



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Impactul factorilor tehnici asupra stadializării fibrozei hepatice prin sonoelastografie

Doctorand: **Mariana Mirela Gersak**

---

Conducător științific: **Prof. Dr. Sorin Marian Dudea**

---

Cluj-Napoca 2017

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	15
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	17
<b>1. Fibroza hepatică- definiție și importanță clinică</b>	19
1.1. Introducere	19
<b>2. Metode sonoelastografice pentru estimarea durității hepatice</b>	20
2.1. Elastografia strain/color (ES)	20
2.2. Elastografia prin unde de forfecare (shear-wave/SWE)	20
<b>3. Estimarea fibrozei hepatice prin metode sonoelastografice – stadiul actual al cunoașterii</b>	22
3.1. Elastografia strain (ES)	22
3.2. Elastografia shear-wave (SWE)	25
3.2.1. Elastografia transitorie unidimensională (ET)	25
3.2.2. Elastografia ARFI/VTQ	25
3.2.3. Tehnica ElastPQ	26
3.2.4. Elastografia Shear Wave 2D	27
<b>4. Factori tehnici care pot influența estimarea non-invazivă a fibrozei hepatice</b>	28
4.1. Condiții locale	28
4.2. Creșterea aminotransferazelor și a colestazei	29
4.3. Steatoza hepatică	29
4.4. Insuficiența cardiacă congestivă	29
4.5. Ascita	29
4.6. Alimentația	30
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	31
<b>1. Ipoteza de lucru și obiectivele</b>	33
<b>2. Metodologia generală</b>	34
2.1. Standardul de referință	34
2.2. Protocolul examinării sonoelastografice	35
2.3. Analiza imaginilor	35
2.4. Analiza statistică	36
<b>3. Studiul I. Rolul mediei cadrelor pe secundă (frame average) și selecția manuală a imaginilor în stadializarea fibrozei hepatice prin elastografie strain</b>	37
3.1. Introducere	37
3.2. Ipoteza de lucru	37
3.3. Materiale și Metodă	40
3.3.1. Pacienți	40
3.3.2. Evaluarea durității hepatice	40

3.3.2.1. Elastografia tranzitorie (ET)	40
3.3.2.2. Elastografia strain (ES)	40
3.3.2.3. Analiza statistică	42
3.4. Rezultate	43
3.4.1. Lotul 1. Biopsie hepatică vs. cuantificare manuală ES și media hărților color procesate cu ElastoBreast 2.8 (ES).	43
3.4.2. Lot 2 II. ET vs. ES	43
3.5. Discuții	44
3.6. Concluzii	45
<b>4. Studiu II. Influența aportului alimentar în evaluarea fibrozei hepatice prin elastografie 2D- SWE, la subiecți sănătoși</b>	<b>47</b>
4.1. Introducere	47
4.2. Ipoteza de lucru	48
4.3. Materiale și Metodă	48
4.3.1. Selecția subiecților	48
4.3.2. Elastografia shear wave bidimensională	49
4.3.3. Analiza statistică	51
4.4. Rezultate	51
4.5. Discuții	57
4.6. Concluzii	60
<b>5. Studiul III. Influența unui efort fizic intens în estimarea elasticității hepatice prin elastografie VTQ/ARFI. Rezultate preliminare.</b>	<b>61</b>
5.1. Introducere	61
5.2. Ipoteza de lucru	62
5.3. Materiale și Metodă	62
5.3.1. Subiecți	62
5.3.2. Designul studiului	62
5.3.3. Analiza statistică	63
5.4. Rezultate	63
5.5. Discuții	65
5.6. Concluzii	68
<b>6. Concluzii generale</b>	<b>69</b>
<b>7. Limitări și proiecte de dezvoltare</b>	<b>71</b>
<b>8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	<b>73</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>75</b>

---

**Cuvinte-cheie:** fibroza hepatică, factori tehnici, sonoelastografie, efort fizic, media cadrelor, alimentație, Elastobreast, elastografie 2D-SWE, elastografie VTQ, elastografie strain.

## INTRODUCERE

Fibroza hepatică prezintă o problemă importantă de sănătate, deoarece, principalele etiologii ale acesteia sunt hepatita cronică virală, consumul excesiv de alcool și steatohepatita non-alcoolică, patologii care prezintă o incidență în creștere în ultimii ani.

În prezent, pacienții cunoscuți cu diverse hepatopatii difuze sunt examinați periodic, imagistic și biochimic fie în scop de urmărire a evoluției, fie ca și screening tumoral.

Examinarea ecografică abdominală de rutină este de dorit să fie însoțită de estimarea stadiului fibrozei prin elastografie tranzitorie unidimensională (Fibroscanul) pentru urmărirea evoluției fibrozei din cadrul bolii de fond.

Progresele în domeniul elastografiei au adus la descoperirea unor metode cu rezultate similare Fibroscanului însă care, prezintă încă țărături nedescoperite.

Lucrarea de față scoate în evidență rolul unor factori tehnici asupra estimării fibrozei hepatice, cum ar fi media cadrelor pe secundă, selectarea manuală a imaginilor, condiții postprandiale și efortul fizic.

Teza cuprinde două mari secțiuni: Stadiul actual al cunoașterii și Contribuția personală. Prima parte a lucrării cuprinde câteva informații esențiale despre sonoelastografie, limitările sale precum și factori care pot determina o estimare eronată a fibrozei hepatice.

Cercetarea de față a fost efectuată în trei mari centre de imagistică medicală: Departamentul de Ecografie, din cadrul Universității de Medicină și Farmacie «Iuliu Hațieganu» Cluj-Napoca (Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie Prof. Dr. Octavian Fodor), Departamentul de Ecografie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie «Iuliu Hațieganu» Cluj-Napoca (Spitalul Clinic Județean de Urgență) și al Departamentului de Ecografie Pediatrică, Universitatea de Medicină Graz (Spitalul de Pediatrie).

Această cercetare a fost co-finanțată de Unitatea Executivă pentru Finanțarea Învățământului Superior, a Cercetării, Dezvoltării și Inovării (CNCS-UEFISCDI), 2015-2016, proiect numărul PN-II-RU-TE-2014-4-2023.

Primele două studii au fost aprobate de Comisia Locală de Etică a Universității de Medicină și Farmacie «Iuliu Hațieganu» Cluj-Napoca. În ceea ce privește cel de-al treilea studiu, pilot, politicilor locale și ale Clinicii Pediatrică din Graz, nu s-a considerat necesară aprobarea studiului, dat fiind faptul că, toți voluntarii erau cadre medicale.

Toți pacienții au semnat un consimțământ informat înainte de includerea în studiu prin care și-au oferit acordul participării în aceste studii. În cadrul celor 3 studii, au fost incluși pacienți prezentând diverse hepatopatii difuze, cronice însă și voluntari sănătoși. Standardul de aur a fost considerată biopsia hepatică și Fibroscanul. În cazul ultimelor 2 studii, efectuate pe voluntari sănătoși, un standard de aur nu a fost necesar, conform statisticii efectuate.

Loturile de studiu au fost selectate folosind criteriile de includere și excludere descrise în fiecare studiu.

## CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

**Studiul I. Rolul mediei cadrelor pe secundă (frame average) și selecția manuală a imaginilor în stadializarea fibrozei hepatice prin elastografie strain.**

**Scopul studiului.** De a determina importanța variației FA- frame average (numărul de cadre de harta color per secundă) precum și rolul selecției manuale a imaginilor pentru interpretarea harților de culoare în estimarea fibrozei hepatice.

**Material si Metodă.** Au fost luate în studiu două loturi: un lot cu pacienți cunoscuți cu diverse hepatopatii difuze și care, aveau biopsie recentă (13 pacienți) iar cel de-al doilea lot, unde s-au inclus pacienți cu hepatopatii difuze, cărora nu li s-a efectuat o biopsie recentă (89 pacienți), fiind urmăriți periodic prin estimarea fibrozei hepatice prin Fibroscan. Tuturor pacienților li s-a efectuat un set de analize de bază, elastografie color și Fibroscan. Elastografia strain/color a constatat în înregistrarea a 10 filmulețe a câte 7-10 sec: 5 cu frame average (FA) de 0 și 5 cu frame average de 10. Apoi, datele au fost codificate și câte un singur filmuleț s-a extras aleator, (unul cu FA 0 și altul cu FA 10) pentru prelucrarea ulterioară cu un soft care a făcut media harților de culoare (după selecția imaginilor valide din filmulețe). Ulterior, toate imaginile au fost încadrate în scor elastografic de către operator.

**Rezultate.** Lot 1: Nu au fost identificate diferențe semnificative între scorurile cu FA 0 (manual) și media FA 0, FA 0 (manual) și biopsie, FA 0 manual și TE, media FA 0 și biopsie, media FA 0 și TE.

Lot 2 : Au fost identificate diferențe semnificative între toți parametrii, cu excepția FA 0 manual și media FA 0, unde  $p > 0.05$

**Concluzii.** Datorită rezultatelor contradictorii ale celor 2 loturi, este dificil de a concluziona acest studiu, fiind necesare studii suplimentare, pe loturi mai mari de pacienți, biopsiați recent.

## **Studiu II. Influența aportului alimentar în evaluarea fibrozei hepatice prin elastografie 2D- SWE, la subiecți sănătoși**

**Scopul studiului.** Elastografia tranzitorie unidimensională și elastografia ARFI sunt metode non-invazive utile în estimarea fibrozei hepatice deși ambele sunt influențate de statusul postprandial. Scopul acestei lucrări a fost de a pune în evidență variația elasticității hepatice postprandial, utilizând elastografia 2D-SWE.

**Material și Metodă.** Elasticitatea hepatică a fost estimată prin 2D-SWE la 31 de voluntari sănătoși, în condiții a jeun și postprandial la 20, 40, 60, 80, 100 și respectiv, 120 min.

**Rezultate.** În majoritatea cazurilor, valorile estimate prin 2D-SWE au crescut între 20 și 40 de minute postprandial ( $p < 0.05$ ) apoi au scăzut semnificativ între 60 și 80 min ( $p < 0.05$ ). La 120 min postprandial, valorile estimate ale elasticității au fost semnificativ mai mici comparativ cu valorile inițiale, a jeun ( $p < 0.05$ ). Sexul dar nu și indicele de masă corporală, au avut un rol important în variația valorilor elasticității hepatice ( $p < 0.01$ ).

**Concluzii.** Pentru a evita variația valorilor elasticității hepatice postprandiale, elastografia 2D-SWE ar fi de dorit de a fi efectuată în condiții a jeun.

## **Studiul III. Influența unui efort fizic intens în estimarea elasticității hepatice prin elastografie VTQ/ARFI. Rezultate preliminare.**

**Scopul studiului.** Ingestia de alimente și insuficiența cardiacă decompensată, acută pot influența estimarea elasticității hepatice deoarece metodele de estimare sunt influențate de variațiile fluxului sanguin intrahepatic din aceste situații. De asemenea, în cazul efortului fizic intens, s-a descris în literatură o redistribuție a fluxului de sânge, spre musculatura scheletică. Scopul principal al acestui studiu a fost de a evidenția o eventuală variație a elasticității hepatice, imediat după oprirea unui efort fizic intens. Un scop secundar a fost de a identifica momentul optim pentru estimarea corectă a elasticității hepatice după un efort fizic intens.

**Materiale și Metodă.** Au fost luați în studiu 7 voluntari sănătoși, cărora li s-a estimat elasticitatea hepatică prin elastografie VTQ/ARFI în condiții a jeun. Tuturor subiecților li s-a efectuat o ecografie abdominală, inclusiv estimarea elasticității hepatice prin VTQ. Apoi, toți subiecții au făcut un test de spiroergometrie după care, s-au efectuat estimări seriate ale elasticității hepatice prin VTQ imediat după efort fizic, la 5 min și respectiv, la 10 min după efort fizic.

**Rezultate.** Înainte de spiroergometrie, media elasticității hepatice a fost  $1.05 \pm 0.12$  m/sec. Imediat după spiroergometrie, media elasticității hepatice a

crescut semnificativ, la  $1.34 \pm 0.16$  m/sec ( $p < 0.01$ ). Media vitezelor elasticității hepatice la 5 și la 10 min după efort fizic au fost  $1.23 \pm 0.14$  m/sec și respectiv  $1.05 \pm 0.11$  m/sec.

**Concluzii.** Estimarea elasticității hepatice prin VTQ a fost influențată semnificativ de efortul fizic în grupul de studiu. Rezultatele preliminare au arătat faptul că, pacienții care au făcut un efort fizic important înainte de estimarea elasticității hepatice prin VTQ, ar trebui să se odihnească cel puțin 10 min pentru a evita o eroare semnificativă de estimare.

## **ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI**

Factorii tehnici sunt extrem de importanți pentru o estimare precisă a rigidității hepatice.

În această teză au fost descoperiți și evaluați noi factori tehnici, cum ar fi media cadrelor pe secundă și media valorilor hărții colorate valide în elastografia color, aportul de alimente pentru 2D-SWE și efortul fizic pentru elastografia ARFI / VTQ.

Toate aceste abordări sunt inovatoare, articolele publicate corespunzătoare fiind în momentul publicării acestora, după cele mai bune cunoștințe, primele care au raportat acest aspect, unele dintre ele fiind deja citate de alți cercetători și de ghidurile europene de ecografie.

În afară de contribuția la literatura de specialitate cu privire la noii factori de confuzie pentru 2D-SWE și ARFI / VTQ, această teză aduce, de asemenea, informații utile pentru practica clinică zilnică, introducând noi argumente pentru practicanți cu privire la modul în care se poate evita efectuarea eronată a estimării elasticității hepatice prin sonoelastografie.





---

PHD SCHOOL

---

Summary of the PhD THESIS

# The impact of technical factors on liver fibrosis staging, using sonoelastography

---

PhD Student: **Mariana Mirela Gersak**

---

PhD Scientific Coordinator: Prof. Dr. **Sorin Marian Dudea**

---

Cluj-Napoca 2017

# CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>CURRENT STATE OF THE ART</b>	17
<b>1. Liver fibrosis- definition and clinical importance</b>	19
1.1. Introduction	19
<b>2. Sonoelastographic methods for liver stiffness estimation</b>	20
2.1. Strain elastography (SE)	20
2.2. Shear-wave elastography (SWE)	20
<b>3. Liver fibrosis estimation using sonoelastographic methods - current state of the art</b>	22
3.1. Strain elastography (SE)	22
3.2. Shear-wave elastography (SWE)	25
3.2.1. Transient one-dimensional elastography (TE)	25
3.2.2. Acoustic radiation force induced elastography or virtual touch quantification elastography (ARFI/VTQ)	25
3.2.3. ElastPQ technique	26
3.2.4. 2D-Shear Waves Elastography	27
<b>4. Technical factors which may influence non-invasive liver stiffness estimation</b>	28
4.1. Local conditions	28
4.2. Elevated aminotransferases levels and cholestasis	29
4.3. Steatosis	29
4.4. Congestive heart failure	29
4.5. Ascites	29
4.6. Food intake	30
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	31
<b>1. Work hypothesis and objectives</b>	33
<b>2. General methodology</b>	34
2.1. Reference standard	34
2.2. Sonoelastographic examination protocol	35
2.3. Image analysis	35
2.4. Statistical analysis	36
<b>3. Study I. The role of frame average and manual selection of images in liver fibrosis staging, with strain elastography</b>	37
3.1. Introduction	37
3.2. Work hypothesis	37
3.3. Material and Method	40
3.3.1. Patients	40
3.3.2. Liver stiffness evaluation	40

---

3.3.2.1. Transient elastography (TE)	40
3.3.2.2. Strain elastography (SE)	40
3.3.2.3. Statistical analysis	42
3.4. Results	43
3.4.1. Sample 1. Biopsy vs. manual quantification SE and ElastoBreast 2.8 processed average color map (SE).	43
3.4.2. Sample II. TE vs. SE	43
3.5. Discussion	44
3.6. Conclusions	45
<b>4. Study II. Influence of food intake on 2-d shear wave elastography assessment of liver stiffness in healthy subjects</b>	47
4.1. Introduction	47
4.2. Work hypothesis	48
4.3. Material and Method	48
4.3.1. Selection of subjects	48
4.3.2. Real-time two dimensional shear wave elastography	49
4.3.3. Statistical analysis	51
4.4. Results	51
4.5. Discussion	57
4.6. Conclusions	60
<b>5. Study III. The influence of acute physical effort on liver stiffness estimation using Virtual Touch Quantification (VTQ). Preliminary results.</b>	61
5.1. Introduction	61
5.2. Work hypothesis	62
5.3. Material and Method	62
5.3.1. Subjects	62
5.3.2. Study design	62
5.3.3. Statistical analysis	63
5.4. Results	63
5.5. Discussion	65
5.6. Conclusions	68
<b>6. General conclusions</b>	69
<b>7. Limitations and further developments</b>	71
<b>8. Originality and innovative contribution</b>	73
<b>REFERENCES</b>	75

---

**Key words:** liver fibrosis, technical factors, sonoelastography, physical effort, frame average, food intake, Elastobreast, 2D-SWE elastography, VTQ elastography, strain elastography.

## INTRODUCTION

Hepatic fibrosis presents an important health problem because its main etiologies are chronic viral hepatitis, alcohol chronic consumption and non-alcoholic steatohepatitis, pathologies which are continuously increasing in the past years.

Currently, patients with various diffuse hepatopathies are periodically followed-up with imaging methods and laboratory tests either in order to track fibrosis evolution or for tumor screening.

The routine abdominal ultrasound examination is desirable to be accompanied by the estimation of the stage of fibrosis by one-dimensional transient elastography (Fibroscan) to follow the evolution of fibrosis within the underlying disease.

Progress in the field of elastography has led to the discovery of methods similar to those of Fibroscan, but which still has undiscovered shores.

This paper highlights the role of some technical factors in the estimation of liver fibrosis, such as frame average, manual image selection, postprandial conditions, and physical effort.

The thesis includes two major sections: Current State of The Art and Personal Contribution. The first part of the paper contains essential information about sonoelastography, its limitations as well as factors that can impair liver stiffness estimation.

This research was conducted in three major medical imaging centers: Ultrasound Department, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca (Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, Prof. Dr. Octavian Fodor) Ultrasound Department, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Emergency County Clinical Hospital) and Ultrasound Department of Pediatric Radiology, University of Medicine Graz (Pediatric Hospital).

---

This research was co-financed by the Romanian National Authority for Scientific Research and Innovation CNCS-UEFISCDI, 2015-2016, project number PN-II-RU-TE-2014-4-2023.

The first two studies were approved by the Local Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca. Regarding the third pilot study, the accord Ethics Committee was waived, since all the participants were medical staff, according to the internal rules of the Pediatric Clinic in Graz.

All patients signed an informed consent prior to inclusion in the study through which they agreed to participate in these studies. In the three studies, patients with different chronic diffuse liver disease and healthy volunteers were included. The gold standard was considered liver biopsy and Fibroscan. In the last two studies, conducted on healthy volunteers, a gold standard was not required, according to the statistics.

The subjects underwent the inclusion and exclusion criteria which were described for each samples and studies.

## PERSONAL CONTRIBUTION

### **Study I. The role of frame average and manual selection of images in liver fibrosis staging, with strain elastography**

**Purpose.** To determine the importance of the average frame variation (the number of color map frames per second) and the role of manual selection of images for interpreting color maps in estimating liver fibrosis.

**Materials and methods.** Two groups were studied: one group of 13 patients who had a history of chronic, diffuse liver disease and who had a recent liver biopsy and the second group of 89 patients, where there were included patients with chronic, diffuse liver disease, without a recent biopsy. All patients underwent a basic set of blood test, color elastography and Fibroscan. Color elastography (strain elastography) consisted of 10 recorded videos of 7-10 sec: five with frame average 0 and another five with average frame 10. Then, the data were encoded and one movie randomly was extracted with FA 0 and another with FA 10. The movies underwent further processing with a software that calculated the media of the color maps after the operator selected only the valid pictures in the movies. Subsequently, all the images

---

were interpreted by the operator and an elastographic score was attributed for each movie/average image.

**Results.** *Sample 1:* There were not found significant differences between FA0 (manual) and average FA 0, FA 0 (manual) and biopsy, FA 0 (manual) and TE, average FA 0 and biopsy, average FA 0 and TE.

*Sample 2:* Significant differences were found between all parameters, except manual FA 0 and average FA 0, where  $p > 0.05$

**Conclusions.** Due to the contradictory results of the two samples, it is difficult to conclude this study, requiring additional studies on larger samples of biopsied patients.

## **Study II. Influence of food intake on 2-d shear wave elastography assessment of liver stiffness in healthy subjects**

**Purpose.** Transient elastography and Acoustic Radiation Force Impulse imaging are useful non-invasive methods for liver stiffness estimation, although both are influenced by food intake. The aim of the work described here was to identify liver stiffness variation after a standardized meal using 2-D shear wave elastography.

**Materials and Methods.** Liver stiffness was estimated in 31 apparently healthy subjects, under fasting conditions and after a standardized meal (20, 40, 60, 80, 100 and 120 min after food intake).

**Results.** In most of the cases, liver stiffness values increased between 20 and 40 min after the meal ( $p < 0.05$ ) and then significantly decreased between 60 and 80 min ( $p < 0.05$ ). At 120 min after food intake, liver stiffness values were significantly lower compared with liver stiffness values under fasting conditions ( $p < 0.05$ ). Gender, but not body mass index, had an important role in liver stiffness variation after food intake ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** In order to avoid the influence of food intake on liver stiffness estimation, 2-D shear wave elastography should be performed only under fasting conditions.

## **Study III. The influence of acute physical effort on liver stiffness estimation using Virtual Touch Quantification (VTQ). Preliminary results.**

**Purpose.** Food intake and acutely decompensated cardiac failure may impair liver stiffness estimations, mainly because these methods are influenced by liver blood flow variation encountered in these conditions. It is

---

well known that also during physical effort liver blood flow changes, due to the redistribution of blood flow mainly to the skeletal muscles. The aim of this study is to assess the change of liver shear-wave velocities immediately after cessation of an acute physical effort. A secondary aim was to find the proper timing for accurate liver stiffness estimation after physical exhaustion.

**Materials and Methods:** Liver shear-wave velocities were measured using virtual touch quantification (VTQ) in seven apparently healthy volunteers, in fasting conditions. All subjects underwent a complete abdominal ultrasound study, including the liver VTQ. Then, all subjects performed a spiroergometry and thereafter, another series of three liver shear-wave velocity measurements were performed: immediately after spiroergometry, five min, and ten min after spiroergometry, respectively.

**Results.** Before spiroergometry, the mean liver shear-wave velocity was  $1.05 \pm 0.12$  m/sec. Immediately after spiroergometry, mean liver shear-wave velocities increased significantly, measuring  $1.34 \pm 0.16$  m/sec ( $p < 0.01$ ). The mean liver shear-wave velocities at five and ten minutes after exhausting were  $1.23 \pm 0.14$  m/sec and  $1.05 \pm 0.11$  m/sec respectively.

**Conclusions.** Liver stiffness estimation using VTQ was influenced by acute physical exercise in our study group. Despite the small number of subjects, the preliminary results show that if patients had done physical effort before VTQ elastography, they should rest at least ten minutes before reliable liver stiffness estimations can be performed.

---

## **ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTION**

Technical factors are extremely important for an accurate liver stiffness estimation.

In this thesis, new technical factors were discovered and assessed, such as frame average and averaging the valid colour map on SE, food intake for 2D-SWE and physical effort for ARFI/VTQ elastography.

All of these approaches are innovative, the corresponding published papers being at the time of their publication, to the best of our knowledge, the first ones to report on these aspect, some of them being already cited by other researchers and by the recent Guidelines of European Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB).

Besides the contribution to the literature regarding the new confounding factors for 2D-SWE and ARFI/VTQ, this thesis also brings useful information for daily clinical practice, introducing new arguments for the practitioners on how to avoid performing misleading liver fibrosis staging.