34	0,05	1,65	0,33	0,49	0,71	
A2	52	0,57	0,41	0,01	2,30	0,26	0,48	0,78	0,357
A3	52	0,54	0,47	0,02	2,80	0,28	0,41	0,74	
B1	52	0,80	0,50	0,07	2,77	0,48	0,72	1,05	
B2	52	0,76	0,48	0,05	1,93	0,32	0,64	1,04	0,206
B3	52	0,66	0,43	0,01	2,16	0,33	0,55	0,83	
SR1	52	1,96	1,59	0,13	7,24	0,92	1,46	2,57	
SR2	52	2,01	2,06	0,12	12,67	0,68	1,48	2,17	0,511
SR3	52	2,15	2,79	0,12	15,04	0,66	1,26	2,41	
HM11	52	143,53	38,37	52,10	244,90	124,23	150,70	165,55	
HM12	52	144,03	39,98	40,00	212,90	124,15	149,70	177,20	0,944
HM13	52	141,62	41,44	25,30	222,30	127,65	145,15	169,78	
HM21	52	140,47	40,63	19,30	226,00	119,50	147,35	168,48	
HM22	52	138,37	42,63	21,90	205,90	113,55	145,30	171,83	0,202
HM23	52	135,55	41,51	30,00	216,50	107,45	139,85	161,15	
Histogram Ratio1	52	1,00	0,24	0,26	1,64	0,87	1,00	1,12	
Histogram Ratio2	52	0,98	0,27	0,29	1,98	0,85	0,95	1,09	0,668
Histogram Ratio3	52	0,98	0,25	0,49	1,78	0,84	0,96	1,07	

U Tablici 20 prikazane su vrijednosti elastografskih parametara kada su rađena dva mjerenja na istoj lokaciji istog elastograma pri čemu je prosječna cirkumferencija ROI2 prilikom drugog mjerenja bila 103% veća u odnosu na cirkumeferenciju ROI2 u prvom mjerenju (Tablica 21). Vrijednost parametara B, HM2 i Histogram Ratio bile su značajno manje u drugom mjerenju u odnosu na prvo.

Tablica 20. Razlike u nalazima pojedinih vrijednosti kvantitativnih elastografskih metoda obzirom na ponavljana mjerenja s dvostruko većom cirkumferencijom: Wilcoxonov test

	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			*P*
						25.	Medijan	75.	
A1	55	0,60	0,54	0,04	2,80	0,29	0,45	0,75	0,099
A2	55	0,56	0,55	0,01	2,88	0,28	0,39	0,62	
B1	55	0,70	0,45	0,01	2,16	0,35	0,56	1,05	0,035
B2	55	0,64	0,47	0,01	2,43	0,31	0,53	0,99	
SR1	55	2,00	2,58	0,08	15,04	0,66	1,29	2,40	0,292
SR2	55	2,17	3,69	0,10	23,68	0,61	1,17	2,29	
HM1 (1)	55	143,19	41,31	25,30	222,30	128,10	150,40	170,00	0,120
HM1 (2)	55	142,29	41,28	29,10	219,10	130,80	148,30	170,00	
HM2 (1)	55	136,56	42,71	30,00	216,50	110,30	140,40	169,10	0,003
HM2 (2)	55	131,72	42,14	25,90	200,10	104,70	134,00	162,70	
Histogram Ratio1	55	0,97	0,23	0,49	1,78	0,83	0,94	1,08	0,015
Histogram Ratio 2	55	0,95	0,26	0,37	1,75	0,80	0,93	1,04	

Tablica 21. Cirkumefrencije ROI1 i ROI2 prilikom dva Histogram mjerenja na istoj lokaciji istog elastograma (C, cirkumferencija)

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles		
						25th	50th (Medijan)	75th
1.mjerenje								
C ROI1	55	6,7745	2,69349	2,90	19,10	5,3000	6,2000	7,8000
C ROI2	55	6,8164	2,69683	2,90	20,30	5,5000	6,5000	7,6000
2.mjerenje								
C ROI1	55	6,8893	2,71013	2,80	19,00	5,4000	6,3000	7,9000
C ROI2	55	13,5600	4,98741	5,20	36,80	11,0000	13,2000	14,8000

6. RASPRAVA

Strain elastografija metoda je elastografije inkorporirana u niz modernih ultrazvučnih platformi i kao takva široko dostupna.[38,39] S druge strane, iako postoje naznake da bi kao komplementarna metoda drugim slikovnim pretragama mogla značajno poboljšati dijagnostičku točnost u nizu patoloških procesa,[70-75] njezinu primjenu u svakodnevnom radu ograničava činjenica da za većinu potencijalnih indikacija nemamo standardizirani dijagnostički protokol temeljem kojeg bismo mogli provesti komparabilna istraživanja i definirati standardizirani nalaz. Navedeno je slučaj i u primjeni *strain* elastografije u dijagnostici upalnih bolesti crijeva.

Ovo istraživanje započeto je pod pretpostavkom da je u aktivnoj fazi Crohn kolitisa i ulceroznog kolitisa krutost stijenke rektuma njihovo razlikovno obilježje, odnosno da je na osnovi pseudokvantitativnih mjerenja *strain* elastografije u stvarnom vremenu, učinjene transrektalnim ultrazvukom, Strain Ratia i Histogram Ratia, ta dva entiteta moguće razlikovati. Međutim, nakon statističke analize izmjerenih parametara nije nađeno statistički značajne razlike između Strain Ratia i Histrogram Ratia u ispitivanim skupinama ali je nađena statistički značajna razlika između relativnog *straina* stijenke rektuma u oboljelih od Crohnove bolesti u odnosu na oboljele od ulceroznog kolitisa.

Razlozi za dobivene rezultate, i djelomičnu diskrepanciju s rezultatima do sada objavljenih studija o primjeni SE u dijagnostici UBC, su višestruki, uvjetovani tehničkim aspektima same pretrage i razlikama u osnovnim hipotezama i metodologijama istraživanja. Na sve navedeno osvrnut ću se u daljnjoj raspravi.

Do 2013. godine, kada je tema disertacije prijavljena, koliko nam je u tom trenutku bilo poznato, bila su objavljena samo četiri istraživanja na temu SE u UBC[37,54,55,62], te se navedena pretpostavka temeljila na njihovim rezultatima kao i na ranijim saznanjima o patofiziologiji UBC i mogućnostima ultrazvučne dijagnostike kako slijedi: krutost zdrave, upalno i fibrozno promijenjene stijenke crijeva je različita[54]; nalaz *in vivo* učinjene *strain* elastografije korelira s nalazom krutosti stijenke izmjerene tenzometrijskim metodama na *ex vivo* uzorku[54,55] ; obrazac upale u CB i UK je različit (transmuralna vs. dominantno mukozna)[1,2] ; obrazac odlaganja kolagena u stijenku crijeva u CB i UK je različit[1-3,6]; nalaz SE stijenke kolona korelira s endoskopskom aktivnosti UK[62]; SR stijenke rektuma i perirektalnog tkiva se razlikuje u CB i UK[37]; za razliku od transabdominalnog ultrazvuka, transrektalni ultrazvuk pruža nam mogućnost detaljne analize stijenke rektuma i perirektalnih struktura[28,29].

Budući da tada nisu bili postavljeni standardi za izvođenje TRUS elastografije, da bismo mogli testirati hipotezu, bilo je potrebno kreirati protokol kojim bismo dobili vjerodostojne

rezultate. Dizajn se temeljio na rezultatima pilot studije iz 2011. godine[37] i tadašnjim preporukama za izvođenje SE u bolestima gušterače[38].

Analiza *strain* elastograma moguća je na dva načina. Metodom subjektivne interpretacije slike (vizualna analiza), koju je moguće pseudokvantificirati dizajniranjem *scorova*, i direktno numeričkim pseudokvantitativnim metodama (Strain Ratio, Strain Histogram).[38,39]

Vizualna analiza, prema našem iskustvu i mišljenju, moguća je u evaluaciji većih, homogenih promjena kao što su fokalne lezije dojke i gušterače, međutim ne i u interpretaciji difuznih promjena na maloj regiji kao što je stijenka rektuma jer je elastogram stijenke, s obzirom na histološke karakteristike tkiva, osim u nekim iznimnim slučajevima, heterogen. Prema meta-analizi iz 2011., kategorička skala i Strain Ratio imali su podjednaku osjetljivost i specifičnost u razlikovanju malignih i benignih promjena dojke,[76] dok su prema meta- analizi iz 2013. Strain Ratio i Histogram mjerenja imala veću dijagnostičku točnost u odnosu na vizualni *score* u diferenciranju tvorbi gušterače[77]. Također, za uporabu takve tehnike bilo bi optimalno da pretragu izvode dva istraživača kako bi se mogla procijeniti interopservatorska pouzdanost, a na koju utječe i iskustvo operatera[78]. U kasnije objavljenim radovima, gdje je evaluirana interopservatorska pouzdanost vizualne analize stijenke crijeva, ona je ocijenjena kao dobra (engl. *fair*)[57], umjerena[61] i odlična[58]. U dva rada, u kojima su nalazi vizualne analize uspoređivani sa Strain Ratiom, u jednom je nađena njihova korelacija[63] dok u drugom nije[57]. Potrebno je napomenuti da je u svakom do sada objavljenom radu korištena različita kategorička skala[57-59,61-63], preuzeta iz drugih indikacija ili dizajnirana od strane autora za potrebe samog istraživanja, stoga je i sada teško donositi zaključke o pouzdanosti metode.

U dizajnu istraživanja odlučili smo se na korištenje pseudokvantnitatvnih metoda Strain Ratio i Strain Histogram pod pretpostavkom objektivnijeg nalaza. Strain Ratio se do tada bio pokazao kao numerički parametar kojim se općenito mogu razlučiti različita zdrava i fibrozirana tkiva[53] te prema pilot studiji prof. Rustemovića kao parametar temeljem kojeg je moguće razlikovati UK i CB[37].

Strain Histogram opcija je inkorporirana u Hitachi elastografsku aplikaciju. Rad objavljen u obliku kongresnog sažetka 2011. godine prijavio je kako je Histogram analiza ekvivalentna Strain Ratiu u kvantifikaciji krutosti tkiva gušterače,[79] no o kliničkoj primjeni u evaluaciji stijenke crijeva tada nije bilo podataka. Iako je Strain Histogram dizajniran primarno za evaluaciju jedne regije[48], odlučili smo se za formiranje novog parametra, Histogram Ratia, analogno Strain Ratiu te smo u to vrijeme započeli i istraživanje o njegovoj korisnost u razlikovanju fokalnih lezija gušterače[80].

Strain Ratio omjer je relativnog *straina* referentne regije i regije interesa čije lokacije i veličine je potrebno strogo definirati[60,78,81]. U ovom istraživanju regija interesa bila je stijenka rektuma a promjer ROI1 bio je predefiniran debljinom same stijenke. Da bismo mogli uspoređivati krutost dva tkiva, ROI2 mora biti u području djelovanja jednake sile, obzirom da nam je sama magnituda sile nepoznata i pretpostavljamo da je svagdje ista i jednaka 1. U evaluaciji fokalnih lezija parenhimnih organa preporuka je da se ROI2 postavlja na istu udaljenost od sonde kao ROI1,[38,81] što nije moguće u ovom slučaju jer je u ultrazvučnom prikazu perirektalno tkivo uvijek dalje od sonde s obzirom na stijenku.

Stoga smo se odlučili na pozicioniranje ROI2 nad perirektalno tkivo neposredno uz stijenku crijeva pod pretpostavkom da je gubitak stresa i utjecaj internih pulsacija na taj način minimalan i da su *strainovi* usporedivi. Smatramo kako je to prikladan izbor lokacije čemu u prilog govori očekivani SR>1 u sve tri skupine koji odražava veću krutost stijenke u odnosu na perirektalno tkivo. Do sada je, koliko nam je poznato, pet studija evaluiralo SR u UBC[37,57,60,63,64].

U TRUS elastografiji, elastogram referentnog masnog tkiva bliže sondi je heterogen, dominantno u crvenoj, žutoj i zelenoj boji, pri čemu u je u području bliže stijenci relativni *strain* veći (i numerička vrijednost veća). Kako se udaljavamo od sonde stres i *strain* padaju, te se slika boji plavo, odnosno na periferiji ponovno dobivamo heterogenu sliku *straina* koji je generiran drugim stresom (internim pulsacijama). U studijama, lokacija ROI2 bila je definirana na različite načine - prema anatomskoj strukturi[57,64], udaljenosti od izvora stresa[37,63] ili prema boji samog elastograma kao što je učinila Serra. Ona je u evaluaciji Crohn stenoze terminalnog ileuma koristila transabdominalnu sondu i ROI2 pozicionirala nad homogeno crveno tkivo, neovisno o udaljenosti od sonde, koje označava meko tkivo odnosno područje najvećeg *straina* na slici. U tom slučaju možemo očekivati da će vrijednosti SR ići prema pozitivnim vrijednostima što odražavaju i njeni nalazi središnje vrijednosti SR od 3.15[60]. Ukoliko bi se odlučili na pozicioniranje ROI2 nad homogeno plavo tkivo, pod pretpostavkom da evaluirano tkivo nije homogeno fibrozirano, očekivali bismo vrijednosti SR koje su manje od 1. Havre, koji je proučavao ulogu SE u razlikovanju CB stenoze, adenokarcinoma i adenoma *ex vivo*, kao definirajući faktor za ROI2 postavio je udaljenost od sonde jednaku kao za ROI1. Posljedično, u njegovom ROI2 bile su uključene heterogene anatomske strukture kao što je stijenka crijeva, mezenterij i vezivo. Unatoč tome, dobio da su središnje vrijednosti SR u svim slučajevima bila >1.25.[63] Fraquelli i Orlando, koje djeluju u istoj istraživačkoj skupini, poštovale su preduvjete, postavile su ROI2, istog promjera i na istoj udaljenosti od sonde kao ROI1, nad mezenterij, što je anatomski bilo moguće s obzirom na to da je za evaluaciju krutosti stijenke terminalnog ileuma korištena transabdominalna sonda[57,64]. U studiji prof. Rustemovića kao predefinirana lokacija ROI2 bila je udaljenost 15 mm od sonde. U ovom slučaju vjerojatno ne možemo

očekivati da će na obje regije interesa djelovati jednak stres ali s druge strane možemo očekivati uniformnost stresa u ROI2 između različitih ispitanika. Vrijednosti SR bile su manje od 1 u svih ispitanika osim u bolesnika s CB što odražava navedenu pretpostavku a istovremeno odražava značajno veću krutost stijenke uključenih CB ispitanika u odnosu na druge dvije ispitivane skupine (UK i kontrole).[37]

Preporuka je također da se za određeni patološki proces uvijek uzima isto referentno tkivo, da bude homogeno i da bolest ne utječe ili minimalno utječe na njegova mehanička svojstva.[38,39] Za izbor referentnog tkiva u evaluaciji fokalnih lezija dojke preporučuje se masno tkivo[53] dok se o njegovoj primjenjivosti u kontekstu UBC u literaturi debatira[60]. Naime, u egzacerbaciji bolesti s visokom upalnom aktivnosti, upalom može biti zahvaćeno perikolično/peri-intestinalno tkivo što, prema studiji Lo Re i sur., u slučaju peri-intestinalnog mezenterija mijenja njegova mehanička svojstva i odražava se na SE mjerenja[59]. Iako je Serrino istraživanje[60] objavljeno prije Lo Reovog[59], ona je svoj izbor ROI2 opravdala upravo tim potencijalnim *confounderom*.

Međutim, obzirom na anatomiju rektuma i perirektalnih struktura, ako želimo unificirati nalaz neovisno o dobi i spolu, izbor druge anatomske regije, a koja bi zadovoljavala uvjete, prilikom TRUS elastografije nije moguća.

Da bismo mogli precizno ocijeniti kako upalna aktivnost i fibroza perirektalnog tkiva utječu na njegova mehanička svojstva i posljedično SE mjerenja bila bi potrebna histološka analiza i direktna tenzometrijska mjerenja, a takva studija, koliko nam je poznato, do sada nije provedena. Alternativa je neinvazivna procjena MR-om, koju je koristio Lo Re[59]. Naše istraživanje dizajnirano je na način da se bolesnici ne podvrgavaju dodatnim dijagnostičkim pretragama, osim TRUS elastografiji, u samu svrhu istraživanja. Klinički scenarij značajne upalne aktivnosti zdjelice, u kojemu bi MR bio indiciran, govori u prilog CB s akutnim perianalnim komplikacijama, a takvi bolesnici nisu bili uključeni u studiju.

S obzirom na to da je Lo Re prijavio kako upala i fibroza mezenterija negativno utječu na *strain*[59], u slučaju zahvaćanja perirektalnog tkiva, očekivali bismo niže relativne ROI2 *strainove* u bolesnika s CB u odnosu na bolesnike s UK. No ako izolirano promatramo SR sastavnice, među našim ispitanicima nije bilo statistički značajne razlike relativnog *straina* u ROI2. Također, iako je CB karakterizirana transmuralnom upalom[1], perimuralno tkivo nije kod svih bolesnika obligatorno zahvaćeno, posebice u odsustvu kompliciranog fenotipa[82].

S obzirom na sve navedeno, ne možemo zaključiti kako u ovom istraživanju faktor potencijalne upale perirektalnog masnog tkiva bio ograničavajuć za njegov izbor referentnog tkiva.

Koliko nam je poznato, do sada nije ispitivan utjecaj veličine i lokacije ROI regija unutar elastograma na rezultate mjerenja u evaluaciji krutosti stijenke crijeva. Carlsen je na "fantomu" pokazao kako veličina ROI *targeta*, pri čemu je ispitivani cilindar bio uronjen u homogeni medij, negativno utječe na SR vrijednosti SR no taj model nije u potpunosti primjenjiv na ne-homogena biološka tkiva.[78] Kada smo na istoj lokaciji napravili dva mjerenja, pri čemu je ROI2 drugog mjerenja imao dva puta veću cirkumferenciju nego u prvom, razlika relativnog *straina* ROI2, HM2 i Histogram Ratia između dva mjerenja bila je statistički značajna. Kada su mjerenja rađena na tri različite lokacije unutar istog elastograma (pod istim uvjetima udaljenosti od sonde i s jednakim cirkumferencijama za oba ROI-a) nije nađeno statistički značajne razlike između dobivenih vrijednosti. Navedeno sugerira da je potrebna dosljednost u promjeru ROI no da lokacija ROI unutar stabilnog elastograma, ako se ne mijenja udaljenost od sonde, ne utječe na mjerene parametre.

Prilikom interpretacije i usporedbe rezultata našeg i drugih, do sada objavljenih, istraživanja koja su proučavala ulogu SE u dijagnostici UBC, potrebno je uzeti u obzir hipotezu od koje su polazila i uključene ispitanike. U šest istraživanja evaluirana je korisnost SE u diferencijaciji dva ekstrema – klinički značajne stenoze u Crohnovoj bolesti i zdravog ili inflamiranog tkiva.[55-58, 60,61] Kao što je navedeno, elastogram slikovno prikazuje kontrast krutosti između dva tkiva, a Strain Ratio je numerički parametar koji nam govori koliko je jedno tkivo kruće od drugog. Pet od šest istraživanja prijavilo je pozitivne rezultate, [55-58,61] bilo temeljem interpretacije nalaza vizualnom analizom bilo pseudokvantitativnim parametrom. Studije koje su koristile SR prijavile su značajno više vrijednosti nego što su naše[57,60]. Teoretski, u takvom scenariju možemo očekivati dobar vizualni kontrast i visoke Strain Ratie. Dodatno, Havre je pokazao da se Strain Ratiom i vizualnom analizom mogu razlikovati različiti patološki procesi visokog i niskog histološkog *fibrosis scora* (adenokarcinom/Crohn stenoza vs. adenom), no ne i procesi sličnih stadija fibroze (Crohn stenoza vs. adenokarcinom)[63].

U našoj UBC kohorti bolesnici nisu imali kliničku stenozu, dapače, TRUS bi u tom slučaju bio kontraindiciran, te niti ne očekujemo tako izražene kontraste krutosti. Stoga u fokusu našeg istraživanja nije bila detekcije ekstremnih stupnjeva fibroze već procjena da li patofiziološke razlike upale (transmuralna vs. mukozna/submukozna) i subkliničke fibroze, između CB i UK, generiraju razlike krutosti stijenke a koje bi bile detektabilne *strain* elastografijom.

I CB i UK bolesti su karakterizirane odlaganjem kolagena u stijenku crijeva no obrazac odlaganja se razlikuje (transmuralno vs. mukozno/submukozno). [6,9,10,12,49] Također, sveukupni *fibrosis burden* veći je u CB, iako u koloničkoj lokalizaciji manji nego u proksimalnijim segmentima crijeva, dok je progresija fibrogeneze individualna [6,83,84]. Trenutno nemamo

valjanu neinvazivnu metodu za preciznu gradaciju fibroze stijenke [11, 85-89], a nemamo dokaza niti da je moguća *strain* elastografijom[59]. Naše UBC skupine bile su usporedive po dobi i duljini trajanja bolesti koja je u prosjeku bila 8.2 godine. Znamo da upala inicira fibrogenezu, da se odlaganje kolagena može detektirati već pri prvom *flareu*, da progresijom od subkliničke fibroze u dijela bolesnika dolazi do klinički značajne stenoze, no za sada ne znamo sa sigurnošću da li fibrogeneza progredira neovisno o upali ili je isključivo ovisna o egzacerbaciji bolesti[6,9,10,12]. Koliko je *fibrosis burden* stijenke rektuma UBC bolesnika bez kliničke stenoze i kako utječe na SE, analogno ranijoj raspravi o upali i fibrozi perirektalnog tkiva, mogli bismo saznati samo histološkom analizom i tenzometrijom cijele debljine stijenke uz prethodno učinjenu elastografiju. Iako bi takva studija bila moguća u UK bolesnika koji se podvrgavaju proktokolektomiji, ekstirpacija rektuma u CB bolesnika, bez znakova perianalne bolesti, iznimno je indicirana te rezultate takvog istraživanja ne možemo niti očekivati.

Po pitanju utjecaja upale stijenke na SE mjerenja u UBC rezultati dosadašnjih istraživanja su kontradiktorni. Studija na animalnom modelu s malim uzorkom pokazala je kako upala alterira mehanička svojstva stijenke što se odražava na SE mjerenja.[55] No potrebno je imati na umu da, iako je u animalnom modelu moguće izolirati upalu od fibroze, kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva ta dva procesa koincidiraju.[14,60]

Ishikawa je objavio da nalaz SE korelira s endoskopskom aktivnosti u bolesnika s UK[62] a prof. Rustemović pokazao je kako se SR razlikuje između bolesnika s CB u aktivnoj fazi bolesti u odnosu na bolesnike u remisiji no ne i kod bolesnika s UK[37]. S druge strane, Havre i Fraquelli su zaključili da upala ne utječe na SR mjerenja, međutim oni su uspoređivali SR nalaz s različitim histološkim stupnjevima upalne aktivnosti na podlozi fiksne stenoze terminalnog ileuma[57,63]. Metodološki vjerojatno najprikladnija studija bila bi od Orlando, koja je mjerila SR CB bolesnika sa zahvaćanjem terminalnog ileuma bez znakova fiksne stenoze, da je nalaz SE uspoređivan s patohistološkim nalazom. Mjerenja su rađena u aktivnoj fazi bolesti i u remisiji koja je definirana ultrazvučno detektiranom debljinom stijenke. Budući da nije nađeno razlike SR u različitim vremenskim točkama, zaključeno je kako upala ne utječe na SE mjerenja.[64] Samo temeljem ovih rezultata teško je donijeti valjani zaključak. S obzirom na činjenicu da aktivan hepatitis značajno povećava krutost jetre, koja je mjerljiva validiranom komercijalnom elastografskom metodom, Fibroscanom[90], skloni smo vjerovati da upala ima takav utjecaj i na ostala tkiva, samo je pitanje koliko izražena upala mora biti da njene posljedice budu detektabilne različitim metodama elastografija.

Naši rezultati govore u prilog nižeg relativnog *straina* stijenke rektuma CB bolesnika u odnosu na UK bolesnike. U svjetlu svega navedenog, možemo pretpostaviti da je kronična bolest u svih UBC ispitanika dovela do određene alteracije mehaničkih svojstava stijenke,

međutim utjecaj fibroze, s obzirom na dizajn ovog istraživanja, nismo mogli razlučiti od faktora upale te pretpostavljamo da razlika krutosti stijenke proizlazi iz njihove kombinacije.

Prema ROC analizi, relativni *strain* stijenke ≤0.45 govori u prilog CB s osjetljivošću 67,9% i specifičnošću 66,7%. Međutim, postavlja se pitanje da li je moguće izolirano interpretirati sastavnice Strain Ratia. Naime, relativni *strain* uvjetovan je apliciranom silom čija nam magnituda nije poznata i upravo zbog toga kvantifikacija, u pravom smislu te riječi, nije moguća[39,81]. S druge strane, relativnim *strainom* možemo numerički gradirati stupnjeve krutosti između dva tkiva, odnosno relativni *strain* krućih tkiva naginjat će prema 0, dok će relativni *strain* mekših tkiva naginjati prema pozitivnim vrijednostima.[55] Studije koje su u interpretaciji nalaza koristile kategoričke skale analizirale su sliku samo jedne regije, pri čemu je sama slika proizašla upravo iz vrijednosti izmjerenog *straina.* Također, Strain Histogramom se primarno analizira samo jedna regija i na taj se način izbjegava varijabilnost nalaza uzrokovana izborom referentnog tkiva.[47,56,81,91]

Značajne razlike krutosti stijenke nisu se reflektirale na krajnji parametar, SR. To je moguće posljedica statističke obrade podataka, obzirom da je SR bio viši u CB skupini u odnosu na UK skupinu iako razlike nisu bile statistički značajne. S druge strane, sukladno ranijoj raspravi pozicioniranja ROI2, pitanje je da li bi te razlike utjecale na SR da smo se za odabir lokacije vodili elastografskom slikom i birali regiju najmanjeg (plavo) ili najvećeg (crveno) *straina* i time vjerojatno dobili manje varijabilne vrijednosti relativnog *straina* u ROI2. U tom slučaju, naravno, ne bi komparirali krutost stijenke s krutosti perirektalnog tkiva općenito, već bi nam nalaz govorio koliko je puta stijenka kruća ili manje kruta od najmanje ili najviše krutog područja unutar elastograma.

Literatura dovodi u pitanje procjenu *straina* temeljem endoskopskog pregleda, jer kontrola sile nije moguća stoga nije moguća ni standardizacija apliciranog stresa.[81] Jedno od predloženih rješenja ovog problema u TRUS-SE je kompresija stijenke balonom koji je postavljen na vrh ehoendoskopa.[74] Međutim, i u ovom slučaju, zrak se insuflira do postizanja stabilnog elastograma a takva tehnika bi zahtijevala opremu koja daje podatak o tlaku unutar balona. S druge strane, objektivno, nije moguće niti kontrolirati i kvantificirati apliciranu silu prilikom *free-hand* pregleda transabdominalnom sondom. Upravo zbog toga moderne elastografske aplikacije imaju ugrađene filtre kojima se odbacuju elastogrami loše kvalitete, minimalizira utjecaj sile na rezultat mjerenja kao i *strain* graf koji daje podatak o uniformnosti kompresije.[47,48,81] S obzirom na ograničene pokrete vrha ehoendoskopa, ne mogu se generirati tako velike razlike u apliciranoj sili kao što je moguće pritiskom sonde na abdomen. Nadalje, dobivanje stabilnog elastograma teže je u segmentima crijeva više peristaltičke aktivnosti, gdje

se ne može zanemariti niti utjecaj sile i artefakti generirani mišićnim kontrakcijama stijenke [33,57], u odnosu na ekstraperitonealno smješten rektum.

Stoga smatramo kako je u ovom trenutku, u nedostatku drugih tehničkih rješenja, SE ehoendoskopom valjana metoda u procjeni krutosti tkiva nedostupnih transabdominalnom pregledu.

S obzirom na to da je osnova *strain* elastografije kontrast krutosti, te na samo tehniku pregleda, izolirana interpretacija samo relativnog *straina* stijenke i usporedba nalaza između različitih bolesnika generalno se ne može preporučiti. Međutim, u elastografiji, kao i kod svih na ultrazvuku temeljenih metoda, nalaz je potrebno interpretirati u kontekstu kliničke slike i drugih nalaza. Uzimajući u obzir interkvartilne raspone mjerenih parametara smatramo da u slučaju kliničke dvojbe između UK i CB, ako su mjerenja napravljena na način opisan u ovom istraživanju, pri čemu je SR>1, uz endoskopski nalaz upalne aktivnosti rektuma i zadebljanje stijenke, vrijednosti relativnog *straina*, učinjene u više mjerenja, koje naginju prema 0 ipak govore u prilog Crohnove bolesti.

Strain Histogram je s druge strane metoda koja je dizajnirana samo za evaluaciju jedne regije[51,78], a Baumgart je pokazao kako je temeljem prosječne vrijednosti Strain Histograma moguće razlikovati fibrozno promijenjenu od zdrave stijenke crijeva[56]. U našem istraživanju nije nađeno razlike između prosječnog Strain Histograma stijenke, perirektalnog tkiva niti Histogram omjera među skupinama. Iako su vrijednosti Strain Histograma stijenke bile više u CB bolesnika u odnosu na UK bolesnike, nije dostignuta statistička značajnost. O primjeni Histograma općenito ima malo podataka, dominantno u području dijagnostike bolesti gušterače. No premda su studije iznjedrile pozitivne rezultate o primjeni te tehnike[51,92,93], u našem radu objavljenom 2015. godine pokazali smo kako Histogram mjerenja imaju nisku dijagnostičku točnost i u razlikovanju benignih i malignih promjena gušterače[80]. Elastogram proizlazi iz izmjerenih vrijednosti *straina,* a prosječni Strain Histogram proizlazi iz dobivene slike koja je uvjetovana postavkama aplikacije[94] i metodama post-procesuiranja slika koje se razlikuju između proizvođača[49]. Objavljene su studije koje su komparirale SR vrijednosti i Strain Histograma[78,95,96] , no smatramo da je ipak usporedba Strain Histograma s vizualnom analizom prikladnija.

Još jedan tehnički aspekt pretrage na koji se je potrebno osvrnuti je broj učinjenih mjerenja. Elastografija nije egzaktna metoda i kao svaka na ultrazvuku temeljena metoda ovisna je o operateru.[49] Međutim, na primjeru Fibroscana, znamo da je moguće uprosječivanjem većeg broja mjerenja dobiti pouzdanije rezultate[97]. U ovom istraživanju rađeno je ukupno pet mjerenja te određivan medijan što u ovom trenutku smatramo minimumom. Dizajn istraživanja nije omogućavao procjenu pouzdanosti mjerenja.

Prilikom B-MOD ultrazvučne analize stijenke rektuma mjerena je debljina te je procjenjivana stratifikacija. Prema našim rezultatima učestalost gubitka stratifikacije bila je podjednaka u sve tri ispitivane skupine što je u skladu s većinom ranije objavljenih rezultata u ultrazvučnoj evaluaciji proksimalnih segmenata stijenke[29,57,60,64]. Smatramo kako se taj parametar, ni u slučaju TRUS-a, ne može smatrati biljegom aktivne upale.

Debljina stijenke značajno se razlikovala između UBC bolesnika i kontrolne skupine. Ovi rezultati u skladu su s ranije objavljenim rezultatima da upala dovodi do zadebljanja stijenke no samo temeljem debljine nije moguće razlikovati CB i UK [36,37]. Iako je prema našim rezultatima debljina stijenke bila manja u sve tri skupine u odnosu na ranije studije, što je vjerojatno posljedica tehničkog izvođenja pretrage i stupnja distenzije rektuma prilikom pregleda, debljina stijenke na TRUS pregledu nije ključna u odnosu na transabdominalni pregled. Naime, prilikom transabdominalnog pregleda debljina stijenke i obrazac prokrvljenosti prikazan *power* doplerom ili nakon primjene kontrastnog sredstva, parametri su kojima detektiramo bolešću zahvaćen segment [23,29,30-33] dok se TRUS pregled obavlja pod kontrolom oka što omogućava direktnu karakterizaciju upalnih promjena sluznice.

Ni Strain Ratio ni relativni *strain* stijenke kontrola nije se značajno razlikovao od izmjerenih parametara u UBC bolesnika. Takvi rezultati bi govorili protiv pretpostavke da kronična bolest i/ili upala mijenjaju krutost stijene. No potrebno je uzeti u obzir da je kontrolna skupina bila značajno starija u odnosu na UBC ispitanike.

Takva distribucija po dobi unutar skupina je bila očekivana s obzirom na to da ispitanici nisu podvrgavani endoskopiji za potrebe istraživanja već su razmatrani za uključenje po učinjenoj pretrazi. Stariji ne-UBC bolesnici češće imaju indikaciju za dijagnostičku kolonoskopiju u odnosu na mlađu populaciju. S druge strane UBC mlađe dobi češće imaju teži tijek bolesti i indikaciju za endoskopski pregled.[98]

Iako ne znamo mnogo o utjecaju starenja na stijenku crijeva, prema rezultatima studija, starenjem se mijenjaju elastična svojstva stijenke kolona što dovodi do opadanja njene tenzilne snage.[99,100] Navedeno bi objasnilo naše rezultate prema kojima relativni *strain* kontrolne skupine pozitivno korelira s dobi, odnosno krutost stijenke je manja u starijih ispitanika. Međutim, to je samo spekulacija s obzirom na to da u ovom trenutku, koliko nam je poznato, nema čvrstih podataka o utjecaju dobi na krutost stijenke rektuma.

I u studiji prof. Rustemovića, kontrole su bile značajno starije u odnosu na UBC skupinu. Međutim, rezultati su govorili u prilog višeg SR-a CB bolesnika, ali ne i UK bolesnika, u odnosu na kontrole.[37] U nedostatku bazičnih podataka o fiziologiji starenja, diskrepanciju između ovih i naših rezultata ne možemo interpretirati.

6.1. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Strain elastografija procjenjuje krutost tkiva. U istraživanjima krutosti stijenke crijeva i perirektalnog tkiva, u kojima se bolesnici ne podvrgavaju operativnom zahvatu, osnovno ograničenje je da nemamo tehniku kojom je direktno moguće izmjeriti to mehaničko svojstvo. Zaključci o krutosti tkiva donose se indirektno, temeljem stupnja fibroze i upale, parametara koje je također moguće precizno mjeriti samo na reseciranom uzorku cijele stijenke. Za potrebe ovog istraživanjima gradacija težine bolesti učinjena je temeljem endoskopskog nalaza i patohistološke analize sluznice. Međutim, mukozne biopsije ne reflektiraju stupanj fibroze stijenke ni u Crohnovoj bolesti ni u ulceroznom kolitisu. Također, ne reflektiraju transmuralnu upalnu aktivnost u Crohnovoj bolesti. Stoga nam ovakav dizajn istraživanja omogućava opservacijska SE mjerenja temeljem kojih možemo potvrditi ili odbaciti hipotezu no ne i izvoditi faktične zaključke o uzročnim čimbenicima koji su utjecali na dobivene rezultate.

Drugi važan ograničavajući faktor je da protokol provođenja TRUS elastografije nije standardiziran. Uzimajući u obzir potencijalan utjecaj tehničkih aspekata provođenja pretrage na mjerene parametre, nije moguće donositi definitivan sud o korisnosti *strain* elastografije u diferencijaciji Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa.

Iako se upalne bolesti crijeva dijele na Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis, interindividualne varijacije među bolesnicima, obzirom na heterogenost ponašanja samih bolesti, u kontekstu upalne aktivnosti i sklonosti odlaganja kolagena, su ipak značajne. Uključivanjem većeg broja ispitanika po skupinama, što bi omogućilo i njihovu subklasifikaciju, sigurno bi se postigla veća snaga testa i time kredibilniji rezultati.

7. ZAKLJUČAK

Hipoteza istraživanja bila je da je temeljem pseudokvantitativnih parametara *strain* elastografije, vrijednosti Strain Ratia i Histogram Ratia, dobivenih mjerenjem *straina* stijenke rektuma i priležećeg perirektalnog tkiva transrektalnim ehoendoskopom, moguće razlikovati ulcerozni kolitis i Crohn kolitis. S obzirom na to da statističkom obradom izmjerenih parametara nije nađeno značajne razlike između ispitivanih skupina (P=0,253 za Strain Ratio parametar i P=0,367 za Histogram Ratio), rezultatima istraživanja nismo iznjedrili dokaze temeljem kojih bismo mogli preporučiti uporabu *strain* elastografije, učinjene na način proveden u ovom istraživanju, u dijagnostičkom algoritmu upalnih bolesti crijeva u aktivnoj fazi bolesti. S druge strane, izoliranom analizom sastavnica Strain Ratia, nađena je statistički značajna razlika koja govori u prilog kruće stijenke rektuma u oboljelih od Crohn kolitisa u odnosu na bolesnike s ulceroznim kolitisom (P=0,035) što ipak govori u prilog potencijalne korisnosti metode. Kako dijagnostički protokol izvođenja *strain* elastografije stijenke rektuma nije standardiziran, analiza naših rezultata uz osvrt na metode i rezultate ranijih istraživanja i kritički osvrt na naš predefinirani izbor regija interesa otvara niz pitanja za čiji odgovor su potrebna dodatna testiranja metode. U ovom trenutku nije moguće razlučiti da li metoda sama po sebi nije dovoljno osjetljiva za razlikovanje različitih stupnjeva subkliničke fibroze odnosno stupnjeva upalne aktivnosti stijenke ili bi se drugačijim izborom regija interesa, odnosno većim brojem elastografskih mjerenja koje bi omogućilo reprezentativnije uprosječivanje rezultata, potvrdila hipoteza.

7.1. PRIJEDLOZI ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA

1. Utvrđivanje korelacije parametara mjerenih u *strain* elastografiji s histološkim karakteristikama resecirane stijenke rektuma i perirektalnog tkiva.
2. Utvrđivanje korelacije parametara mjerenih u *strain* elastografiji s nalazom MR zdjelice.
3. Procjena utjecaja pozicioniranja ROI2 na mjerene parametre i donošenje konsenzusa o izboru referentnog tkiva prilikom primjene *strain* elastografije u dijagnostici upalnih bolesti crijeva.
4. Analogno tranzijentnoj elastografiji, definiranje broja potrebnih mjerenja i interkvartilnog raspona unutar kojeg bi mjerenja bila najpouzdanija.
5. Definiranje dijagnostičkog protokola koji bi postavio temelj za daljnja istraživanja transrektalnom *strain* elastografijom.

8. KRATKI SADRŽAJ

Crohnova bolest (CB) i ulcerozni kolitis (UK) razlikuju po obrascima upale i odlaganja kolagena u stijenku crijeva. Pod pretpostavkom da oba procesa mijenjaju mehanička svojstva stijenke, krutost stijenke njihovo je potencijalno razlikovno svojstvo.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi da li je moguće razlikovati aktivan Crohn kolitis, sa zahvaćanjem rektuma, i aktivan ulcerozni kolitis, temeljem pseudokvantitativnih mjerenja *strain* elastografije učinjene transrektalnim ultrazvukom.

U istraživanje je uključeno 28 ispitanika s CB, 30 ispitanika s UK i 30 zdravih kontrola.

Regije interesa postavljene su nad stijenku rektuma i nad perirektalno tkivo neposredno uz stijenku. Mjereni su relativni *strainovi* i prosječne vrijednosti Histograma u svakoj regiji a potom su izračunati omjeri dobivenih vrijednosti – Strain Ratio (SR) i Histogram Ratio (HR).

Nije nađeno statistički značajne razlike između SR-a i HR-a između ispitivanih skupina. Relativni *strain* stijenke bio je niži u CB skupini u odnosu na UK (P=0,035), prosječna vrijednost Histograma stijenke bila je viša u CB skupini u odnosu na UK ali razlika nije dostigla statističku značajnost (P=0,067).

Prema našim rezultatima, temeljem SR-a i HR-a nije moguće razlikovati CB i UK no razlike u relativnim *strainovima* stijenke rektuma sugeriraju da *strain* elastografija ima potencijal u dijagnostici upalnih bolesti crijeva.

9. SUMMARY

Title of doctoral dissertation: **Transrectal elastography in differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis**

Author: **Matea Majerović**

Year: **2019**

The patterns of inflammation and collagen deposition differ between Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Assuming that both processes alter the mechanical properties of the bowel wall, its stiffness is a potential discriminatory feature between the two diseases.

The aim of this study was to determine whether is it possible to differentiate between active Crohn's colitis, with rectal involvement, and active ulcerative colitis, on the grounds of pseudoquantitative measurements obtained by transrectal ultrasound-guided strain elastography.

28 CD patients, 30 UC patients and 30 controls were enrolled in the study.

Regions of interest were placed over the rectal wall and the adjacent perirectal tissue. Relative strain and average Histogram values were measured in every region and Strain Ratio (SR) and Histogram Ratio (HR) were calculated.

There were no statistically significant differences in SR and HR between the three groups. The relative rectal wall strain was lower in CB group compared to UC group (*P*=0,035), average rectal wall Histogram value was higher in CB group compared to UC group but the difference did not reach statistical significance (*P*=0,067).

According to our results, SR and HR measurements do not discriminate between UC and CB, however, relative strain differences between the two groups suggest that strain elastography might have a role in inflammatory bowel disease diagnostics.

10. LITERATURA

1. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, i sur. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. J Crohns Colitis 2017;1(1):3-25.
2. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, i sur. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. J Crohns Colitis. 2017;11(6):649-70.
3. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, i sur. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013;7(10):827-51.
4. Zhou N, Chen W, Chen S, Xu C, Li Y. Inflammatory bowel disease unclassified. J Zhejiang Univ Sci B. 2011;12(4):280–6.
5. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, i sur. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). Scand J Gastroenterol. 2006;41(9):1037-43.
6. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2002;8(4):244-50.
7. Swan NC, Geoghegan JG, O'Donoghue DP, Hyland JM, Sheahan K. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: detailed pathologic and clinical analysis. Dis Colon Rectum. 1998;41(12):1511-5.
8. Wejman J, Bielecki K, Ostrowska J, Baczuk L, Perkowska-Ptasińska A, Tarnowski W. Pathological analysis of lesions within intestines resected due to ulcerative colitis. Pol J Pathol. 2006;57(2):113-6.
9. Rogler G, Hausmann M. Factors Promoting Development of Fibrosis in Crohn's Disease. Front Med (Lausanne). 2017;4:96.
10. Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, management, and treatment of fibrosis in patients with inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2017; 152(2):340–50.

11. Bettenworth D, Bokemeyer A, Baker M, Mao R, Parker CE, Nguyen T, i sur. Assessment of Crohn's disease-associated small bowel strictures and fibrosis on cross-sectional imaging: a systematic review. Gut. 2019;68(6):1115-26.
12. Gordon IO, Agrawal N, Willis E, Goldblum JR, Lopez R, Allende D, i sur. Fibrosis in ulcerative colitis is directly linked to severity and chronicity of mucosal inflammation. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(7):922-39.
13. Rieder F. Managing intestinal fibrosis in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol (NY). 2018;14(2):120-2.
14. Latella G, Rieder F. Intestinal fibrosis: Ready to be Reversed. Curr Opin Gastroenterol. 2017;33(4):239–45.
15. Moon CM, Jung SA, Kim SE, Song HJ, Jung Y, Ye BD, i sur. Clinical factors and disease course related to diagnostic delay in korean Crohn's disease patients: Results from the CONNECT Study. PLoS One. 2015;10(12):e0144390.
16. Lee DW, Koo JS, Choe JW, Suh SJ, Kim SY, Hyun JJ, Jung SW, i sur. Diagnostic delay in inflammatory bowel disease increases the risk of intestinal surgery. World J Gastroenterol. 2017;23(35):6474-81.
17. Zaharie R, Tantau A, Zaharie F, Tantau M, Gheorghe L, Gheorghe C, i sur. Diagnostic delay in romanian patients with inflammatory bowel disease: risk factors and impact on the disease course and need for surgery. J Crohns Colitis. 2016;10(3):306-14.
18. Nguyen VQ, Jiang D, Hoffman SN, Guntaka S, Mays JL, Wang A, i sur. Impact of diagnostic delay and associated factors on clinical outcomes in a U.S. Inflammatory Bowel Disease Cohort. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(10):1825-31.
19. Novacek G, Gröchenig HP, Haas T, Wenzl H, Steiner P, Koch R, i sur. Diagnostic delay in patients with inflammatory bowel disease in Austria. Wien Klin Wochenschr. 2019;131(5-6):104-12.
20. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, i sur. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2015;9(1):4-25.
21. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, i sur. ECCO-ESCP Consensus on surgery for crohn's disease. J Crohns Colitis. 2018;12(1):1-16.
22. Lee H, Choe J, Lee HJ, Hwang SW, Park SH, Yang DH, i sur. Change in the diagnosis of inflammatory bowel disease: a hospital-based cohort study from Korea. Intest Res. 2016;14(3):258–63.

23. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, i sur. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohns Colitis. 2019;13(2):144-64.
24. Heresbach D, Alexandre JL, Branger B, Bretagne JF, Cruchant E, Dabadie A, i sur. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. Gut. 2005;54(2):215–22.
25. Molnár T, Tiszlavicz L, Gyulai C, Nagy F, Lonovics J. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. World J Gastroenterol. 2005;11(20): 3118–21.
26. DeRoche TC, Xiao SY, Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. Gastroenterol Rep (Oxf). 2014;2(3):178-92.
27. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, i sur. ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. J Crohns Colitis. 2019;13(3):273-84.
28. Hagiu C, Badea R. Applicability of abdominal ultrasonography in inflammatory bowel diseases. J Gastrointestin Liver Dis. 2007;16(2):205-9.
29. Kucharzik T, Kannengiesser K, Petersen F. The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol. 2017;30(2): 135–44.
30. Maconi G, Nylund K, Ripolles T, Calabrese E, Dirks K, Dietrich CF, i sur. EFSUMB Recommendations and clinical guidelines for intestinal ultrasound (gius) in inflammatory bowel diseases. Ultraschall Med. 2018;39(3):304-17.
31. Conti CB, Giunta M, Gridavilla D, Conte D, Fraquelli M. Role of bowel ultrasound in the diagnosis and follow-up of patients with Crohn's disease. Ultrasound Med Biol. 2017;43(4):725-34.
32. Fernandes T, Oliveira MI, Castro R, Araújo B, Viamonte B, Cunha R. Bowel wall thickening at CT: simplifying the diagnosis. Insights Imaging. 2014;5(2):195-208.
33. Lu C, Merrill C, Medellin A, Novak K, Wilson SR. Bowel ultrasound state of the art: grayscale and doppler ultrasound, contrast enhancement, and elastography in Crohn disease. J Ultrasound Med. 2019;38(2):271-88.
34. Higaki S, Nohara H, Saitoh Y, Akazawa A, Yanai H, Yoshida T, i sur. Increased rectal wall thickness may predict relapse in ulcerative colitis: a pilot follow-up study by ultrasonographic colonoscopy. Endoscopy. 2002;34(3):212-9.
35. Nuernberg D, Saftoiu A, Barreiros AP, Burmester E, Ivan ET , Clevert DA, i sur. EFSUMB Recommendations for gastrointestinal ultrasound Part 3: Endorectal, endoanal and perineal ultrasound. Ultrasound Int Open. 2019;5(1):E34–E51.

36. Rasmussen SN, Riis P. Rectal wall thickness measured by ultrasound in chronic inflammatory diseases of the colon. Scand J Gastroenterol. 1985;20(1):109-14.
37. Rustemovic N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Radic D, Opacic M, Ostojic R, i sur. A pilot study of transrectal endoscopic ultrasound elastography in inflammatory bowel disease. BMC Gastroenterol. 2011;11:113.
38. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, i sur. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. Ultraschall Med. 2013;34(2):169-84.
39. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, i sur. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. Ultrasound Med Biol. 2015;41(5):1126-47.
40. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. Theranostics. 2017;7(5):1303-29.
41. "Hrvatska enciklopedija", Leksikografski zavod Miroslav Krleža [Internet]. Zagreb. Naprezanje; [pristupljeno 3.5.2019.]. Dostupno na: http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=42938
42. "Hrvatska enciklopedija", Leksikografski zavod Miroslav Krleža [Internet]. Zagreb. Hookeov zakon; [pristupljeno 3.5.2019.]. Dostupno na: http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=26102
43. "Hrvatska enciklopedija", Leksikografski zavod Miroslav Krleža [Internet]. Zagreb. Modul elastičnosti; [pristupljeno 3.5.2019.]. Dostupno na: http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=69647
44. Baumgart E. Stiffness--an unknown world of mechanical science? Injury. 2000;31 (Suppl 2):S14-23.
45. Nightingale K. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a review. Curr Med Imaging Rev. 2011;7(4):328-39.
46. Hitachi Medical Systems Hungary [Internet]. Real-time Tissue Elastography (RTE); [pristupljeno 3.5.2019.]. Dostupno na: http://www.hitachi-medical-systems.hu/products-and-services/ultrasound/technologies/elastography/real-time-tissue-elastography-rte.html
47. Dietrich CF, Barr RG, Farrokh A, Dighe M, Hocke M, Jenssen C, i sur. Strain elastography - how to do it? Ultrasound Int Open. Ultrasound Int Open. 2017; 3(4):E137–E49.

48. Dietrich CF, Bibby E, Jenssen C, Saftoiu A, Iglesias-Garcia, Havre RF. EUS elastography: how to do it? Endosc Ultrasound. 2018;7(1):20–8.
49. Giannetti A, Matergi M, Biscontri M, Tedone F, Falconi L, Franci L. Real-time elastography in Crohn's disease: feasibility in daily clinical practice. J Ultrasound. 2017;20(2):147-55.
50. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, i sur. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology. 2006;239(2):341-50.
51. Popescu A, Săftoiu A. Can elastography replace fine needle aspiration? Endosc Ultrasound. 2014;3(2):109–17.
52. Havre R, Gilja OH. Elastography and strain rate imaging of the gastrointestinal tract. Eur J Radiol. 2014;83(3):438-41.
53. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, i sur. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. Ultraschall Med. 2013;34(3):238-53.
54. Kim K, Johnson LA, Jia C, Joyce JC, Rangwalla S, Higgins PD, Rubin JM. Noninvasive ultrasound elasticity imaging (UEI) of Crohn's disease: animal model. Ultrasound Med Biol. 2008;34(6):902–12.
55. Stidham RW, Xu J, Johnson LA, Kim K, Moons DS, McKenna BJ, Rubin JM, Higgins PD. Ultrasound elasticity imaging for detecting intestinal fibrosis and inflammation in rats and humans with Crohn's disease. Gastroenterology. 2011;141(3):819–26.
56. Baumgart DC, Müller HP, Grittner U, Metzke D, Fischer A, Guckelberger O, i sur. US-based Real-time elastography for the detection of fibrotic gut tissue in patients with stricturing Crohn disease. Radiology. 2015;275(3):889-99.
57. Fraquelli M, Branchi F, Cribiù FM, Orlando S, Casazza G, Magarotto A, Massironi S, Botti F, Contessini-Avesani E, Conte D, et al. The role of ultrasound elasticity imaging in predicting ileal fibrosis in Crohn's disease patients. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(11):2605–12.
58. Sconfienza LM, Cavallaro F, Colombi V, Pastorelli L, Tontini G, Pescatori L, i sur. In-vivo axial-strain sonoelastography helps distinguish acutely-inflamed from fibrotic terminal ileum strictures in patients with Crohn's disease: Preliminary Results. Ultrasound Med Biol. 2016;42(4):855-63.
59. Lo Re G, Picone D, Vernuccio F, Scopelliti L, Di Piazza A, Tudisca C, i sur. Comparison of US Strain elastography and entero-MRI to typify the mesenteric

and bowel wall changes during Crohn's disease: A Pilot Study. Biomed Res Int. 2017;2017:4257987.

60. Serra C, Rizzello F, Pratico' C, Felicani C, Fiorini E, Brugnera R, i sur. Real-time elastography for the detection of fibrotic and inflammatory tissue in patients with stricturing Crohn's disease. J Ultrasound. 2017;20(4):273-84.
61. Quaia E, Gennari AG, Cova MA, van Beek EJR. Differentiation of inflammatory from fibrotic ileal strictures among patients with Crohn's disease based on visual analysis: feasibility study combining conventional B-mode ultrasound, contrast-enhanced ultrasound and strain elastography. Ultrasound Med Biol. 2018;44(4):762-70.
62. Ishikawa D, Ando T, Watanabe O, Ishiguro K, Maeda O, Miyake N, i sur. Images of colonic real-time tissue sonoelastography correlate with those of colonoscopy and may predict response to therapy in patients with ulcerative colitis. BMC Gastroenterol. 2011;11:29.
63. Havre RF, Leh S, Gilja OH, Ødegaard S, Waage JE, Baatrup G, Nesje LB. Strain assessment in surgically resected inflammatory and neoplastic bowel lesions. Ultraschall Med. 2014;35(2):149–58.
64. Orlando S, Fraquelli M, Coletta M, Branchi F, Magarotto A, Conti CB, i sur. Ultrasound elasticity imaging predicts therapeutic outcomes of patients with Crohn's disease treated with anti-tumour necrosis factor antibodies. J Crohns Colitis. 2018;12(1):63-70.
65. Ding SS, Fang Y, Wan J, Zhao CK, Xiang LH, Liu H, i sur. Usefulness of strain elastography, ARFI Imaging, and point shear wave elastography for the assessment of Crohn disease strictures. J Ultrasound Med. 2019 March 28. [Epub ahead of print]
66. Dillman JR, Stidham RW, Higgins PD, Moons DS, Johnson LA, Rubin JM. US elastography-derived shear wave velocity helps distinguish acutely inflamed from fibrotic bowel in a Crohn disease animal model. Radiology. 2013;267:757–66.
67. Dillman JR, Stidham RW, Higgins PD, Moons DS, Johnson LA, Keshavarzi NR, Rubin JM. Ultrasound shear wave elastography helps discriminate low-grade from high-grade bowel wall fibrosis in ex vivo human intestinal specimens. J Ultrasound Med. 2014;33(12):2115–23.
68. Chen YJ, Mao R, Md XL, Cao QH, Chen ZH, Liu BX, i sur. Real-time shear wave ultrasound elastography differentiates fibrotic from inflammatory strictures in patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2018;24(10):2183-90.
69. Goertz RS, Lueke C, Schellhaas B, Pfeifer L, Wildner D, Neurath MF, i sur. Acoustic radiation force impulse (ARFI) shear wave elastography of the bowel

wall in healthy volunteers and in ulcerative colitis. Acta Radiol Open. 2019;8(4):2058460119840969.

70. Cheng R, Li J, Ji L, Liu H, Zhu L. Comparison of the diagnostic efficacy between ultrasound elastography and magnetic resonance imaging for breast masses. Exp Ther Med. 2018;15(3):2519-24.
71. Xu Y, Bai X, Chen Y, Jiang L, Hu B, Hu B, Yu L. Application of real-time elastography ultrasound in the diagnosis of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. Sci Rep. 2018;8(1):10234.
72. Razavi SA, Hadduck TA, Sadigh G, Dwamena BA. Comparative effectiveness of elastographic and B-mode ultrasound criteria for diagnostic discrimination of thyroid nodules: a meta-analysis. AJR Am J Roentgenol. 2013;200(6):1317-26.
73. Sun J, Cai J, Wang X. Real-time ultrasound elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules. J Ultrasound Med. 2014;33(3):495-502.
74. Waage JER, Bach SP, Pfeffer F, Leh S, Havre RF, Ødegaard S et al. Combined endorectal ultrasonography and strain elastography for the staging of early rectal cancer. Colorectal Dis. 2015;17(1):50-6.
75. Zhang Y, Tang J, Li Y, Fei X, Lv F, He E, Li Q, Shi H. Differentiation of prostate cancer from benign lesions using strain index of transrectal real-time tissue elastography. Eur J Radiol. 2012;81(5):857-62.
76. Gong X, Xu Q, Xu Z, Xiong P, Yan W, Chen Y. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant breast lesions: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2011;130(1):11-8.
77. Hu DM, Gong TT, Zhu Q. Endoscopic ultrasound elastography for differential diagnosis of pancreatic masses: a meta-analysis. Dig Dis Sci. 2013;58(4):1125-31.
78. Carlsen JF, Ewertsen C, Săftoiu A, Lönn L, Nielsen MB. Accuracy of visual scoring and semi-quantification of ultrasound strain elastography--a phantom study. PloS one. 2014;9(2):e88699.
79. Noia JL, Garcia JI, Munoz ED (2011, svibanj). Quantitative endoscopic ultrasound (eus) elastography: Hue-Histogram vs Strain Ratio for the differential diagnosis of solid pancreatic masses. Poster prikazan na EuroEUS, Marseille, Francuska.
80. Opacic D, Rustemovic N, Kalauz M, Markos P, Ostojic Z, Majerovic M, i sur. Endoscopic ultrasound elastography strain histograms in the evaluation of patients with pancreatic masses. World journal of gastroenterology. 2015;21(13):4014-9.

81. Havre, R.F, Waage JER, Mulabecirovic A, Gilja O.H, Nesje L.B. Strain Ratio as a Quantification Tool in Strain Imaging. Appl Sci. 2018;8:1273.
82. Tutein Nolthenius CJ, Bipat S, Mearadji B, Spijkerboer AM, Ponsioen CY, Montauban van Swijndregt AD, Stoker J. MRI characteristics of proctitis in Crohn's disease on perianal MRI. Abdom Radiol (NY). 2016;41(10):1918-30.
83. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. Gastroenterology. 1999;117(1):49–57.
84. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, i sur. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. Gut. 201463(10):1607-16.
85. Adler J, Punglia DR, Dillamn JR, Polydorides AD, Dave M, Al-Hawary MM, i sur. Computed tomography enterography findings correlate with tissue inflammation, not fibrosis in resected small bowel Crohn's disease.
Inflamm Bowel Dis. 2012;18(5):849-56.
86. Barkmeier DT, Dillman JR, Al-Hawary M, Heider A, Davenport MS, i sur. MR enterography-histology comparison in resected pediatric small bowel Crohn disease strictures: can imaging predict fibrosis? Pediatr Radiol. 2016;46(4):498-507.
87. Gee MS, Nimkin K, Hsu M, Israel EJ, Biller JA, Katz AJ, Mino-Kenudson M, Harisinghani MG. Prospective evaluation of MR enterography as the primary imaging modality for pediatric Crohn disease assessment. AJR Am J Roentgenol. 2011;197(1): 224–31.
88. Quencer KB, Nimkin K, Mino-Kenudson M, Gee MS. Detecting active inflammation and fibrosis in pediatric Crohn's disease: prospective evaluation of MR-E and CT-E. Abdom Imaging. 2013;38(4):705–13.
89. Qiu Y, Mao R, Chen BL, Li XH, He Y, Zeng ZR, i sur. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40(2):134-46.
90. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver diseaseseverity and prognosis. J Hepatol. 2015;63(1):237-64.
91. Verhoeven RLJ, de Korte CL, van der Heijden EHFM. Optimal Endobronchial Ultrasound Strain Elastography Assessment Strategy: An Explorative Study. Respiration. 2019;97(4):337-47.

92. Săftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, Janssen J, Hocke M, Larsen M, i sur. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study. Endoscopy. 2011;43(7):596-603.
93. Chacaltana Mendoza A, Jerez Lanza VF, Llatas Perez J, Li Salvatierra B, Vera Calderon A. [Usefulness of endoscopic ultrasound guided elastography in the assessment of solid pancreatic lesions]. Rev Gastroenterol Peru. 2019;39(1):38-44.
94. Havre RF, Elde E, Gilja OH et al. Freehand real-time elastography: Impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations. Ultrasound in Med Biol. 2008;34(10):1638– 50.
95. Carlsen JF, Ewertsen C, Sletting S, Talman ML, Vejborg I, Bachmann Nielsen M. Strain histograms are equal to strain ratios in predicting malignancy in breast tumours. PloS one. 2017;12(10):e0186230.
96. Riishede I, Ewertsen C, Carlsen J, Petersen MM, Jensen F, Nielsen MB. Strain elastography for prediction of malignancy in soft tissue tumours--preliminary results. Ultraschall Med. 2015;36(4):369-74.
97. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L**.,** i sur. EFSUMB Guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, Update 2017 (Long Version). Ultraschall Med. 2017;38(4):e16-e47.
98. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature. J Crohns Colitis. 2014;8(11):1351-61.
99. Wess L, Eastwood MA, Wess TJ, Busuttil A, Miller A. Cross linking of collagen is increased in colonic diverticulosis. Gut 1995;37(1):91-4.
100. Watters DA, Smith AN, Eastwood MA, Anderson KC, Elton RA, Mugerwa JW. Mechanical properties of the colon: comparison of the features of the African and European colon in vitro. Gut. 1985; 26(4):384–92.

11. KRATKA BIOGRAFIJA

Matea Majerović rođena je u Zagrebu 19.2.1986. Nakon završene XV. gimnazije u Zagrebu, 2004. godine, upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu gdje je diplomirala u srpnju 2010. godine. Nakon završenog pripravničkog staža u Kliničkom bolničkom centru Zagreb i položenog državnog ispita, 2012. godine, započela specijalizaciju iz gastroenterologije u istoj ustanovi. Specijalistički ispit položila je u ožujku 2018. godine i stekla naziv specijalista gastroenterologije. U travnju 2018. godine položila je Europski ispit iz gastroenterologije i hepatologije. U siječnju 2019. godine obranila je završni specijalistički rad iz područja hepatologije na Poslijediplomskom specijalističkom studiju gastroenterologija Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Njezina sadašnja pozicija je odjelni liječnik u Odjelu za hepatologiju Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pri čemu u svakodnevnom radu obavlja dijagnostičke i intervencijske ultrazvučne pretrage u Centru za intervencijsku gastroenterologiju.

Član je Sekcije za ultrazvuk u gastroenterologiji Hrvatskog gastroenterološkog društva a tijekom specijalističkog usavršavanja dodatno se educirala na području ultrazvučne dijagnostike.

2012. godine upisala je Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Do sada je objavila pet znanstvenih članaka kao prvi autor dok je aktivno sudjelovala u pisanju šest radova objavljenih u medicinskim časopisima.