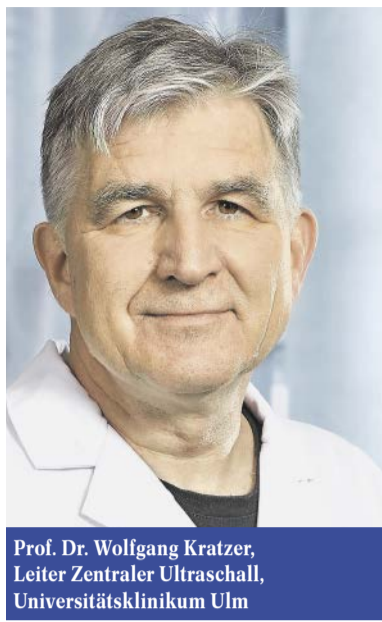


# Liver Analysis Tools in der klinischen Routinediagnostik

Das interdisziplinäre Ultraschallzentrum des Universitätsklinikums verfügt seit einiger Zeit über das Liver Analysis Tool für die Aplio i800-Serie von Canon.

Prof. Dr. Wolfgang Kratzer, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum, Ulm



Prof. Dr. Wolfgang Kratzer, Leiter Zentraler Ultraschall, Universitätsklinikum Ulm

Das Liver Analysis Tool besteht aus drei Quantifizierungstools zur ultraschallbasierten Abbildung und quantitativen Beurteilung von relevanten Stadien diffuser Lebererkrankungen. Dies sind die 2-dimensionale Scherwellen-Elastographie (2D-SWE) zur Bestimmung der Leberelastizität, das Attenuation Imaging (ATI) Tool zur quantitativen Bestimmung des Grades der Leberverfettung, sowie der Scherwellen Dispersion Mode (SWD) zur Bestimmung der Leberviskosität als Ausdruck eines entzündlichen Geschehens an der Leber.

Während die Elastographie schon seit längerem in der Routinediagnostik zur Fibrosediagnostik eingesetzt wird, wurden die beiden neuen Tools, insbesondere der Scherwellen Dispersion Mode, im Rahmen einer prospektiven Studie untersucht. Die Bedeutung der neuen Verfahren wird durch die weltweit starke Zunahme von chronischem Übergewicht und Adipositas, welche eine zunehmende Herausforderung für die medizinische Versorgung darstellt, unterstrichen. Da Symptome des fibrotischen Umbaus der Leber meist erst sehr spät auftreten, bleibt eine Erkrankung häufig lange unbemerkt oder wird erst zufällig im Rahmen der Abklärung anderer Beschwerden oder im Rahmen von Routinechecks entdeckt. Neben der oben erwähnten Fettleberproblematik stellen eine nicht erkannte Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) sowie alkoholassozierte Lebererkrankung die häufigsten Ursachen für unklare Transaminasenerhöhungen dar. Daneben bleiben Autoimmun- und Speicherkrankheiten der Leber in der

täglichen Praxis ebenfalls eine stetige diagnostische Herausforderung.

Die ausschließliche B-Bild-Sonographie und Labordiagnostik ist für eine frühe sichere Diagnostik unklarer Hepatopathien nicht sensitiv genug und zeigt häufig erst in fortgeschrittenen Stadien entsprechende typische Veränderungen in der Leber (Abb. 1). Neben der B-Bild-Sonographie und der Labordiagnostik steht seit einigen Jahren die Elastographie als weiteres hochqualifiziertes Tool in der Leberdiagnostik zur Verfügung. Als führende Verfahren haben sich hierbei in den letzten Jahren die Point-Shearwave-Elastographie (p-SWE) und die 2-dimensionale Scherwellen-Elastographie (2D-SWE) etabliert. Beide Verfahren haben den Vorteil, dass sie es dem Untersucher ermöglichen, eine geeignete anatomische Region in der Leber auszuwählen, um die Elastizität auf der Grundlage des B-Modus-Scans zu bestimmen. Die Lebersteifigkeit wird indirekt durch Messung der Geschwindigkeit der induzierten Scherwellen quantifiziert, da die Geschwindigkeit der Wellenausbreitung proportional zur Gewebesteifigkeit ist. Ein Push-Impuls erzeugt hierbei kleine Gewebebewegungen in der Ebene des Push-Impulses.

Diese Gewebebewegungen wiederum erzeugen Scherwellen, die sich horizontal zur Ebene des Stoßimpulses ausbreiten.

sehr hohe Bildgebungsfrequenz in Echtzeitbildern der Scherwellenausbreitung in einem fokussierten Bereich darzustellen. Die als Propagation Mode benannte Darstellung der generierten Scherwellen ermöglicht es dem Untersucher, durch die graphische Darstellung der Scherwellen optimale reproduzierbare Untersuchungsergebnisse zu generieren (Abb. 3).

Die sonoelastographischen Verfahren bieten die Möglichkeit, eine relevante Fibrose der Leber nichtinvasiv zu diagnostizieren und können helfen, eine Leberbiopsie zu vermeiden. Des Weiteren kann die Messung der Lebersteifigkeit im Therapie-Monitoring von diffusen Lebererkrankungen, bei Verdacht auf Alkoholkrankheit oder viralen Hepatitiden oder anderen chronischen Lebererkrankungen, welche zu einer Fibrose/Zirrhose führen können, eingesetzt werden. Attenuation Imaging (ATI) Wie oben beschrieben stellt die Fettlebererkrankung heute die häufigste Erkrankung der Leber dar und kann in der Routinediagnostik zu erheblichen differentialdiagnostischen Problemen führen. Die Diagnose einer Fettleber wurde bisher über die Helligkeitsdifferenz zwischen Nieren- und Leberparenchym sowie die Abgrenzbarkeit des Zwerchfells und die Darstellbarkeit von Portalvenen und der Gallenblasenwand gestellt (Abb. 1). Mit dem Attenuation Imaging (ATI) Tool des Canon Aplio i800 ist erstmals eine quantitative Graduierung einer Steatose möglich. Die Zahl der Menschen mit einem Body-Mass-Index (BMI) von mehr als 25 ist in den letzten 30 Jahren von etwa 29 % auf rund 37 % gestiegen. Eine steigende Prävalenz ist auch bei Kindern und Jugendlichen zu beobachten.

Somit ist die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) heute die häufigste chronische Lebererkrankung weltweit. NAFLD-Patienten zeigen in den meisten Fällen keinen oder nur einen milden Krankheitsprogress. In 5 %-20 % der Fälle entwickelt sich jedoch aus einer einfachen Steatose der Leber (NAFL) eine NASH. Bei 10 %-20 % der NASH-Patienten kann es zu einem Krankheitsprogress mit Fibroseentwicklung bis hin zur Zirrhose kommen. In 40 % kann ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) auch ohne Zirrhose auftreten. Die Gesamt-

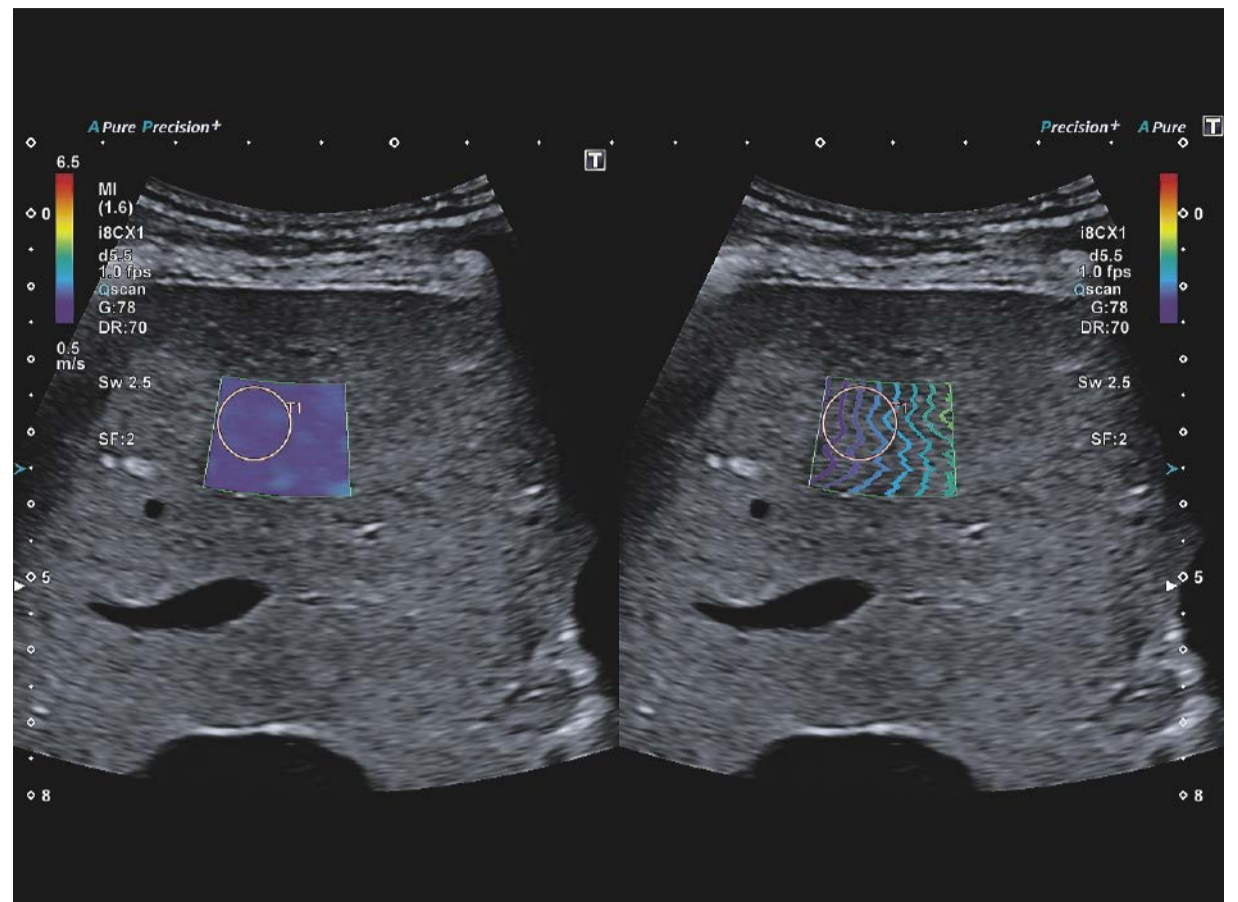


Abb. 3: Darstellung der mittels Push-Impuls generierten Scherwellen im „Propagation Mode“. Diese Darstellungsform ermöglicht es, die Qualität der generierten Scherwellen zu beurteilen.

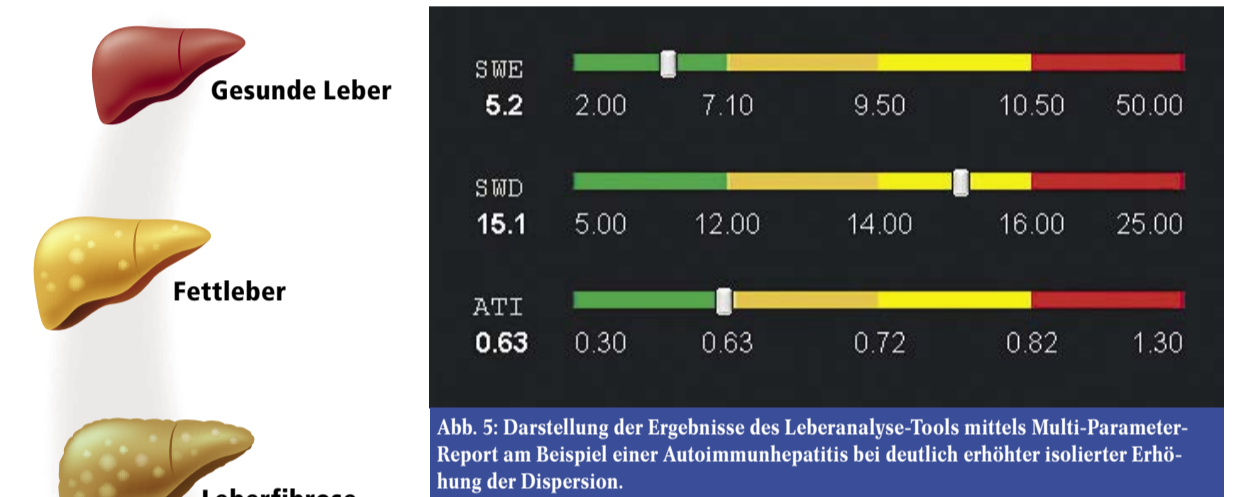


Abb. 5: Darstellung der Ergebnisse des Leberanalyse-Tools mittels Multi-Parameter-Report am Beispiel einer Autoimmunhepatitis bei deutlich erhöhter isolierter Erhöhung der Dispersion.

Abb. 4: Stadien der Leberschädigung

konnte. Als in die Systeme der Aplio i-Serie integrierte Anwendung ist Attenuation Imaging (ATI) in der Lage, über die Quantifizierung der Signalausbreitung die Leberdämpfung zu bestimmen und damit eine noch feinere Differentialdiagnostik in frühen Erkrankungsphasen zu ermöglichen. Über die Berechnung und Ausweisung des Dämpfungskoeffizienten (dB/cm/MHz) auf dem Screen sowie

## Scherwellen-Dispersion (SWD)

Der Grundgedanke dieses Tools liegt darin, Viskosität und Elastizität mithilfe der Scherwellen-Technologie differenziert zu betrachten. Unseres Erachtens hat das Dispersions-Tool insbesondere bei der isolierten Erhöhung von Leberwerten seinen größten Nutzen. Die Bestimmung der sogenannten Transaminasen Aspartat-Aminotransferase (GOT, ASAT oder AST) und Alanin-Aminotransferase (GPT, ALAT oder ALT) sowie  $\gamma$ -Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT, GGT) ist eine der häufigsten Untersuchungen im Rahmen der Routinediagnostik. Die diagnostisch korrekte Einordnung und

Bewertung erhöhter Leberwerte bleibt eine tägliche diagnostische Herausforderung in der klinischen Routine, insbesondere da kein evidenzbasierter Algorithmus zur Abklärung der erhöhten Werte existiert. Die weiterführenden laborchemischen Untersuchungen können potenziell hohe Kosten verursachen. In bevölkerungsbasierten Studien in Deutschland wiesen bis zu 25 % der Probanden erhöhte Leberwerte auf, Daten für die hausärztliche Praxis gehen von ca. 15 % aus. Bei erhöhten Leberwerten muss differentialdiagnostisch an unterschiedliche hepatische Erkrankungen sowie Noxen gedacht werden. Die innovative Scherwellen-Dispersionsbilderfassung (SWD) ermöglicht ein Mapping der Scherwellen-Ausbreitung zur isolierten Beurteilung der Viskosität des Parenchyms. So können frühzeitig signifikante Aussagen zum Steatose und Steatohepatitis-Grad sowie zu Möglichkeiten der Reversibilität

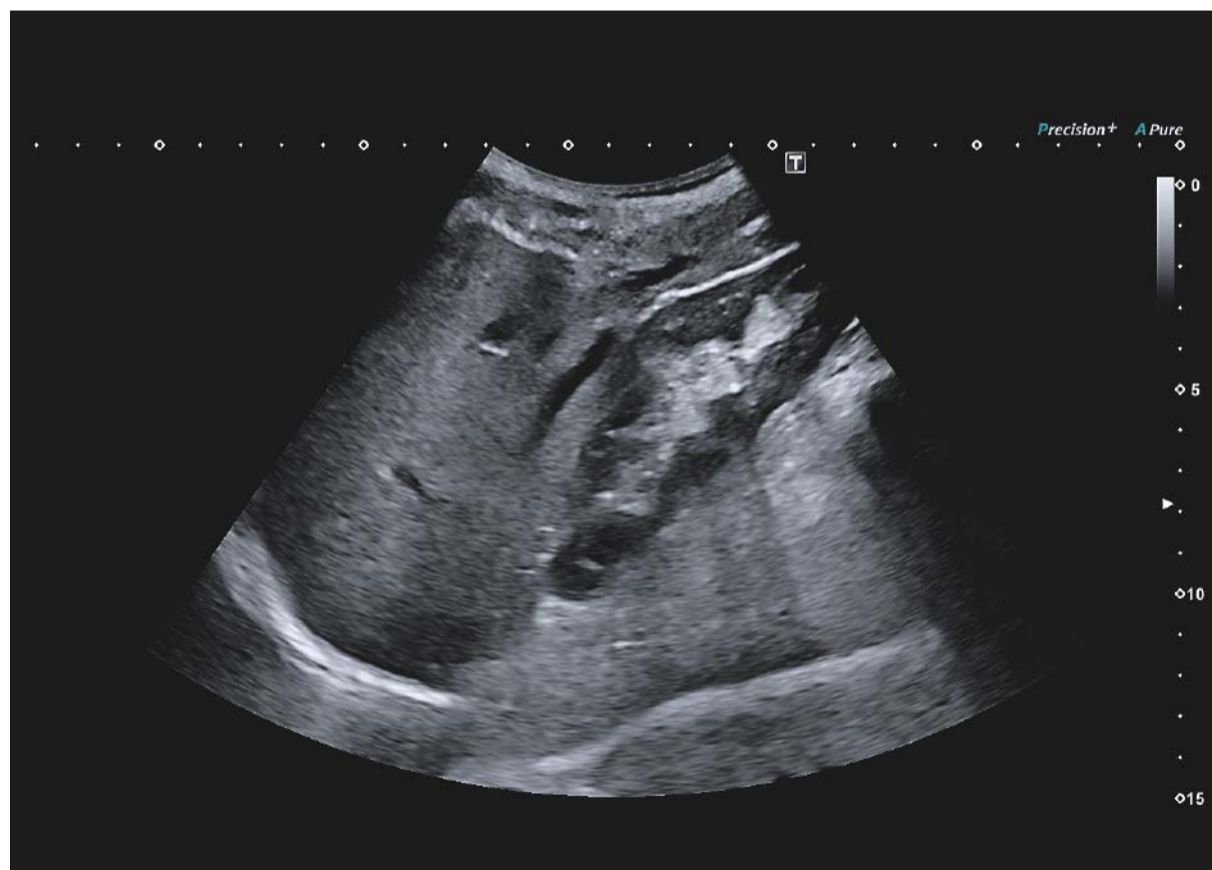


Abb. 1: Darstellung einer homogen echoreichen Leber. B-Bild-sonographisch kann zwischen einer einfachen Steatosis hepatis und deren Schweregrad und einer diffusen Hepatopathie nicht unterschieden werden.

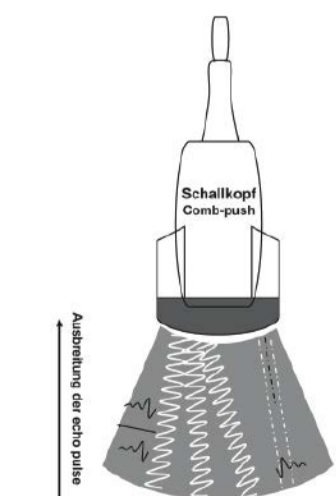


Abb. 2: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips der 2D-Elastographie.

Diese Bewegungen in der horizontalen Ebene breiten sich durch das Gewebe in seitlicher Richtung, weg vom Druckimpuls aus. Diese als Scherwellen bezeichneten Wellen werden durch US-Impulse verfolgt, welche wiederum zur Messung der Ankunftszeit der Scherwellen verwendet werden. Das Prinzip beruht darauf, die Ankunftszeit der Scherwellen/Distanz vom Stoßimpuls zur Bestimmung der Geschwindigkeit der Scherwellen zu verwenden. Die Messung ist möglich, weil die Geschwindigkeit der Scherwellen im Vergleich zur Geschwindigkeit der US-Impulse (etwa 1540 m/s) sehr langsam ist (< 1-10 m/s) (Abb. 2).

Bei der P-SWE kann die Qualität der generierten Scherwellen nicht überprüft werden. Im Gegensatz hierzu ermöglicht die 2D-Sonoelastographie von Canon, eine

mortalität bei NASH-Patienten ist durch maligne, kardiovaskuläre und leberassozierte Erkrankungen erhöht. Der Grad der Fibrosierung stellt hierbei den entscheidenden prognostischen Faktor für den Krankheitsverlauf dar (Abb. 4). Auf Grund der Tatsache, dass nur 5 %-20 % der Patienten eine nichtalkoholische Steatohepatitis entwickeln, kommt aus unserer Sicht der quantitativen Beurteilung der Fettleber eine noch entscheidendere Bedeutung zu. Die diagnostische Herausforderung hierbei ist es, Patienten zu identifizieren, welche im Rahmen einer einfachen Fettleber oder einer Steatohepatitis (Fettleber plus erhöhte Transaminasen) möglicherweise eine Leberfibrose entwickeln können. Im Rahmen unserer Studie konnten wir zeigen, dass der Grad der Leberverfettung durch ATI hervorragend bestimmt werden

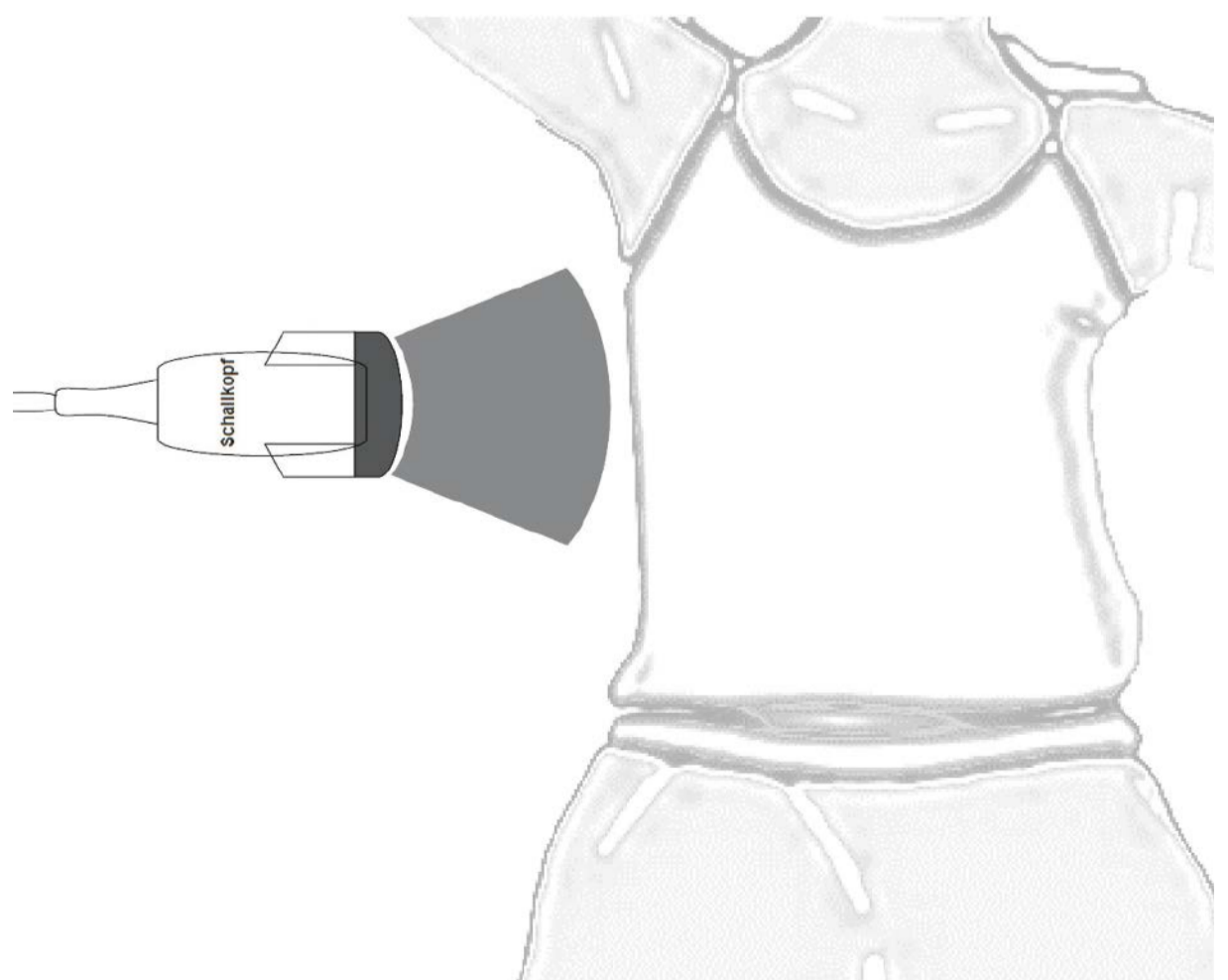


Abb. 6: Idealierte schematische Darstellung der Schallkopfposition von interkostal rechts zur optimalen Generierung von Scherwellen.

getroffen werden. Die Ausbreitungsneigung der Scherwelle, hervorgerufen durch eine Push-Puls-initiierte Gewebeerformung, ist der zugrundeliegende Parameter zur Bestimmung der Viskosität. Der berechnete Neigungswert (m/s/kHz) und seine Standardabweichungen werden in der Ausbreitungsmatrix visualisiert. Im Rahmen unserer Studie zur Bewertung des Scherwellen-Dispersions-Tools konnten wir eine sehr hohe Korrelation mit entzündlichen Prozessen der Leber nachweisen. Vor allem in der Diagnostik der Autoimmunhepatitis scheint die Bestimmung der Leberviskosität von hohem Nutzen zu sein.

### Multi Parametric Report

Der Multi Parametric Report fasst die Ergebnisse der 2-dimensionalen Scherwellen-Elastographie (2D-SWE), des Attenuation Imaging (ATI) Tools und des Scherwellen Dispersion Mode (SWD) in einem sehr anschaulichen Diagramm zusammen (Abb. 5). Das farbige Balkendiagramm ermöglicht es zusätzlich, dem Patienten die gewonnenen Daten unmittelbar nach der Untersuchung zu demonstrieren und sich dadurch ergebende mögliche weitere Diagnoseschritte zu erklären. Unsere ersten Erfahrungen in der klinischen Evaluation bestätigen, dass eine Trennung von Viskosität und Elastizität genauere Informationen über pathologische Veränderungen in der Leber liefern kann und es somit ermöglicht, differenziertere differentialdiagnostische Überlegungen anzustellen. Neben den Daten zur Leberelastizität liefert insbesondere das neue

Dispersions-Tool aus unserer Sicht entscheidende Informationen über den Grad der nekroinflammatorischen Situation des untersuchten Leberparenchyms.

### Klinische Anwendung

Es herrscht Konsens darüber, dass für die valide Durchführung von schwellenbasierten Ultraschallverfahren gute Ultraschallkenntnisse Voraussetzung sind. Aktuelle Empfehlungen sehen eine gute Untersucherkompetenz für die SWE-Elastographie nach > 300 Untersuchungen oder nach > 50 supervisierten Untersuchungen. Die Patienten sollten 2-4 Stunden vor der Untersuchung nüchtern sein. Eine Nichteinhaltung einer gewissen Nüchternzeit kann zu einer falsch positiven Interpretation der Ergebnisse, im Sinne einer Fibrose, führen. Die Messungen sollten in Rückenlage oder Linksseitenlage durchgeführt werden. Der Patient sollte den rechten Arm über den Kopf heben, um die Interkostalräume zu vergrößern (Abb. 6). Das Leberanalyse-Tool von Canon verbessert aus unserer Sicht die Leberdiagnostik erheblich und hilft, zeitnah eine weiterführende kosteneffiziente Diagnostik zu planen. Des Weiteren ist es im Monitoring von diffusen chronischen Lebererkrankungen von erheblichen Nutzen, um eine kritische Entwicklung der Lebererkrankung frühzeitig zu erkennen. Das B-Modus-Bild sollte frei von Artefakten und von bestmöglicher Qualität sein, große Blutgefäße und Gallengänge, sowie Leberbandstrukturen sollten vermieden werden (Abb. 7). Ein gewisser Druck auf

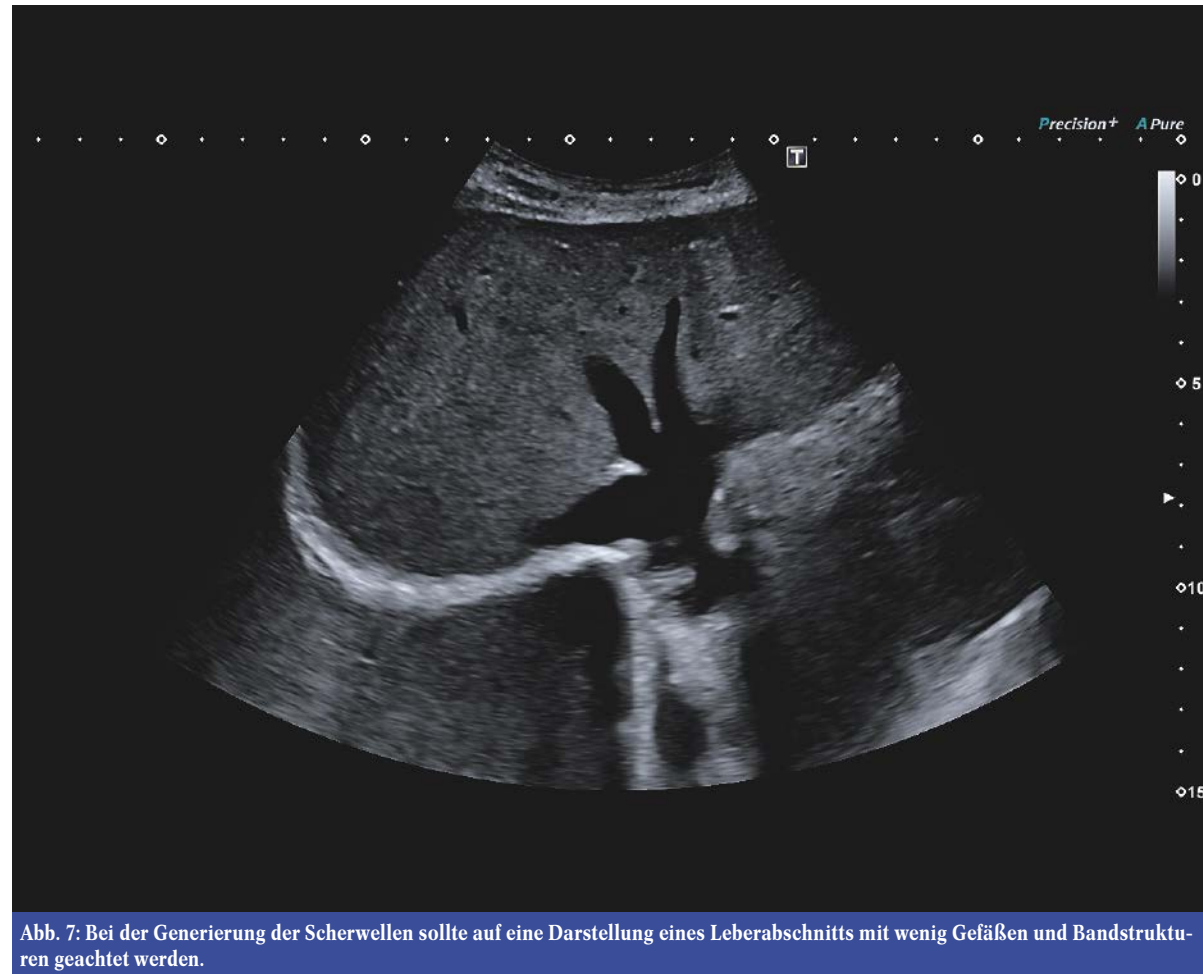


Abb. 7: Bei der Generierung der Scherwellen sollte auf eine Darstellung eines Leberabschnitts mit wenig Gefäßen und Bandstrukturen geachtet werden.

die Ultraschallsonde ist von Vorteil, da dadurch der Haut-Leberkapsel-Abstand reduziert werden kann. Der Schallkopf sollte senkrecht zur Leberkapsel aufgesetzt werden. Das Messfeld sollte mindestens 10 mm bis 15 mm unterhalb der

Leberkapsel positioniert werden. Zu berücksichtigen ist, dass der Grad der Gewebeerformung und die damit induzierten Scherwellen von der Stärke des ARFI-Impulses abhängig sind. Während der Gewebepassage wird der ARFI-Impuls

gedämpft. Dies bedeutet, dass Scherwellenmessungen unterhalb von 4-5 cm Eindringtiefe ein geringeres Signal-Rausch-Verhältnis haben und somit variabler sein können. Dies ist insbesondere bei der Interpretation der Messergebnisse bei

bekannter Zirrhose oder bei Patienten mit einem großen Abstand zwischen Haut zu Leberkapsel zu beachten. Die Kontrolle der Atmung ist ebenfalls ein wichtiger Faktor während der 2D-SWE-Messung um möglichst gute und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. Die Messungen sollten bei Atemstillstand in einer neutralen Atemposition (keine Inspiration oder Expiration) durchgeführt werden. Zur Anzahl der Messungen existieren verschiedene Aussagen. Unsere Erfahrungen zeigen, dass bei einer Anzahl von 5-7 Messungen sehr zuverlässige Messergebnisse generiert werden können. Die Erfahrung des Untersuchers scheint für die Anzahl der notwendigen Messungen keine unerhebliche Rolle zu spielen. Eine obstruktive Cholestase, eine Leberstauung und eine akute Hepatitis können potenzielle Störfaktoren sein und müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Das Leberanalyse-Tool von Canon verbessert aus unserer Sicht die Leberdiagnostik erheblich und hilft, zeitnah eine weiterführende kosteneffiziente Diagnostik zu planen. Des Weiteren ist es im Monitoring von diffusen chronischen Lebererkrankungen von erheblichen Nutzen, um eine kritische Entwicklung der Lebererkrankung frühzeitig zu erkennen.