



Ultraschallgesteuerter Dämpfungsparameter

LOGIQ™ E10 und LOGIQ E10s

Einleitung

Durch zunehmende Fettleibigkeit nimmt die Verbreitung der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) weltweit zu.¹ Unter den vielen Formen der NAFLD kommt die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) sehr häufig vor, da sie aufgrund von Hepatozyten-Apoptose zu Entzündungen, Fibrose, Leberzirrhosen und hepatozellulären Karzinomen führen kann.² Lange galt die Leberbiopsie als Standard für die Diagnose und Beurteilung von Lebersteatose. Diese Methode bringt jedoch einige Probleme mit sich, wie z. B. Stichproben-Fehler und die Untersuchungs-Variabilität der verschiedenen Untersucher³. Darüber hinaus birgt dieses Verfahrens das Risiko von Komplikationen. In jüngerer Zeit wurde die MR-Protonendichte-Fett-Fraktion (PDFF) als nicht-invasiver Referenzstandard akzeptiert, aber ein eingeschränkter Zugang sowie hohe Kosten verhinderten eine weit verbreitete Verwendung, insbesondere im Hinblick auf regelmäßige Nachuntersuchungen.

Die Leber-Echogenität im B-Mode wird häufig als Nachweis für Lebersteatose verwendet. Diese Technik ermöglicht jedoch keine quantitative Beurteilung, da die Darstellung der Leber, bezogen auf die verwendeten Bildgebungsparameter und Untersuchungstechniken, variieren kann. Daher ist ein objektives Ultraschallquantifizierungsverfahren zur Einstufung der Steatose bei aktuellen und potenziellen NASH-Patienten wünschenswert. Kürzlich wurde ein neuartiges nicht-invasives Tool entwickelt, welches die Dämpfung der Schallwellen nutzen kann. Es kann jedoch anfällig für Spiegelungs-Artefakte von subkutanem Gewebe sowie störenden Strukturen und Gefäßen sein, da der Messbereich nicht durch das Bildgebungsverfahren bestimmt wird.⁴

In diesem Artikel wird der ultraschallgesteuerte Dämpfungsparameter (UGAP) beschrieben - eine bildgesteuerte Echtzeitmethode zur Messung der Schallwellendämpfung. Die Prinzipien dieser Methode sowie die klinischen Ergebnisse stellen wir Ihnen im Folgenden vor.

Ultraschalldämpfung

Wenn sich die Ultraschallwelle in einem Organ wie der Leber ausbreitet, wird sie aufgrund von Diffusion, Scattering und Absorption allmählich geschwächt. Dies wird als Schalldämpfung bezeichnet und führt dazu, dass ein schwächeres Signal zur Ultraschallsonde zurückkehrt. Dadurch wird das Bild in der Tiefe dunkler. Wenn das Ultraschall-Bild einer gesunden Leber in der Tiefe eine gleichmäßige Bildhelligkeit aufweist, liegt dies an der Zeitverstärkungskompensationsfähigkeit (TGC) des Ultraschallsystems, das für jede Tiefe eine andere Stärke (Gain) anwendet (Abbildung 1). Im Fall der Fettleber sind viele Lipidtröpfchen in den Hepatozyten vorhanden. Dies ist ein dominierender Faktor der Abschwächung und führt manchmal zu unzureichenden Echosignalen in tieferen Bereichen.

Die Amplitude der Ultraschallwelle u , die sich in Richtung x ausbreitet, wird ausgedrückt als $u = u_0 e^{-\alpha x}$, wobei u_0 die Amplitude bei $x = 0$ und α die Dämpfungsrate ist. Da die Schalldämpfung nahezu proportional zur Frequenz ansteigt (zwischen 1 MHz und 10 MHz), kann die Dämpfungsrate näher bestimmt werden durch $\alpha = \alpha_0 f$, wobei α_0 der Dämpfungskoeffizient (dB/cm/MHz) ist und f die Frequenz in [MHz].⁵ Die Dämpfungsrate und der Dämpfungskoeffizient werden hauptsächlich zur Bewertung der Ultraschalldämpfung im menschlichen Gewebe verwendet.

Normale Leber

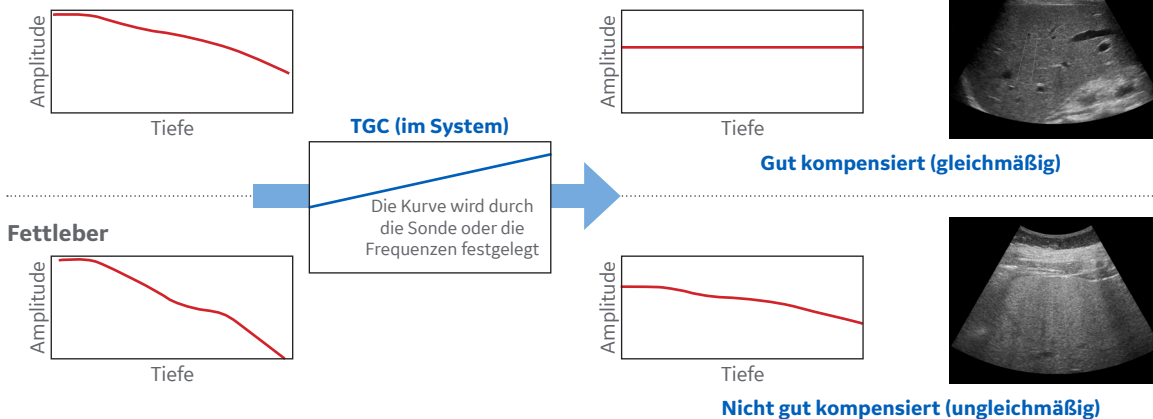


Abbildung 1. Kompensation der Ultraschalldämpfung durch TGC.

Bewertung der Ultraschalldämpfung mit UGAP

Messprinzip

Wie in Abbildung 1 gezeigt, sollte die Messung der Neigung einen Überblick über die Beschaffenheit der Leber geben. Das Schallprofil im realen Signal ist jedoch nicht so einfach, da es wie in Abbildung 2 (A) gekrümmt gezeigt wird. Diese Komplexität wird durch einen fokussierten Schallstrahl von Sende- und Empfangsbedingungen verursacht. Um diese Komplexität aufzuheben oder zu kompensieren, werden verschiedene Methoden eingesetzt⁶. UGAP führt die Kompensation basierend auf einer Referenz-Phantom-Methode (RPM)⁷ (Abbildung 2) durch. Das Profil der Echoamplitude für ein nachahmendes Phantom-Gewebe wird in Tiefenrichtung gemessen und als Referenz im Ultraschallsystem gespeichert. In diesem Fall wird eine Frequenz von 3,5 MHz verwendet. Dieses Phantom nach Industriestandard enthält Glasperlenpartikel zum Dämpfen von Materialien und der Dämpfungskoeffizient ist bekannt. Im UGAP-Modus werden die Sende- und Empfangsbedingungen auf die gleichen Werte festgelegt, die für das Referenzphantom verwendet wurden. Die erfassten Echoprofile der Leber werden durch die Referenzdaten kompensiert. Infolgedessen stellen die kompensierten Schallprofile nur einen durch Dämpfung verursachten Zerfall dar. Wenn das kompensierte Schallprofil sich in einer flachen Ebene befindet, entspricht die Dämpfung dem Referenzphantom.

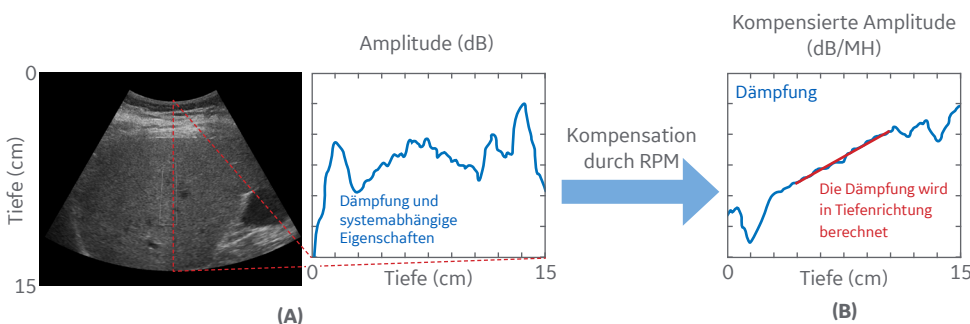


Abbildung 2. Kompensation des Ultraschallsignals zur UGAP-Messung.

Mess-Algorithmus

Obwohl das systemabhängige Schallprofil kompensiert wird, gibt es immer noch Probleme bei der Durchführung einer erfolgreichen Messung. Beispielsweise können Strukturen wie große Gefäße das Profil verformen. Mehrfachrückstrahlung im subkutanen Fett kann Artefakte im Leberparenchym erzeugen. Oder Informationen, die zur Bestimmung der Neigung benötigt werden, können verringert werden, wenn die Dämpfung sehr stark ist. Um diese Probleme zu vermeiden, enthält UGAP einen automatisierten Messalgorithmus, um den optimalen Messbereich zu finden und diesen anschließend zu analysieren. Der Startpunkt des Bereichs wird durch Analyse der Linearität und Diskontinuität des Echoprofils nahe der Leberoberfläche bestimmt, wodurch Mehrfachrückstrahlungen von Artefakten vermieden werden. Darüber hinaus erkennt und vermeidet der Algorithmus automatisch Tiefen, in denen das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) nicht ausreicht. Dies ermöglicht es dem Algorithmus, den tiefsten verwendbaren Endpunkt zu verwenden. Mögliche Störungen werden ebenfalls automatisch ausgeschlossen. Schließlich wird der Neigungswinkel über diesem optimalen Bereich gemessen, um einen repräsentativen Dämpfungskoeffizienten zu erhalten. Da diese Rohdaten-Messung an einem gefreezten Bild erfolgt, ist sie nicht von der Gain oder anderen Nachbearbeitungseinstellungen abhängig. Ziel dieser Automatisierungen ist es, die UGAP-Messung weniger von der ROI-Position abhängig zu machen und die Messung über verschiedene Lebergrößen und -bedingungen hinweg stabiler werden zu lassen.

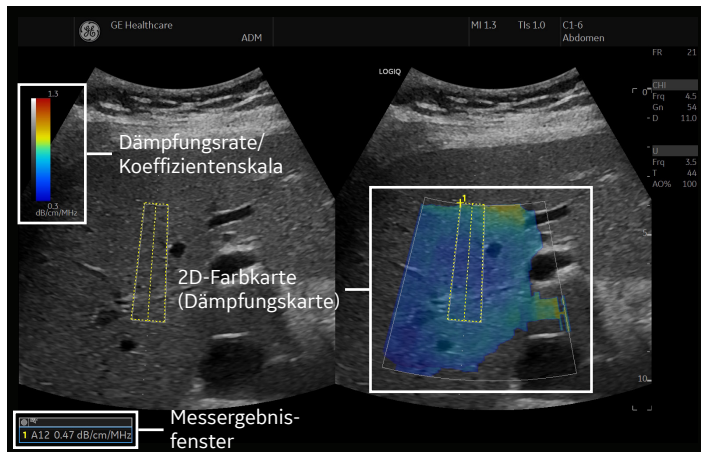


Abbildung 3. Beispiel für ein Dual-Display-Format im B-Mode / Farbe.

Color-Mapping als Messhilfe

Um die richtige Schall-Ebene und die richtige ROI für die Messung zu finden, stehen im UGAP-Modus der B-Modus und zwei Arten neuer Color-Mapping-Bilder zur Verfügung (Abbildung 3).

- (a) Dämpfungsparameter-Karte: Diese zeigt farbcodierte lokale Dämpfungswerte für jeden Bild-Pixel an. Wenn der Messbereich (in Abbildung 3 durch eine trapezförmige Mittellinie gekennzeichnet) eine einheitliche Farbe aufweist, kann gemessen werden. Die Farbe ist nicht mehr einheitlich, wenn der gemessene Bereich eine störende Struktur (wie z. B. ein großes Gefäß) enthält.
- (b) Qualitäts-Karte: Diese zeigt farblich die Pixel an, bei denen die Signalqualität ausreichend hoch ist, um eine Messung durchzuführen. Obwohl der B-Mode homogen aussehen kann, kann ein Farb-Mangel das Ergebnis unsichtbarer Artefakte sein.

Um die Erfassung und Messung von UGAP zu erleichtern, können verschiedene Anzeigeformate ausgewählt werden: Nur B-Mode, B-Mode mit Color Map-Overlay und eine Darstellung, welche beide Bilder nebeneinander anzeigt. Abbildung 3 zeigt ein Beispiel für die Anzeige B-Mode / Color-Map. Beispiele für die farbcodierte Dämpfung verschiedener Steatosegrade sind in Abbildung 4 dargestellt.

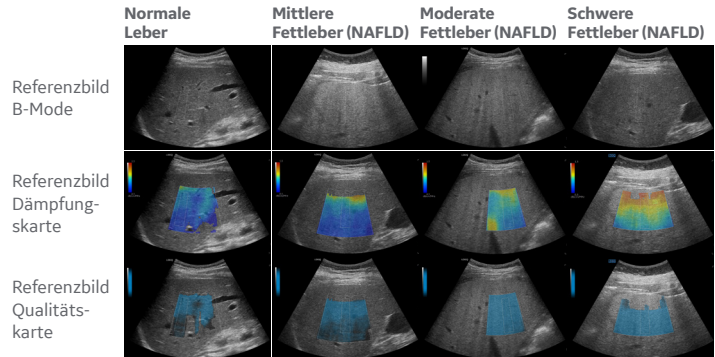


Abbildung 4. Beispiele für farbabgebildete Dämpfungsbilder in verschiedenen Leberfettgraden (mit Genehmigung von Prof. Sporea, Victor Babes Universität für Medizin und Pharmazie, Timisoara).

Bewertung des Steatosegrades bei chronischen Lebererkrankungen mit UGAP

Dieser Abschnitt fasst die Ergebnisse einer klinischen UGAP-Bewertung für Fälle von Lebersteatose zusammen, die vom Iwate Medical University Hospital gemeldet wurden.⁸

Material und Methoden

Insgesamt 180 konsekutive Patienten mit Hepatitis C (HCV) oder NAFLD-bedingter chronischer Lebererkrankung (CLD) wurden in eine UGAP-Messstudie aufgenommen. Eine Leberbiopsie (LB) und ein kontrollierter Dämpfungsparameter (CAP™) wurden auch am selben Tag durchgeführt. Die Bewertungen wurden für 163 Fälle durchgeführt, mit Ausnahme von neun Fällen, in denen der CAP nicht messbar war. In acht Fällen war die Genauigkeit der LB zudem unzureichend. Geschlecht, Alter, Ätiologie, Body-Mass-Index (BMI) und Steatosegrad der Patienten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Variable	Wert
Teilnehmer	163
Geschlecht (Männlich / Weiblich)	92/71
Alter (J)	60.7 ± 13.9
Ätiologie (HCV/NAFLD)	85/78
BMI (kg/m2) ²)	25.9 (22.4 – 28.4)
Steatose-Grad (%)	
S0 (< 5 %)	62 (38.0)
S1 (5 % - 33 %)	63 (38.7)
S2 (33 % - 66 %)	23 (14.1)
S3 (> 67 %)	15 (9.2)

Tabelle 1. Geschlecht, Alter, Ätiologie, BMI und Steatosegrad der Patienten.

Hochfrequenzbasierte Ultraschallechodaten (RF-Daten) wurden durch interkostale Untersuchungen des rechten Leberlappens (Segment V) erfasst. In dieser Studie wurden das System LOGIQ E9 XDclear™ 2.0 und die konvexe Array-Sonde C1-6-D (3,5 MHz) verwendet. RF-Daten wurden auf einen PC übertragen, auf dem die UGAP-Prototypsoftware verwendet wurde. Die Messposition wurde so gewählt, dass große Gefäße vermieden wurden, die im B-Mode-Bild sichtbar waren.

Der CAP wurde mit FibroScan® 502 touch (EchoSens, Paris, Frankreich) und der M-Sonde (3,5 MHz) ebenfalls durch interkostale Annäherung an das Segment V gemessen. Der CAP-Wert wurde nur verwendet, wenn die Leberfestigkeitsmessung (LSM) mehr als zehn gültige Aufnahmen erzielte (eine Erfolgsrate von mindestens 60 % und einen Interquartilbereich < 30 % des mittleren LSM-Wertes).⁹

Eine ultraschallgesteuerte LB wurde bei allen Patienten unter Verwendung einer 14-G-Biopsienadel mit einer Länge von 22 mm durchgeführt. LB-Proben, die mit Nadeln durchgeführt wurden, welche kürzer als 15 mm waren, wurden ausgeschlossen. Die Steatose wurde basierend auf Brunt Grading¹⁰ wie folgt kategorisiert: S0 < 5 %, S1 = 5 % - 33 %, S2 = 34 % - 66 % und S3 = ≥ 67 %. Das BZ-X700-Mikroskopsystem (Keyence Corp., Osaka, Japan) und die BZ-H3 C-Hybridzellzählsoftware (Keyence) wurden verwendet, um automatisch das Verhältnis von Fetttröpfchenfläche zu Hepatozytenfläche in den biopsierten Proben zu bestimmen, welches als Prozentsatz der Steatose bezeichnet wurde.

Ergebnisse

Das Verhältnis zwischen UGAP und Steatoseprozensatz sowie zwischen UGAP und CAP ist in 5 (A) bzw. 5 (B) aufgezeigt. Eine signifikant starke Korrelation zwischen UGAP und prozentualer Steatose wurde bestätigt. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman betrug 0,777 ($p < 0,001$). Eine signifikante Korrelation wurde auch zwischen UGAP und CAP bestätigt. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,648 ($p < 0,001$).

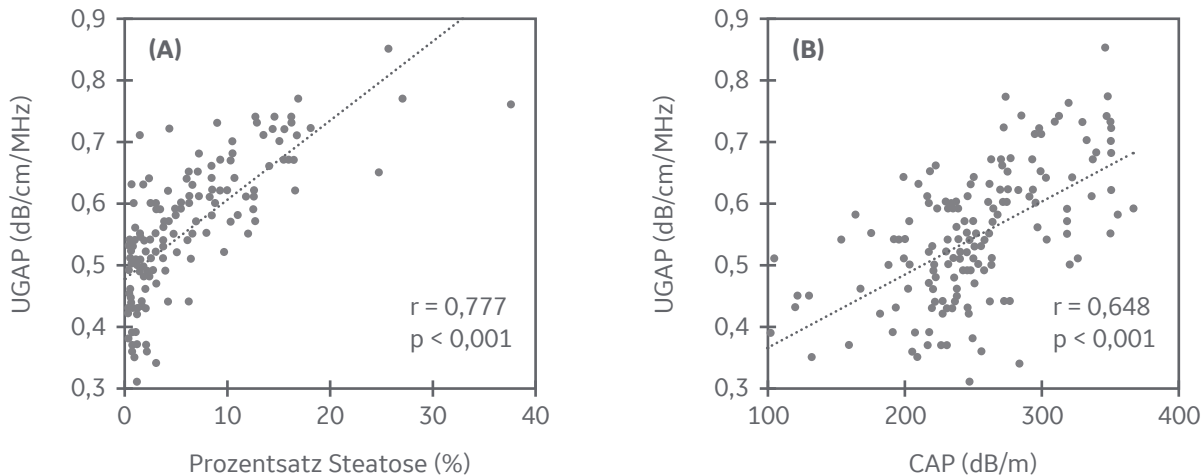


Abbildung 5. Beziehung zwischen (A) UGAP und % Steatose basierend auf LB und (B) UGAP und CAP.

Die UGAP-Werte in jedem Steatosegrad sind in Abbildung 6 dargestellt. Die Durchschnittswerte von UGAP bei S0-, S1-, S2- und S3-Steatose betrugen 0,49, 0,56, 0,66 bzw. 0,72 dB/cm/MHz, da UGAP mit zunehmendem Steatosegrad anstieg. Unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests wurde ein signifikanter Unterschied zwischen S0 und S1 ($p < 0,01$) und S1 und S2 ($p < 0,01$) bestätigt.

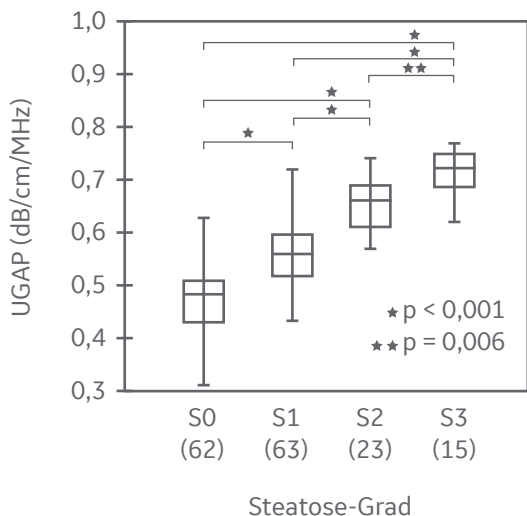


Abbildung 6. Gemessene UGAP-Werte in jedem Steatosegrad.

Die ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristics) von UGAP und CAP zur Diagnose von S1 oder höher, S2 oder höher und S3-Steatose ist in Abbildung 7 dargestellt: (A): $\geq$ S1, (B): $\geq$ S2, (C): S3. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC), das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) und der Grenzwert von UGAP sind in Tabelle 2 gezeigt. Die AUROCs von UGAP für die Vorhersage von S1 oder höher, S2 oder höher und S3-Steatose betrugen 0,900 (95 % CI: 0,834 – 0,967), 0,950 (95 % CI: 0,894 - 0,993) bzw. 0,959 (95 % CI: 0,920 - 0,999). Die AUROCs von CAP für die Vorhersage von S1 oder höher, S2 oder höher und S3-Steatose betrugen 0,829 (95 % CI: 0,743 - 0,914), 0,841 (95 % CI: 0,728 – 0,953) bzw. 0,817 (95 % CI: 0,703 - 0,932).

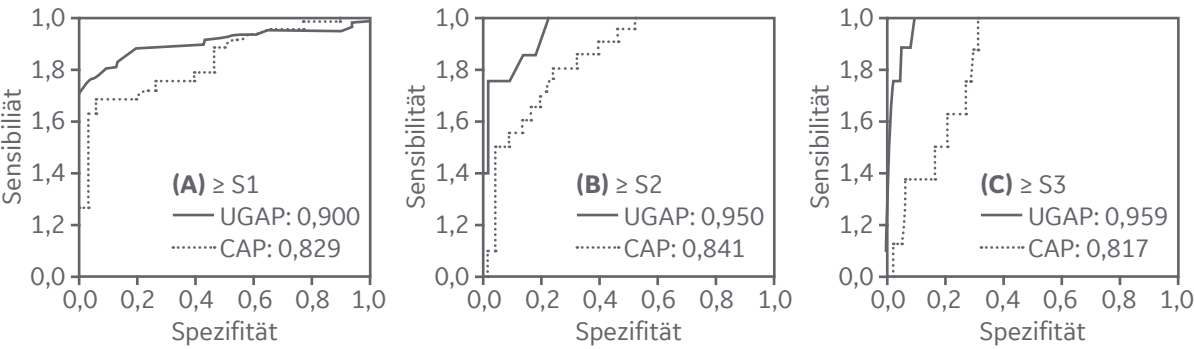


Abbildung 7. ROC von UGAP und CAP zur Diagnose von Steatosegrad (A) $\geq$ S1, (B) $\geq$ S2 und (C) S3.

	UGAP		
	$\geq$ S1	$\geq$ S2	S3
AUROC (95 % CI)	0,900 (0,834 – 0,967)	0,950 (0,894 – 0,993)	0,959 (0,920 – 0,999)
Grenzwert für den Dämpfungs-koeffizienten (dB/cm/MHz)	0,53	0,60	0,65
Grenzwert für die Dämpfungs-rate (dB/m)	186	210	228

Tabelle 2. AUROCs, 95 % CI und Cutoff-Werte von UGAP zur Vorhersage der Steatose $\geq$ S1, $\geq$ S2 und S3.

Diskussion

In dieser Studie wurde die Genauigkeit von UGAP zur Unterscheidung des Steatosegrades bei Patienten mit CLD bewertet. Eine signifikant starke Korrelation zwischen UGAP und prozentualer Steatose wurde bestätigt ($r = 0,777$, $p < 0,001$). Die AUROCs von UGAP für die Vorhersage von S2 oder höher und S3-Steatose betrugen 0,950 bzw. 0,959. Dies ist im Vergleich zur Leistung von CAP günstig (S2 oder höher: 0,841, S3: 0,817).

In Bezug auf die Fähigkeit, S1 oder höher zu unterscheiden, war die Genauigkeit der Ultraschalluntersuchung des Abdomens mit einer AUROC von 0,900 etwas reduziert. Diese diagnostische Leistung war auch im Vergleich zu CAP günstig (S1 oder höher: 0,829).

UGAP hatte eine hohe diagnostische Genauigkeit beim Nachweis von Lebersteatose bei Patienten mit CLD.

Fazit

UGAP ist eine neue, nicht-invasive Methode zur Messung eines patientenspezifischen quantitativen Dämpfungsparameters, der gut mit der Leberbiopsie korreliert, um die Lebersteatose bei Patienten mit CLD zu unterscheiden. Das B-Mode-Bild bietet eine anatomische Anleitung, während die Dämpfungs- und Qualitätskarten eine Übersicht zur Dämpfungsqualität bieten. Diese Kombination weist eine umfassende Anwender-Unterstützung für die korrekte Platzierung der UGAP-Mess-ROI auf. Schließlich optimieren automatisierte Algorithmen die Ergebnisse innerhalb der angegebenen Mess-ROI. Als solches ist UGAP ein einfaches und schnelles Werkzeug, das in Kombination mit der 2D-Scherwellenelastographie die Erstdiagnose und Nachsorge von CLD-Patienten unterstützen kann.

Referenzen

1. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10, 686-690, 2013.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*, 346, 1221-1231, 2002.
3. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T, Group LS. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 128, 1898-1906. 2005.
4. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Ledinghen V, Kumar M, Lupsor-Platon M, Han KH, Cardoso AC, Ferraioli G, Chan WK, Wong VW, Myers RP, Chayama K, Friedrich-Rust M, Beaugrand M, Shen F, Hiriart JB, Sarin SK, Badea R, Jung KS, Marcelin P, Filice C, Mahadeva S, Wong GL, Crotty P, Masaki K, Bojunga J, Bedossa P, Keim V, Wiegand J. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*, 66, 1022-1030, 2017.
5. *Ultrasound Handbook*, Maruze-Yushodo Co. (auf Japanisch) 1999.
6. Mamou J, Oelze ML. *Quantitative Ultrasound in Soft Tissue*. Springer, 2013.
7. Yao LX, Zagzebski JA, Madsen EL. Backscatter coefficient measurements using a reference phantom to extract depth dependent instrumentation factors. *Ultrason Imaging*, 12, 58-70, 1990.
8. Fujiwara Y, Kuroda H, Abe T, Ishida K, Oguri T, Noguchi S, Sugai T, Kamiyama N, Takikawa Y. The B-Mode image-guided ultrasound attenuation parameter accurately detects hepatic steatosis in chronic liver disease. *Ultrasound in Med Biol*, 44(11), 2223-2232, 2018.
9. Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, Catheline S, Fink M. Shear elasticity probe for soft tissue with 1-D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 49, 436-446, 2002.
10. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J gastroenterol*, 94, 2467-2474, 1999.



Das Produkt ist möglicherweise nicht in allen Ländern und Regionen verfügbar. Vollständige technische Produktspezifikationen sind auf Anfrage erhältlich. Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an Ihren Ansprechpartner bei GE Healthcare. Besuchen Sie uns im Internet: www.ge-ultraschall.com. Änderungen vorbehalten.

© 2020 General Electric Company – Alle Rechte vorbehalten.

GE, das GE-Monogramm, LOGIQ und XDclear sind Marken der General Electric Company.

CAP und FibroScan sind Marken von Echosens.

Eine Vervielfältigung ist ohne die vorherige schriftliche Genehmigung von GE in jeglicher Form untersagt. Nichts in diesem Dokument darf zur Diagnose oder Behandlung von Krankheiten oder Beschwerden verwendet werden. Bitte kontaktieren Sie hierfür einen Arzt.

April 2020
JB00099DE