

Aus dem Institut für Radiologie, Charité Centrum 6
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Standardisierte Dehnungsfeldanalyse am Brustphantom
und Einführung des Gewebedopplerverfahrens zur
Differenzierung mammasonographischer
Herdbefunde**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sandra Beier

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Dozent Dr. med. T. Fischer

2. Prof. Dr. med. F. Degenhardt

3. Prof. Dr. med. T. Albrecht

Datum der Promotion: 04. Februar 2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Das Mammakarzinom	5
1.2 Diagnostik des Mammakarzinoms	6
1.2.1 Mammographie.....	7
1.2.2 Mammasonographie.....	8
1.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT).....	9
1.3 Neue Techniken zur Diagnostik des Mammakarzinoms	10
1.3.1 Elastographie (Strain-Imaging).....	10
1.3.2 Die real-time Sonoelastographie (RTE).....	11
1.3.3 Die Magnetresonanz-Elastographie (MRE).....	12
1.3.4 Tissue Strain Imaging (TSI).....	13
1.3.5 Tissue Doppler Imaging (TDI).....	14
2. Aufgabenstellung	16
3. Methodik	18
3.1 Elastische Eigenschaften von Gewebe	18
3.2 Das Brustphantom	20
3.3 Magnetresonanz-Elastographie (MRE)	22
3.3.1 Theoretische Grundlagen der MRE	22
3.3.2 MRE-Experiment am Phantom.....	23
3.4 B-Bild und Druckeinleitung	24
3.4.1 B-Bild.....	24
3.4.2 Standardisierung der Druckeinleitung am Phantom	25
3.5 Real-time Sonoelastographie (RTE)	27
3.5.1 Theoretische Grundlagen	27
3.5.2 Strain Faktor	31
3.6 Tissue Strain Imaging (TSI) und Tissue Doppler Imaging (TDI)	32
3.6.1 Tissue Strain Imaging.....	32
3.6.2 Tissue Doppler Imaging.....	34

3.7 Bildbewertung	36
3.7.1 Real-time Sonoelastographie	36
3.7.2 Tissue Strain Imaging.....	37
3.7.3 Tissue Doppler Imaging.....	37
3.8 Klinische Anwendung des Tissue Doppler Imaging.....	38
3.9 Statistik	40
4. Ergebnisse.....	43
4.1 Magnetresonanzelastographie (MRE)	43
4.2 B-Bild Sonographie am Phantom	46
4.3 Real-time Sonoelastographie (RTE) am Phantom.....	47
4.3.1 Standardisierte Druckeinleitung.....	47
4.3.2 Bildauswertung real-time Elastographie	49
4.3.3 Strain Faktor	50
4.4 Tissue Strain Imaging am Phantom	53
4.5 Tissue Doppler Imaging am Phantom.....	54
4.6 Klinische Anwendung des Tissue Doppler Imaging.....	61
5. Diskussion.....	70
6. Zusammenfassung	81
7. Literaturverzeichnis	83
Danksagung	91
Lebenslauf.....	92
Erklärung	93
Abkürzungsverzeichnis.....	94
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	95

1. Einleitung

1.1 Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom stellt mit einem Anteil von 27,8 % an allen Krebserkrankungen die häufigste maligne Neoplasie der Frau in Deutschland dar. Laut Robert Koch-Institut werden jährlich etwa 57 000 Neuerkrankungen pro Jahr registriert [1]. Das mittlere Lebenszeitrisiko einer Frau liegt bei 9,2 %, das heißt im Durchschnitt erkrankt jede 11. Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [2]. Im Jahre 2004 sind in Deutschland nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 17 592 Frauen an Brustkrebs verstorben [3]. Generell ist ein Anstieg der Inzidenz seit 1980 zu vermerken, während die Mortalität seit Mitte der 90er Jahre leicht sinkt [1].

Ursachen der ansteigenden Inzidenz liegen mit hoher Wahrscheinlichkeit zum einen in einer Veränderung der Lebensgewohnheiten, die sowohl Umweltfaktoren, Ernährungsfaktoren als auch biographische Faktoren umfassen. Zum anderen werden aber zunehmend frühere Tumorstadien aufgrund der verbesserten Untersuchungstechnik diagnostiziert, so dass der Anteil größerer Raumforderung im Rahmen der Primärdiagnose deutlich rückläufig ist. Gerade die nicht invasiven Vorstufen und frühen Formen sind zu über 90 % heilbar [4, 5]. Die relative 5-Jahresüberlebensrate liegt unter Einbezug aller Stadien derzeit bei etwa 81 % [1].

Bei der Entstehung des Mammakarzinoms ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen. Die drei wesentlichen Risikofaktoren sind das Geschlecht, das Alter und die familiäre Belastung. Dem Alter kommt dabei eine besonders große Rolle zu. Das mittlere Erkrankungsalter liegt derzeit bei etwa 63 Jahren [1]. Die altersspezifische Inzidenz erhöht sich zwischen dem 50.-70. Lebensjahr um den Faktor fünf im Vergleich zu Frauen zwischen 35 und 40 Jahren [6].

Unumstritten ist die genetische Disposition [7, 8]. Familiär gehäuft treten 5 -10 % aller Karzinome auf [9, 10]. Frauen, deren weibliche Verwandte ersten Grades an einem Mammakarzinom erkrankten, haben ein drei bis vierfach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Liegt eine Keimbahnmutation im BRCA1/2 Gen (Chromosom 17q21; Chromosom 13q12) vor, so ist das Risiko bei einer genetisch belasteten Frau um das sieben- bis achtfache erhöht [6].

Auch Übergewicht [11], hormonelle Einflüsse [12], späte Erstparität [13] und Alkohol [14] werden als zusätzliche Risikofaktoren angesehen.

Eine primäre Prävention ist beim Mammakarzinom nicht möglich. Eine Ausnahme bilden Frauen, die genetisch vorbelastet sind, hier kann zur Prophylaxe eine bilaterale Mastektomie in Kombination mit einer Ovariectomie ab dem 35. Lebensjahr nach abgeschlossener Familienplanung angeboten werden. Dabei ist eine Risikoreduktion von bis zu 95 % möglich [15, 16]. Hierbei darf jedoch nicht übersehen werden, dass diese Art der Prophylaxe zu einer starken psychischen Belastung führen kann, zumal Mutationsträgerinnen nicht definitiv an einem Mammakarzinom erkranken. Aufgrund der Tatsache, dass im Frühstadium die Prognose günstig ist, spielt die Früherkennung eine besondere Rolle.

1.2 Diagnostik des Mammakarzinoms

In der heutigen Zeit dienen die Tastuntersuchung, die Sonographie, die Mammographie und die anschließend durchgeführte histologische Sicherung als Goldstandard in der Abklärungskaskade suspekter Herde der Brust.

Die Tastuntersuchung steht trotz verbesserter apparativer Diagnostik am Beginn der Diagnosestellung. Bei einer relativ guten Spezifität von mehr als 90 % ist die Sensitivität mit 54% unzureichend [17]. Jedoch darf nicht übersehen werden, dass mehr als 80 % der Patientinnen mit einem von ihnen selbst schon ertasteten Tumor den Gynäkologen aufsuchen oder dem Gynäkologen selbst in der Tastuntersuchung Veränderungen im Gewebe auffallen [18].

Der Wert der klinischen Tastuntersuchung liegt somit eher in der gezielten und zeitnahen weiteren Abklärung eines unklaren Tastbefundes [17].

1.2.1 Mammographie

Die Mammographie ist die zur Zeit am besten validierte diagnostische Untersuchungsmethode zur Abklärung von Tastbefunden und zur Brustkrebsfrüherkennung im Rahmen des flächendeckenden Brustkrebs-Screeningprogramms, welches seit dem Jahre 2007 in Deutschland eingeführt ist. Mittels „weicher“ Röntgenstrahlung ist die Methode in der Lage, sowohl feine Unterschiede in der Dichte als auch die Zusammensetzung des Mammaparenchyms abzubilden.

Unter technisch zertifizierten Voraussetzungen und in Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers liefert sie verlässliche Ergebnisse. Studien belegen, dass die Sensitivität mit zunehmendem Alter der Patientinnen steigt. Als problematisch ist hingegen das Subkollektiv der Frauen unter 40 Jahren zu bewerten, wobei eine Sensitivität zwischen 54 % - 77,3 % in der Literatur angegeben wird. Bereits nach dem 40. Lebensjahr steigt die Sensitivität (77 % -86,7 % bei Frauen zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr und 78 % - 93,6 % bei Frauen zwischen 50 und 64 Jahren). Die höchste Sensitivität (81%-94,1%) wird mit diesem Verfahren bei Frauen über 65 erreicht [19-21]. Dies ist auf die fortschreitende lipomatöse Involution der Brustdrüse zurückzuführen, welche eine hohe Strahlentransparenz zur Folge hat, so dass Herdbefunde besonders sicher abgrenzbar sind. Die Mammographie ist dabei das am besten erforschte Verfahren (Evidenz Level I).

Die Bedeutung der Mammographie liegt vor allem in der Erkennung kleinerer Karzinome und präinvasiver Vorstufen des Brustkrebses bevor sie durch klinische Symptome auffällig werden [22]. Die Untersuchung wird ferner dazu eingesetzt, die Dignität palpabler Tumore abzuklären. Weiterführende Einsatzbereiche sind, bei klinisch sicherem Karzinom, die Feststellung der exakten Tumorgöße und der Nachweis oder der Ausschluss von multifokalen Herden.

Auf der Basis von zahlreichen randomisierten Studien ist durch die Einführung eines regelmäßigen Mammographiescreenings in einem Rhythmus von zwei Jahren mit einer Reduktion der Brustkrebssterblichkeit um etwa 20 % auszugehen [3, 23-25].

Eine Schwäche der Mammographie stellt dichtes Drüsengewebe dar, welches vor allem bei jüngeren Patientinnen oder ausgeprägter Mastopathie vorhanden ist. Hier ist ein Malignomausschluss nicht sicher möglich. Zudem sollte gerade bei jüngeren Frauen,

während der Schwangerschaft und Stillzeit eine häufige Strahlenexposition vermieden werden.

Zur weiteren Standardisierung und Optimierung hat in den letzten Jahren die digitale Mammographie zunehmend im klinischen Alltag etabliert. Vorteile sind unter anderem eine konstant gute Bildqualität, eine geringere Artefaktanfälligkeit und eine weitere Reduktion der Strahlenexposition.

1.2.2 Mammasonographie

Die Sonographie ist die derzeit wichtigste bildgebende Ergänzungsmethode zur Diagnostik von pathologischen Veränderungen in der Brustdrüse [26, 27]. Als Schnittbilddiagnostik lässt sie im Gegensatz zur Röntgenuntersuchung überlagerungsfreie Abbildungen der Einzelstruktur zu. Bis Anfang der 90er Jahre lag ihr Hauptnutzen in der Differenzierung von Zysten und soliden Befunden und zur bildgebenden Steuerung minimal-invasiver Eingriffe [28]. Dank der technischen Weiterentwicklung der Geräte mit hochauflösenden Schallköpfen (7,5-14 MHz) gewinnt die Sonographie zur Differentialdiagnostik solider Herde und zur Beurteilung der physiologischen Vorgänge in der Brust seit Jahren zunehmend an Bedeutung. Zudem dient der Ultraschall der bildgebenden Steuerung perkutaner Punktions- und Biopsiemethoden sowie der präoperativen Lokalisationsmarkierung [29-33].

Im Gegensatz zur Mammographie ist die Sonographie nicht mit einer Strahlenexposition verbunden und dient hier vor allem jungen Patientinnen sowie Frauen in der Schwangerschaft als erste bildgebende Untersuchungsmodalität zur Abklärung von Tastbefunden. Ebenso bei dichtem Brustdrüsengewebe ist der Nutzen der Mammasonographie belegt [34-38]. Die Untersuchung ist kaum belastend für die Patientinnen und auch der geringere Kostenfaktor ist nicht zu vernachlässigen.

Weiterführende technische Innovationen wie der hochauflösende Ultraschallscanner, die farbcodierte Dopplersonographie [39, 40], die Powerdoppler-Sonographie [41] und der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln eröffnen der Mammasonographie neue Perspektiven.

1.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT ist eine zusätzliche Untersuchungsmethode, welche eine dreidimensionale Bildgebung erlaubt.

Die Sensitivität ist mit 95 % - 97 % sehr hoch [42], wohingegen ihre Spezifität abhängig vom Alter der Patientinnen, Größe der Mammae, Technik, Richtlinien der Interpretation und der Erfahrung des Untersuchers mit 30 % - 70 % relativ gering ist [41].

Jedoch ist die MRT unter Einsatz eines Kontrastmittels (KM) sehr aussagefähig. So zeigt sich, dass bösartige Tumore im Vergleich zu den gutartigen Herdbefunden nicht nur eine höhere, bedingt durch die ausgeprägte Vaskularisation, sondern auch sehr schnelle Kontrastmittelaufnahme von meist 100 % in den ersten beiden Minuten aufweisen [43-45]. Im Gegensatz dazu kann bei fehlender Kontrastmittelspeicherung ein Mammakarzinom fast sicher ausgeschlossen werden.

Indikationen zum KM-MRT sind zum einen diagnostische Probleme nach brusterhaltender Behandlung. Hier erweist sich das KM-MRT als hochsensitiv, vorausgesetzt es liegen mehr als 12 Monate zwischen Strahlentherapie und Untersuchung. Zum anderen ist es indiziert bei Rekonstruktionen mit Silikon nach Mastektomie, wenn ausgeprägte Narbenbildungen vorhanden sind. Des Weiteren wird es bei Hochrisikopatientinnen und bei der Primärtumorsuche bei okkultem Mammakarzinom eingesetzt.

Zwar stellt das MRT eine wichtige Ergänzungsmethode dar, wird aber aufgrund ihrer eingeschränkten Spezifität nur für spezielle Fragestellungen empfohlen und ist bis heute als Screening-Verfahren nicht gebräuchlich [46]. Eine neuere Studie von Kuhl et al. (2007) zeigte signifikante Ergebnisse in der Diagnosestellung von intraduktalen Karzinomen [47]. Dabei offenbarte das MRT mit einer Sensitivität von 92 % einen klaren Vorteil gegenüber der Mammographie mit 56 % [47]. Dieser Ansatz bedarf aber noch weiterer Studien.

Unumstritten ist die Rolle der MRT bei Frauen mit familiärer Brustkrebsbelastung zur Früherkennung.

1.3 Neue Techniken zur Diagnostik des Mammakarzinoms

Wie bereits erläutert, stellt die sichere Differenzierung zwischen einem gutartigen und einem bösartigen Mammatumor trotz vieler diagnostischer Möglichkeiten nach wie vor ein Problem dar. Nur die Kombination aus verschiedenen radiologischen Untersuchungen führt zu einer relativ sicheren Diagnosestellung. Endgültig ist diese jedoch erst nach einer präoperativen histologischen Sicherung. Als Goldstandard gilt dabei die ultraschallgestützte Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie.

1.3.1 Elastographie (Strain-Imaging)

Die Palpation der Brust steht in der Abklärungskaskade von Malignomen an erster Stelle. Kleinere oder tiefer gelegene Tumore entgehen der Tastuntersuchung jedoch regelmäßig. Die Tatsache, dass ein Mammakarzinom als derber nicht verschieblicher Tumor palpabel ist, zeigt, dass bösartige Tumore zu einem charakteristischen Palpationsbefund führen können, was wiederum in der differentialdiagnostischen Einordnung berücksichtigt werden muss. Prinzipiell führen aber nicht nur bösartige Tumore der Brustdrüse zu einem Verlust der elastischen Eigenschaften des umliegenden Gewebes, auch entzündliche Prozesse oder Alterungsprozesse können die physiologischen Elastizitätseigenschaften von Gewebe verändern. Dies bildete die Grundlage der Entwicklung der Messung der Elastizität in den 80er Jahren [48]. Ophir et al. kombinierten 1991 erstmals diese Art des physikalischen Berührens von Gewebe mit dem Ultraschall, um daraus auf dessen mechanische Eigenschaften zu schließen [49]. Während der Untersuchung wurde mit einem konventionellen Schallkopf definierter Druck auf das Gewebe ausgeübt. Dabei kam es zu einer Deformation des Gewebes, welches sich in Abhängigkeit von dessen Elastizität durch ein zuvor definiertes Farbmuster visuell in Form von Elastogrammen darstellen ließ. Neoplasien sind durch ein unterschiedliches Elastizitätsverhalten (Schermodul) vom umliegenden Gewebe abgrenzbar und weisen teilweise charakteristische Verteilungen der Härtegrade auf [49]. Ergebnisse von klinischen Studien zeigten, dass die Ultraschall-Elastographie das Potenzial hat, die Detektion und die Lokalisation von Tumoren zu unterstützen. Sie bot zudem auch einen Ansatz zur Gewebedifferenzierung [49-51].

1.3.2 Die real-time Sonoelastographie (RTE)

Zwei große Nachteile scheinen ursächlich, dass die Elastographie bislang nicht in die Routinediagnostik eingeführt wurde. Zum einen handelte es sich um eine off-line Technik, das heißt, es war nicht möglich die Ergebnisse in Echtzeit darzustellen. Zum anderen musste ein relativ großer und gleichzeitig nur schwer standardisierbarer Druck aufgewandt werden, um eine vergleichsweise kleine Vibrationsamplitude zu erreichen [52]. Eine Weiterentwicklung des Konzeptes stellte die Möglichkeit der Darstellung der elastographischen Gewebeeigenschaften in Echtzeit dar, wobei hier bis zu 30 Bilder pro Sekunde erzeugt wurden. Durch diese Entwicklung der sogenannten real-time Sonoelastographie wurde der Einsatz des Verfahrens in der Routinediagnostik erstmals möglich.

Als eine der ersten Anwendungen dieser neuen Ultraschalltechnik wurden Studien an der Prostata zur Detektion von Karzinomen durchgeführt. In einem Patientenkollektiv von 404 Männern mit positivem Prostatabiopsie-Befund wurden präoperative Untersuchungen mit konventioneller Sonographie und der Ultraschall-Elastographie durchgeführt. Der Vergleich dieser Befunde mit der postoperativen Histologie ergab eine Trefferquote von 37,4 % für die konventionelle Sonographie, durch zusätzliche Messung der Elastizität konnte dies auf 84,1 % bei malignen Neoplasien gesteigert werden [53].

Khaled et al. konnten in ihrer Studie zum Prostata-Karzinom eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 89 % nachweisen [54].

Die RTE wurde zudem von Friedrich-Rust et al. an der Leber zur Einschätzung des Stadiums der Leberfibrose bei 59 Patienten mit chronischer Hepatitis B und C getestet. Dabei ergab sich eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 72 % [55].

Garra et al. testeten die RTE erstmalig in vivo an der Brust, mit dem Ergebnis, dass sich Karzinome im Elastogramm deutlich härter darstellten [51]. In weiteren Studien wurde zusätzlich herausgefunden, dass sich maligne Tumore in der Elastographie größer darstellen im Vergleich zum korrespondierenden B-mode. Es wurde vermutet, dass bösartige Tumore das umliegende Gewebe infiltrieren, was eine reaktive Proliferation des umliegenden Bindegewebes zur Folge hatte. Dadurch wurde dieses Gewebe härter, wodurch sich die Fläche der betroffenen Läsion vergrößerte [51, 56, 57].

Krouskop et al. [58] beschrieben die unterschiedlichen Elastizitätsmoduli von verschiedenen Brustgeweben. Sie konnten zeigen, dass sich sowohl die Elastizität des physiologischen Fettgewebes und Drüsengewebes als auch benigner und maligner Mammaknoten signifikant von einander unterscheiden.

Sonographische Elastizitätsberechnungen wurden zunächst off-line aus dem Radiofrequenz-Datensatz [51] oder aus dem B-Bild-Vergleich durchgeführt [59], später aber auch im elastographischen real-time-Verfahren [60]. Die besonderen anatomischen Voraussetzungen für die elastographische Messung von Knoten in der Mamma bestanden darin, dass diese stets vom einbettenden Fettgewebe umgeben waren, das als weitgehend konstante Referenz zur Berechnung eines Elastizitätskoeffizienten oder zur farbkodierten Darstellung genutzt werden konnte.

Somit könnte die Sonoelastographie in Kombination mit dem B-Bild zukünftig ein einfaches Verfahren zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen darstellen.

In weiteren Studien konnten diese Ergebnisse bestätigt werden, hierbei betragen die Werte für die Sensitivität 80,0 %- 86,8 %, bei der Spezifität lagen sie zwischen 87,4 % und 95,4 % [61-63].

1.3.3 Die Magnetresonanz-Elastographie (MRE)

Der Nachteil der sonographischen Elastographie ist zunächst die Begrenzung der Darstellbarkeit auf zwei Raumdimensionen [64]. Als weitere Bildgebungsmodalität steht die MR-Elastographie zur Verfügung. Hier gelten diese Einschränkungen nicht. Es handelt sich dabei um ein Verfahren, welches ermöglicht, nicht invasiv die Elastizitätsverteilung von Gewebe in beliebigen Organen zu messen [65-67].

Es wurden dazu zwei unterschiedliche Methoden zur Messung der Elastizität entwickelt, die dynamische und die statische MRE. Bei der dynamischen MRE werden Scherwellen in das Gewebe induziert und so Schwingungen verursacht. Die elastischen Charakteristiken des Gewebes bestimmen die Eigenschaften der Welle, wodurch eine Berechnung der Elastizität möglich wird [66, 68]. Trifft nun eine Welle auf ein Hindernis, wie zum Beispiel einem Knoten, so kann dies im dreidimensionalen Schnittbild nachgewiesen werden. Die zweite Methode hingegen verwendet eine statische Kompression und Dekompression des Gewebes [69]. Die internen Verschiebungen werden beim Wechsel zwischen zwei statischen Kompressionszuständen direkt

gemessen. Die Information über die Elastizität ergibt sich aus der räumlichen Modifikation dieser Verschiebung. Aus der mit Magnetresonanztomographie gemessenen Verschiebung der einzelnen Voxel kann dann die lokale Elastizitätsverteilung rekonstruiert werden [70]. Diese Methode erlaubt jedoch nur eine beschränkte Bewertung über die Elastizitätsverhältnisse in einem Untersuchungsobjekt [69, 71]. Im Vergleich zu der dynamischen Methode gibt es keine größeren publizierten Studien, da es nur mit dieser möglich war, auch tief liegende Gewebeschichten zu beurteilen [72]. Bisher wurde die MRE an verschiedenen Organsystemen erprobt. Yin et al. untersuchten die MRE an der Leber zur Abgrenzung der Fibrosegrade. Dabei ergab sich bei 57 Patienten und 20 gesunden Freiwilligen eine nahezu 100%ige Abgrenzung der Fibrosegrade 1,2,3 und 4 anhand eines einzigen viskoelastischen Schwellwertes [73]. Eine Studie an hyalinem Rinderknorpel konnte eine Veränderung der Elastizität bei Wasserverlust oder Wassereinlagerungen nachweisen [74]. Kemper et al. untersuchten 2003 die MRE in-vivo an der Prostata mit dem Ergebnis, dass die mechanischen Wellen leicht einzukoppeln waren. Zudem erlaubte der Meßaufbau eine gute Bilddatenakquisition [75]. Lorenzen et al. wiesen mit dieser neue Methode erfolgreich die Veränderung der Elastizität an der Brust während der Menstruation nach [76].

1.3.4 Tissue Strain Imaging (TSI)

Mit dem Tissue Strain Imaging (TSI) liegt neben der real-time Elastographie ein neuer Ansatz zur standardisierten Messung der Gewebeelastizität vor. Hierbei handelt es sich im Gegensatz zur RTE um eine off-line Analyse, die nach der Untersuchung durchgeführt wird. Wie bei der RTE auch, werden unterschiedliche Dehnungseigenschaften sichtbar gemacht. Die quantitative Analyse dieser Daten setzt allerdings die aufwendige Analyse von zuvor gespeicherten Ultraschallrohdaten voraus. Beim TSI wird das gesamte Dehnungsfeld pro Zeiteinheit und ähnlich der RTE dem B-Bild farblich überlagert dargestellt. Hierzu ist eine Verformung der Brustdrüse von außen durch den Schallkopf notwendig, allerdings wird zur Datenanalyse nicht die Kompressionsphase, sondern die Dekompressionsphase analysiert. Die dabei entstehende Relaxierung des Gewebes ist weitgehend druckabhängig, was wiederum zur Standardisierung der Methode beitrug [77].

Innerhalb eines Messfensters wird das zu interessierende Gebiet (region of interest = ROI) zusätzlich eingegrenzt. Das B-Bild wird dabei farbkodiert überlagert und der Herd

komplett mit den angrenzenden Gewebestrukturen umschlossen. Die Einteilung der Befunde erfolgt nach einem zuvor definierten Score von Thomas et al. [77]. Demnach entspricht eine homogene Verteilung des Farbspektrums gelb bis rot ohne Herdabgrenzung wie bei normalem Gewebe einem Score von 1. Ein gutartiger Befund (z.B. Lipom) färbt sich rot bis grün an (Score 2), mit zunehmender Blaufärbung erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für einen malignen Befund (Score 3-4). Bei ausschließlicher Blaufärbung ist von einem Karzinom auszugehen.

Diese Technik wurde erstmalig von Thomas et al. im Rahmen einer Pilotstudie an einem Patientenkollektiv mit relativ kleiner Fallzahl (n=50) untersucht. Dabei wurden die Bilder des TSI mit dem konventionellen B-Bild verglichen [77]. Hierbei zeigte sich bei gleicher Sensitivität (96 %) eine deutlich verbesserte Spezifität des TSI (80 %) gegenüber dem B-Bild (68 %).

1.3.5 Tissue Doppler Imaging (TDI)

Ein weiteres Verfahren zur standardisierten Messung der Gewebeelastizität stellt das Tissue Doppler Imaging (TDI) dar, welches als Grundlage die Technik der Doppler-Sonographie nutzt. Hierbei werden die Bewegungen von roten Blutzellen und des Gewebes mit unterschiedlicher Amplitude dargestellt. Unter dem TDI versteht man definitionsgemäß die Beschreibung der Geschwindigkeit bei Gewebedehnung nach Einleitung einer standardisierten Ultraschallwelle. Hierbei kommt es im Gegensatz zum TSI zu keiner Verformung der Brustdrüse, da kein Druck auf die Brust ausgeübt werden muss. Lediglich die Ultraschallwelle führt zu einer minimalen, aber messbaren Auslenkung des Gewebes. Ähnlich der Erfassung des Blutflusses (Frequenzverschiebung am Erythrozyten), kann dieses „Gewebedopplerverfahren“ unterschiedliche Auslenkungsgeschwindigkeiten abbilden. Bei einem infiltrativen Prozess kann diese Gewebeauslenkung verlangsamt und von niedriger Amplitude sein. Bisher war die Anwendung der Methode auf die Kardiologie und Angiologie beschränkt [78-80]. Hierbei diente sie zur Beurteilung der Wandbewegung eines Gefäßes oder des Myokards. Dabei wurde die Bewegung der Gefäßumgebung selektiv farbig kodiert. Bei höherer Amplitude wies die Gewebedehnung eine deutlich geringere Geschwindigkeit auf als das fließende Blut im Gefäßlumen, wodurch sie abgegrenzt werden konnte. Sah man nun die Gewebeweglichkeit als indirektes Zeichen der Elastizität, so war auch die Anwendung an der Brust vorstellbar.

In der bereits zuvor erwähnten Studie von Thomas et al., in der das TSI untersucht wurde, konnten die Daten auch zur Evaluation des TDI genutzt werden. Bösartige Tumore zeigten beim TDI eine größere, von den Farbpixeln des Dopplermodus ausgesparte Fläche als gutartige Befunde. Ob dieses Phänomen tatsächlich in der klinischen Routine anwendbar war, sollte nach Aussage der Autoren an einem größeren Kollektiv evaluiert werden [77].

2. Aufgabenstellung

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Neoplasie in Europa. Da eine primäre Prävention prinzipiell nicht möglich ist und die Mortalität unter anderem von der Tumorgroße abhängt, kommt der frühzeitigen Diagnostik eine entscheidende Rolle zu. Dies wiederum kann zu einer Reduktion der Brustkrebssterblichkeit führen. Die Mehrzahl der Mammakarzinome wird auch heute noch primär durch die Tastuntersuchung entdeckt. Offensichtlich spielen dabei pathophysiologische Gewebeeränderungen eine entscheidende Rolle. Diese Besonderheit maligner Tumore bildete die Basis für die Entwicklung einer sonographischen Methode zur Messung der Gewebeerlastizität. Der Grundgedanke bestand in der Objektivierbarkeit der Tastuntersuchung. Als allgemeines Prinzip wurde hierbei eine kontrollierte Bewegung oder Verschiebung durch innere oder äußere mechanische Stimulation erzeugt und diese durch bereits bekannte diagnostische Verfahren, wie die Magnetresonanztomographie und die Sonographie, dargestellt. Erste Studien an verschiedenen Organen, wie der Prostata, dem Herzen und der Brust, zeigten bereits signifikante Ergebnisse. Der klinische Routineeinsatz dieser neuen Methode war aufgrund mangelnder Standardisierung bislang nicht gelungen, obwohl viel versprechende Ansätze vorlagen. Die Darstellung von Gewebeeränderungen mittels Elastographie in Echtzeit war dabei ein relativ neuer Bereich der Forschung, viele Aspekte zur Optimierung und vor allem Standardisierung des Verfahrens waren noch nicht geklärt.

In dieser Arbeit wurden erstmals zwei verschiedene ultraschallbasierte Verfahren, die real-time Sonoelastographie (RTE) und das Tissue Strain Imaging (TSI), zur Beurteilung von definierten gewebeerlastischen Eigenschaften verglichen. Hierzu wurden unter standardisierten Druckverhältnissen Messungen an einem gel-basierten Brustphantom durchgeführt. Nach Präparation des Brustphantoms mit unterschiedlichen gel-basierten Einschlusskörpern wurden zunächst die elastographischen Eigenschaften des Phantoms mittels Magnetresonanztomographie beschrieben und die Tauglichkeit des Phantoms im Magnetfeld eruiert. In einem zweiten Schritt wurden die beiden Ultraschallverfahren zur Beurteilung der Gewebeerdehnung nach manueller Gewebeerkompression unabhängig voneinander

evaluiert. Zusätzlich konnte das Phantom auch mittels konventioneller B-Bild Sonographie und dem Gewebedopplerverfahren Tissue Doppler Imaging (TDI) beurteilt werden. Dabei galt es insbesondere für das Verfahren TDI einen Ansatz zur Auswertung für den Einsatz des Verfahrens am Patienten zu erarbeiten. Im Anschluss daran wurde dieser Ansatz für das TDI an einem definierten Patientenkollektiv mit histologisch gesicherten Herdbefunden der Brustdrüse validiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Klärung folgender Fragen:

1. Ist das Phantom für die Methode MR-Elastographie geeignet?
2. Kann der inkludierte Einschluss bereits mittels B-Bildsonographie von dem im Phantom originär befindlichen Einschluss differenziert werden?
3. Kann mittels Federkraftmesser ein standardisierter Druck auf das Phantom durch zwei verschiedene Linearschallköpfe aufgebracht werden?
4. Können die Einschlüsse mittels farbiger Überlagerung über dem konventionellen B-Bild durch beide Elastographieverfahren (real-time Sonoelastographie und Tissue Strain Imaging) dargestellt werden?
5. Sind die resultierenden Dehnungsfaktoren (Strain Faktor = SF) zwischen den unterschiedlichen Einschlusskörpern einer definierten Fläche durch die Verfahren vergleichbar?
6. Kann der inkludierte harte Einschluss vom weichen umliegenden Gel mittels des Gewebedopplerverfahrens Tissue Doppler Imaging abgegrenzt werden, und wenn ja, wie verhält sich die vom Dopplersignal ausgesparte Fläche zur Umgebung?
7. Ist dieser Ansatz auch auf ein definiertes Patientenkollektiv mit histologisch gesicherten Herdläsionen der Mamma anwendbar?

3. Methodik

Ziel dieser Arbeit war eine standardisierte Dehnungsfeldanalyse. Dazu wurden zunächst Untersuchungen mittels Magnetresonanz und Sonographie an einem mit zwei Einschlüssen präparierten Brustphantom durchgeführt. Im weiteren Verlauf wurde die Methode Tissue Doppler Imaging (TDI) zusätzlich an einem ausgewählten Patientenkollektiv untersucht.

3.1 Elastische Eigenschaften von Gewebe

Zunächst sollen die Grundgedanken der Elastographie dargelegt werden.

Ein Körper deformiert sich unter Einwirkung von Kraft. Nach Beendigung der Krafteinwirkung ist diese Deformation bei einem elastischen Körper vollständig reversibel. Die Deformation, also die relative Längenänderung im Verhältnis zum angewandten Druck, wird durch die elastischen Eigenschaften des Körpers bestimmt. Damit bezeichnet man den Zusammenhalt von Atomen und Molekülen des Körpers. Dies lässt sich durch das Elastizitätsmodul E mit der Einheit kPa ausdrücken. Ein Körper deformiert sich unter zunehmender Krafteinwirkung (Druck) [81]. Bei biologischem Gewebe sind die viskoelastischen Eigenschaften zu beachten. Viskoelastizität zeichnet sich dadurch aus, dass es bei Anlegen einer konstanten Spannung zu einer zeitabhängigen Deformation kommt, was bedeutet, dass der Endwert der Deformation erst nach einer charakteristischen Relaxationszeit erreicht wird. Somit weist die Elastizität in Abhängigkeit von Richtung, Grad und Dauer der Deformation eine große Variationsbreite der gemessenen Elastizitätswerte auf [81]. Die meisten Publikationen beschränken die Analyse der elastischen Eigenschaften auf das Elastizitätsmodul. Die Werte liegen für Weichteilgewebe in einem Bereich von 1-100 kPa, für Bindegewebe und Knorpel zwischen 100-1000 kPa und für Knochen über 10^8 kPa [82].

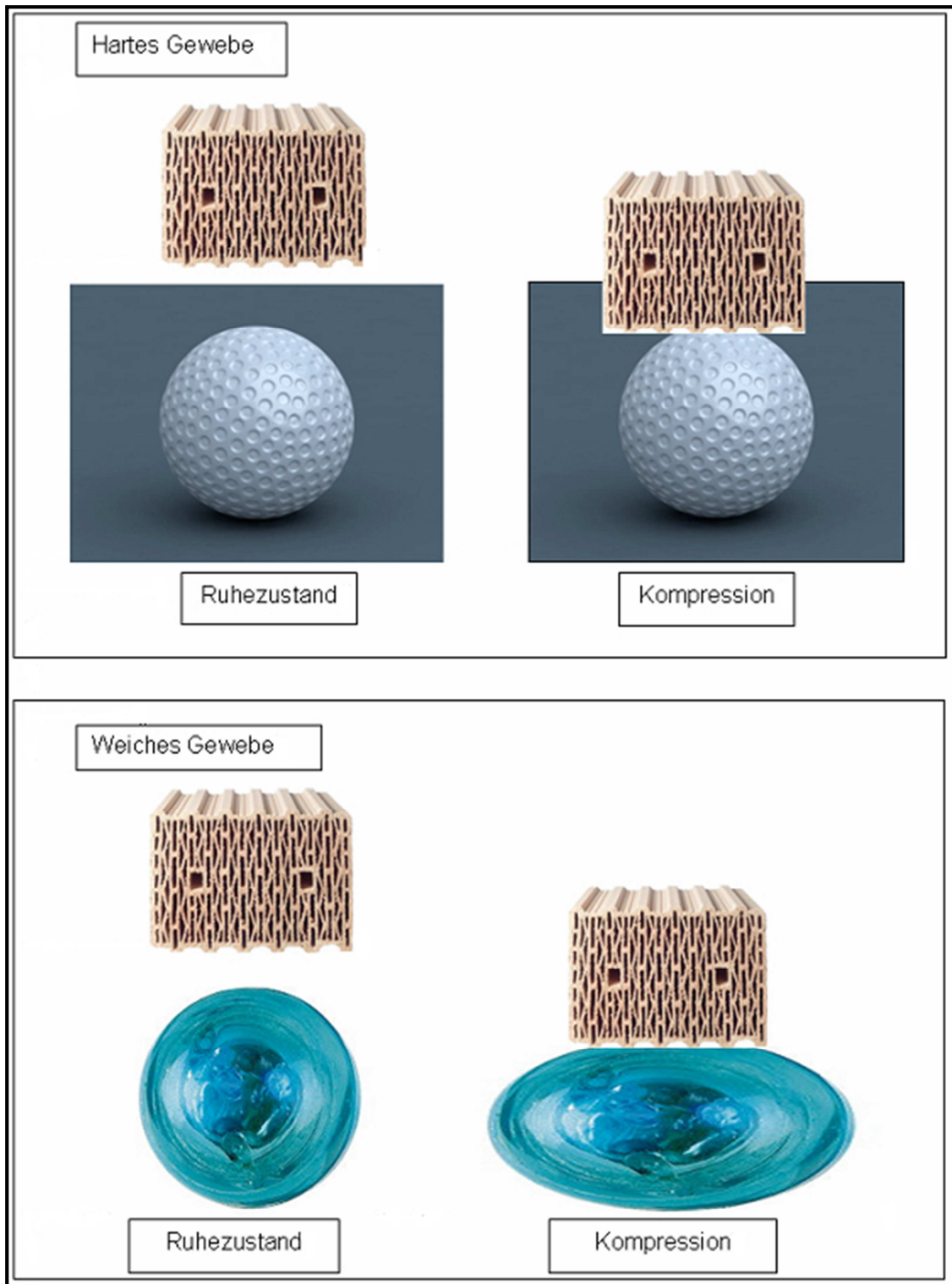


Abb. 1: Schematische Darstellung der Elastizitätstheorie mit harten und weichen Objekten vor und nach Kompression (aus Farrokh et al. 2006) [83].

3.2 Das Brustphantom

Es wurde ein kommerziell erhältliches Brustphantom (Breast Masses, Blue Phantom, USA) bestellt (Abb.2). Es bestand aus synthetisierten Polymeren, was eine exakte Bestimmung der akustischen Eigenschaften ermöglichte. Laut Angaben des Herstellers war es vor allem geeignet für Untersuchungen mit dem Ultraschall und zum Training zur Durchführung von Nadelbiopsien.



Abb. 2: Brustphantom (Firma Blue Phantom, USA)

Präpariert wurde das homogene Phantom mit zwei gel-basierten Einschlüssen (Durchmesser etwa $1,0 \text{ cm}^2$) unterschiedlicher Härten. Das Material bestand aus einem Agar-Agar-Dubliermaterial der Firma Bego Inc. (Wirogel, Bremen, Deutschland).

Beim ersten Einschluss wurde ein Konzentrationsgemisch Wasser : Wirogel von 1 : 1 (Abb.3 unterer Einschluss), beim zweiten 0,5 : 1 (Abb.3 oberer Einschluss) gewählt. Damit war der zweite Einschluss härter als der erste. Die Einschlüsse befanden sich auf der Rückseite des Phantoms in einer Tiefe von etwa einem Zentimeter. Nach dem Austrocknen der Einschlüsse wurden diese manuell tastbar und stellten simultativ malignes Gewebe dar.



Abb. 3: Brustphantom nach Präparation mit zwei Einschlüssen (grün). Oberer Einschluss mit Konzentrationsgemisch 0,5 : 1; unterer 1 : 1.

3.3 Magnetresonanz-Elastographie (MRE)

3.3.1 Theoretische Grundlagen der MRE

Prinzipiell verwendet die MR-Elastographie bewegungssensitive MR-Gradienten, die supplementär zu einer herkömmlichen MR-Bildgebungssequenz geschaltet werden. Hierbei wird die Phasenverschiebung der Spins zur Messung von Bewegungen zu Nutze gemacht [81]. Mit einer angepassten Auswahl der Gradienten kann man damit Bewegungen des Gewebes nach Stimulation mit Ultraschallwellen auch noch im Nanobereich nachweisen [84]. Ein weiterer positiver Faktor ist die Messung der Gewebeverschiebung in alle drei Raumrichtungen bei konstanter Sensitivität [81]. Wie bereits einleitend erwähnt, gibt es zwei Methoden der Beschreibung der Elastizität mit Magnetresonanz, die dynamische und die statische. Die dynamische Magnetresonanz bildete die Grundlage der Messungen am Brustphantom. Dabei wurden über einen Oszillator sinusförmige mechanische Wellen in das zu untersuchende Gewebe eingekoppelt, was eine Schwingung der Wasserstoffprotonen verursachte [65]. Diese sogenannten Scherwellen schwingen quer zu ihrer Ausbreitungsrichtung (Transversalwellen). Die auftretenden Schwingungsbewegungen wurden mit einem gleichzeitig zur Wellenanregung oszillierten Gradienten verschlüsselt. Dabei war die lokale Wellengeschwindigkeit der gekoppelten mechanischen Wellen direkt mit dem Elastizitätsmodul verknüpft. Unter dem Elastizitätsmodul, auch Young's modulus genannt, versteht man einen Materialkennwert, der die Beziehung zwischen Spannung und Dehnung bei der Verformung eines festen Körpers bei linear elastischem Verhalten beschreibt [70]. Der Zahlenwert des Elastizitätsmoduls ist umso größer, je höher der Widerstand eines Materials oder Gewebes bei seiner Verformung ist. Ein hohes Elastizitätsmodul bedeutet also, dass das Material fest ist, wohingegen ein niedriger Wert eher für weiches Material spricht. Aus den Bildern der eingekoppelten Welle wurde dann die lokale Wellenlänge bestimmt [70]. Die Eigenschaften der Welle wurden durch die elastischen Charakteristiken des Gewebes bestimmt [66, 68]. Eine Messung der Welle erlaubte somit die Berechnung der Elastizität.

3.3.2 MRE-Experiment am Phantom

Die Messungen wurden mit einem 1,5 Tesla MRT System (Magnetom Sonata; Siemens Medical Solutions, Erlangen) durchgeführt, welches auch für klinische Messungen geeignet war. Die Aufnahme erfolgte durch eine bewegungssensitive Spin-Echo-Technik. Ein mechanischer Aktuator (=Anregungseinheit) diente zur Anregung von Scherwellen (shear waves) im Frequenzbereich 50 Hz, 100 Hz, 133 Hz und 200 Hz (Abb.4). Es wurden mechanische Wellen mit einem Schwingungsgenerator von außen in das Phantom induziert. Dadurch wurden Wasserstoffprotonen in Schwingungen versetzt, die durch Wechselwirkung mit den Magnetfeldern des Tomographen die zu messenden Signale generierten. Die Scherwellen wurden im Phasenbild des MRT-Signals gemessen. Diese Schwingungen und dadurch bedingte Wellenausbreitungen konnten den Bilddaten durch Nachverarbeitung entnommen werden. Die Nachbearbeitung der Wellenbilder (Welleninversion) führte zu Elastogrammen, in deren räumliche Mittelung über das gesamte Phantom die viskoelastischen Parameter erfassbar waren.

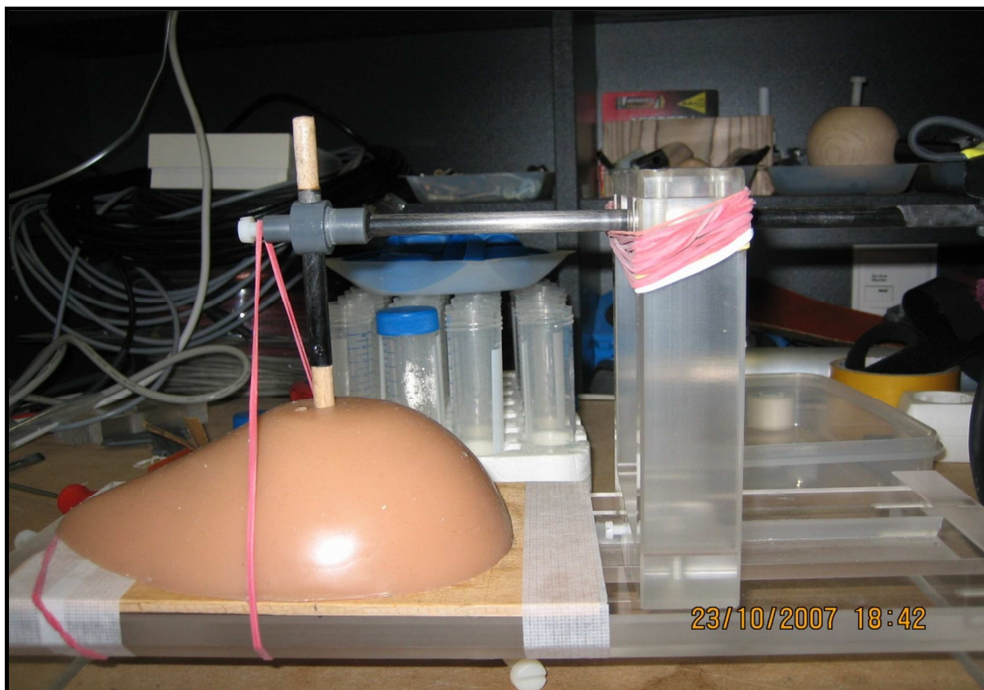


Abb. 4: Versuchsaufbau am MRT-Messplatz mit dem Brustphantom und einem mechanischen Aktuator zur Anregung von Scherwellen.

3.4 B-Bild und Druckeinleitung

3.4.1 B-Bild

In Vorbereitung auf die Untersuchung des Phantoms mittels der Sonoelastographie erfolgte zunächst die Untersuchung mit der konventionellen B-Bild Sonographie. Dazu wurde ausschließlich der härtere der beiden präparierten Einschlüsse (Konzentrationsgemisch Wasser : Wirogel 0,5 : 1) dargestellt (Abb. 8). Dem gegenüber stand ein weiterer, bereits originär im Phantom vorhandener Einschluss mit einer Größe von $1,2 \text{ cm}^2$, der einen gutartigen Herd symbolisierte. Diese Befunde konnten mittels B-Bild als echoarm beziehungsweise echoreich differenziert werden (Abb.5). Somit war das Phantom geeignet, bereits unterschiedliche Charakteristika von malignen und benignen Herden der Brustdrüse zu symbolisieren. Ein weiterer Vorteil des präparierten Phantoms lag in der Zuordnung beider Befunde in einer Ebene, so dass ein einfaches Aufsuchen der Strukturen reproduzierbar möglich wurde.



Abb. 5: Darstellung der beiden Einschlüsse im B-mode. Der „weiche“ Einschluss imponiert homogen, echoreich und glatt begrenzt, damit wird ein gutartiger Befund symbolisiert. Im Vergleich dazu, hebt sich der „harte“, echoarme Einschluss durch seine unregelmäßige Randbegrenzung ab, es wird ein maligner Befund simuliert.

3.4.2 Standardisierung der Druckeinleitung am Phantom

Die Standardisierung der Druckeinleitung an beiden Ultraschallgeräten war die Voraussetzung für die Anwendung des Tissue Strain Imaging. Es erfolgte die Untersuchung mit einem Linearbreitbandschallkopf (Schallkopfbreite 6-7 cm) und einer konstanten Frequenz von 9 MHz. Dazu wurde für das Ultraschallgerät 1 (HITACHI EUB-8500, Wiesbaden, Deutschland) der Breitbandschallkopf 10-5 und für das Ultraschallgerät 2 (Toshiba, Aplio 80, Otawara, Japan) der Breitbandschallkopf 805AT verwendet. Über einen Druckkraftmesser wurde zunächst am Phantom die manuelle Druckeinleitung durch jeweils 10 sich wiederholende Messungen standardisiert. Über diese 10 verschiedenen Messungen wurde für beide Linearschallköpfe der unterschiedlichen Geräte ein Standarddruck durch ein und dieselben Untersuchung definiert.

Messung	Breitbandschallkopf 10-5 Ultraschallgerät 1 [Nm/cm ²]	Breitbandschallkopf 805AT Ultraschallgerät 2 [Nm/cm ²]
1	9	10
2	11	10
3	12	12
4	12	14
5	14	14
6	10	13
7	11	11
8	12	9
9	10	9
10	10	10
Mittelwert	11,1	11,2
Standardabweichung	1,44913767	1,93218357

Tab.1: Tabellarische Darstellung der Messergebnisse zur Definition eines Standarddruckes für die zwei unterschiedlichen Ultraschallgeräte.

Insgesamt wurden während der Untersuchung Drücke von 9 – 12 Nm/cm² erreicht. Im Durchschnitt ergab sich ein Wert von 11,1 Nm/cm² mit einer Standardabweichung von 1,45 mit dem Breitbandschallkopf 10-5 des Ultraschallgerätes 1 (HITACHI EUB-8500, Wiesbaden, Deutschland) und ein Wert von 11,2 Nm/cm² mit einer Standardabweichung von 1,93 mit dem Breitbandschallkopf 805AT (Toshiba, Aplio 80, Otawara, Japan) (Tab. 1)

Somit zeigte sich für beide Ultraschallkopftypen kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) bei Anwendung durch denselben Untersucher. Der geringe Flächenunterschied beider Sonden wurde vernachlässigt. Ziel der Maßnahme war eine möglichst vergleichbare Druckeinleitung an beiden Systemen.

Für die nachfolgenden Untersuchungen am Phantom wurde ein konstanter Druck von 11 Nm/cm² angenommen (Abb.6).

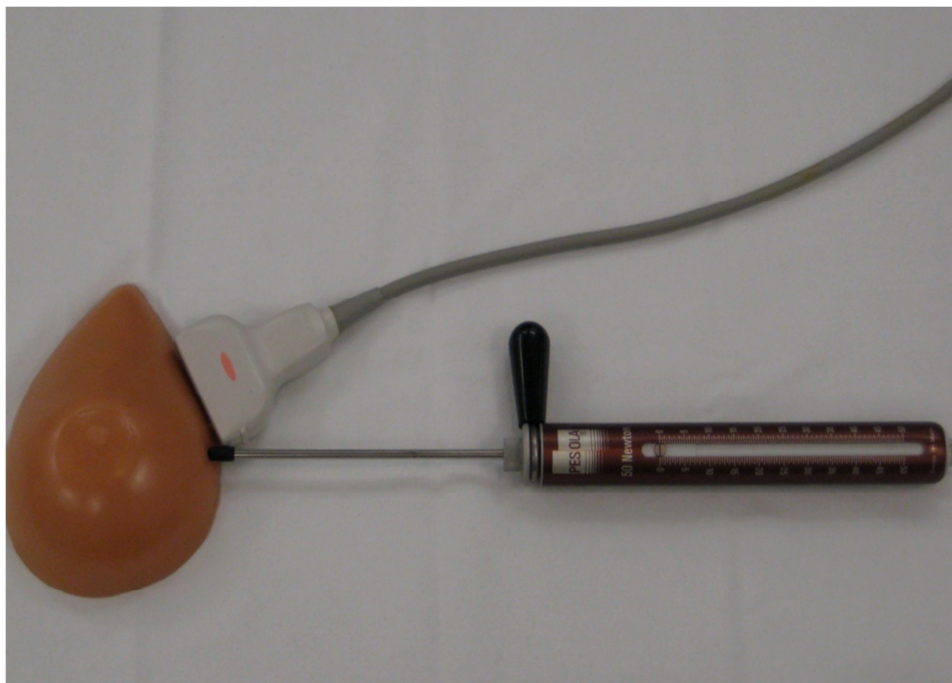


Abb.6: Versuchsaufbau. Manuelle Druckeinleitung durch einen Federkraftmesser und Messung des aufgebauten Druckes mittels Sonographie.

3.5 Real-time Sonoelastographie (RTE)

3.5.1 Theoretische Grundlagen

Im zweiten Teil des Experiments erfolgte die Untersuchung des Phantoms mit der zuvor beschriebenen real-time Sonoelastographie.

Zum einen bietet die Firma Hitachi seit 2004 ein high end Ultraschallgerät (HITACHI EUB 8500, Wiesbaden, Deutschland) mit Anbindung eines Lineartransducers (EUB L54M, Hitachi) an. Dieses Gerät rekonstruierte die Elastizitätsdaten durch die zeitliche und räumliche Autokorrelationsanalyse [85]. Im Vergleich dazu wurde das Phantom mit einem High end Ultraschallgerät der Firma Toshiba (Aplio 80, Otawara, Japan) und einem Lineartransducer (805 AT, Otawara, Japan) untersucht.

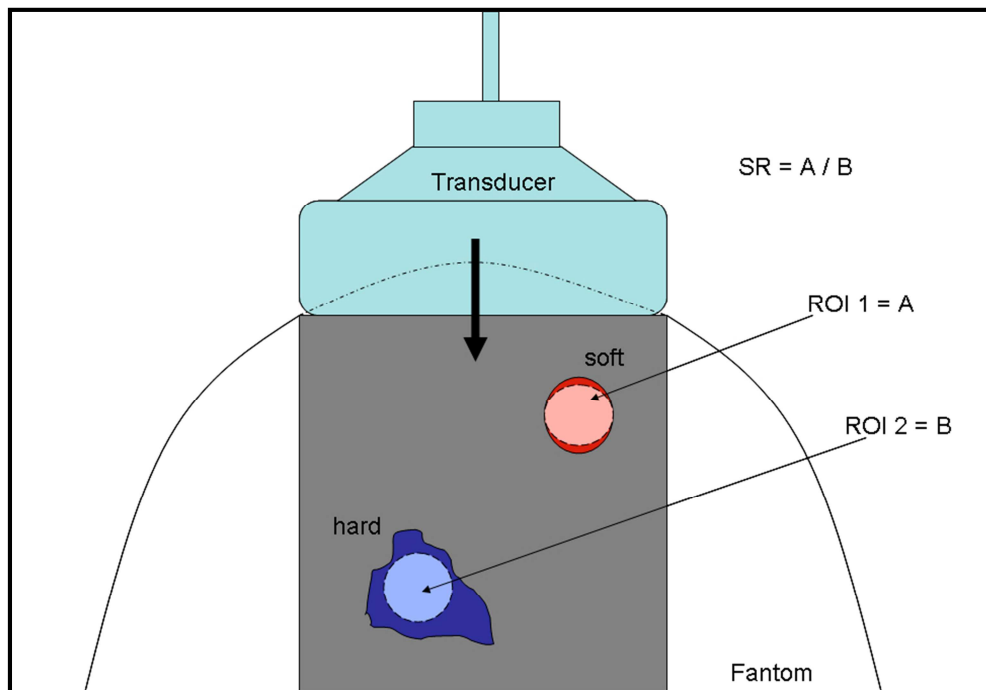


Abb. 7: Schematische Darstellung des Phantoms mit den zwei zu vergleichenden Einschlüssen (blau = hart = maligne, rot = weich = benigne).

Im Folgenden wird zunächst die Methode der RTE beschrieben (Abb.7).

Die Messung der Gewebeelastizität mit dem Ultraschall verlief in zwei Schritten, da sich diese nicht direkt aus den reflektierten Ultraschallechos ableiten ließ. Zum Ersten musste das Dehnungsfeld aus den Ultraschallechos abgeleitet werden.

Daraufhin wurde aus den ermittelten Verschiebungen ein dreidimensionales Dehnungsfeld rekonstruiert. Die Deformation wurde mathematisch als ein Resultat der Kompression ermittelt [85].

Für den ersten Schritt wurden in den letzten Jahren immer wieder neue Methoden zur Durchführung entwickelt. Entweder wurde mit der Kreuzkorrelationstechnik gearbeitet oder die Messungen basierten auf der Analyse der Phasenverschiebung. Bei der Kreuzkorrelationstechnik wurde der Korrelationskoeffizient der Echosignale ermittelt, welche vor und nach Kompression des Gewebes reflektiert wurden. Nachteilig an dieser Methode war zum einen, dass die Genauigkeit der Schätzung vom Zeitpunkt und Dauer der Signalaquisition abhängig war. Zum anderen war die Korrelationstechnik nicht für die RTE geeignet, da sie für die Auswertung der Daten eine sehr lange Berechnungszeit benötigte [85].

Zur Analyse der Phasenverschiebung wurden die Longitudinalwellen (Kompressionswellen), welche vor und nach Kompression der zu untersuchenden Geweberegion reflektiert wurden, gegenübergestellt. Dieses Verfahren bot schnelle und sichere Ergebnisse, jedoch war es bei starken Verschiebungen auf Grund von Aliasing nicht mehr geeignet. In dieser Studie wurde ein neues Verfahren für den ersten Schritt angewandt: die kombinierte Autokorrelationsmethode, welche die Berechnung der Dehnungsverhältnisse im Gewebe in Echtzeit ermöglicht. Hierzu wurden wie bei der konventionellen Autokorrelationsmethode die Echofrequenzmuster entlang eines Ultraschallstrahls über die Zeit verglichen. Wurde Druck auf das Gewebe ausgeübt, so verschoben sich diese Echofrequenzmuster zueinander. Man verglich dann den Abstand zwischen zwei Frequenzspitzen. blieb dieser gleich, deutete das auf ein härteres Areal hin. Bei weichem Gewebe verringerte sich dieser Abstand. Außerdem wurden bei dieser Methode die Echofrequenzmuster von nebeneinander liegenden Ultraschallstrahlen verglichen. Dadurch konnte auch die laterale Abweichung härterer Gewebe beobachtet werden. Sonographierte man zum Beispiel eine kugelförmige Läsion, so stellte sich diese im B-Bild als kreisförmige Struktur dar. Wurde nun Druck auf dieses Areal ausgeübt, so veränderte sich das B-Bild je nach Härte der Läsion. Bei einem harten Gewebe verschob sich der Kreis im B-Bild nach unten, ohne in seinem lateralen Durchmesser zuzunehmen. Im Gegensatz dazu verformte sich weiches Gewebe ellipsenförmig, was eine Zunahme des Durchmessers in laterale Schallrichtung bedeutete [85]. Dies wird schematisch in Abb. 8 dargestellt.

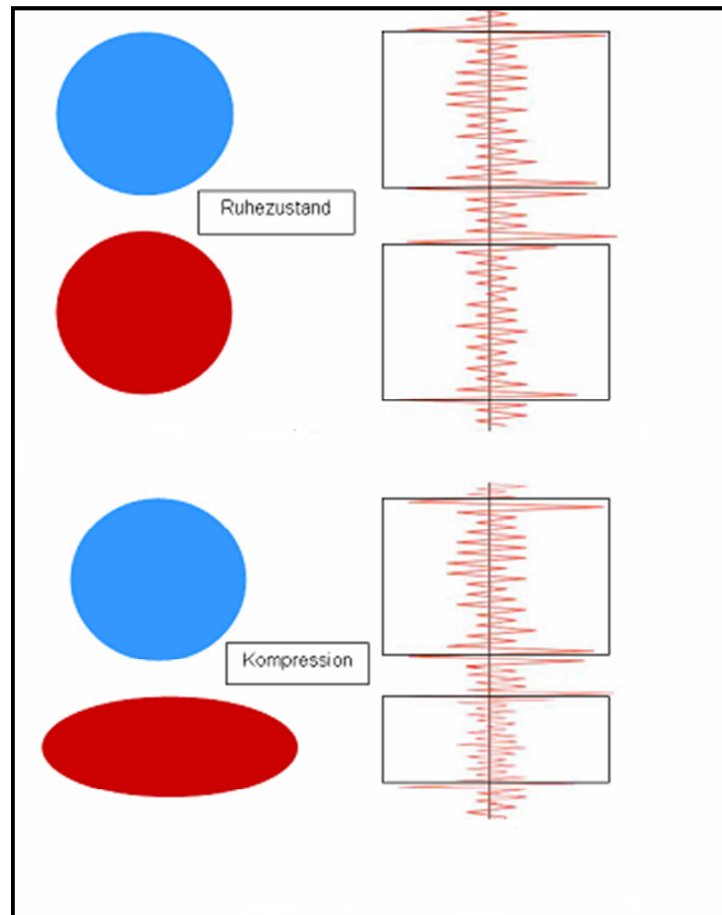


Abb: 8: Durch die Kompression ergeben sich unterschiedliche Abstände der jeweiligen Gewebsstrukturen im Verhältnis zum Ultraschallkopf, und daraus entsteht eine unterschiedliche Stauchung des hochfrequenten Ultraschallsignals (aus Farrokh et al. 2006 [83]).

Ein Problem der real-time Sonographie bestand darin, dass sich der Tumor aus der Ultraschallebene unter Druck verschiebt. Dadurch wirkte der Durchmesser des Tumors kleiner. Hartes Gewebe imponierte so als weiches Gewebe. Gelöst wurde das Problem durch die erweiterte kombinierte Autokorrelationsmethode, bei der die Ultraschallmuster mehrerer Ebenen miteinander verglichen wurden [85]. Nun folgte der zweite Schritt, die Rekonstruktion des Dehnungsfeldes. Weiches Gewebe hatte wie bereits erörtert eine hohe Elastizität, wohingegen härteres Gewebe eine geringere Elastizität aufwies. Die Rekonstruktion der Elastizitätswerte wurde mit Hilfe eines 3D-Gewebemodells unter Anwendung einer 3D-Finite-Elemente-Methode (3D-FEM) berechnet [49]. Darunter versteht man ein mathematisches Verfahren, bei dem komplexe geometrische Strukturen in viele kleine Teilchen unterteilt werden und deren Verhalten nach Einfluss einer Kompression analysiert wird. Das zu untersuchende Gewebeareal zerlegte man in

zum Beispiel 30.000 gleiche Würfel. Man nahm an, dass alle Würfel in Ruhe die gleiche Gewebeelastizität besitzen. Unter Deformation kam es zu einer Verschiebung, wobei jedem einzelnen Würfel ein Verschiebewert zugeordnet wurde. Die Verformung der Würfelkanten und das Zusammenwirken aller einzelnen Elemente ermöglichte die Berechnung der Elastizität für das gesamte Areal (Abb. 9) [85]. Die Ergebnisse der elastographischen Messung wurden in real-time farbkodiert direkt dem B-Bild überlagert. Blaue Farbtöne deuteten hierbei auf geringe Elastizität hin und rote Farbtöne waren ein Hinweis auf hohe Elastizität.

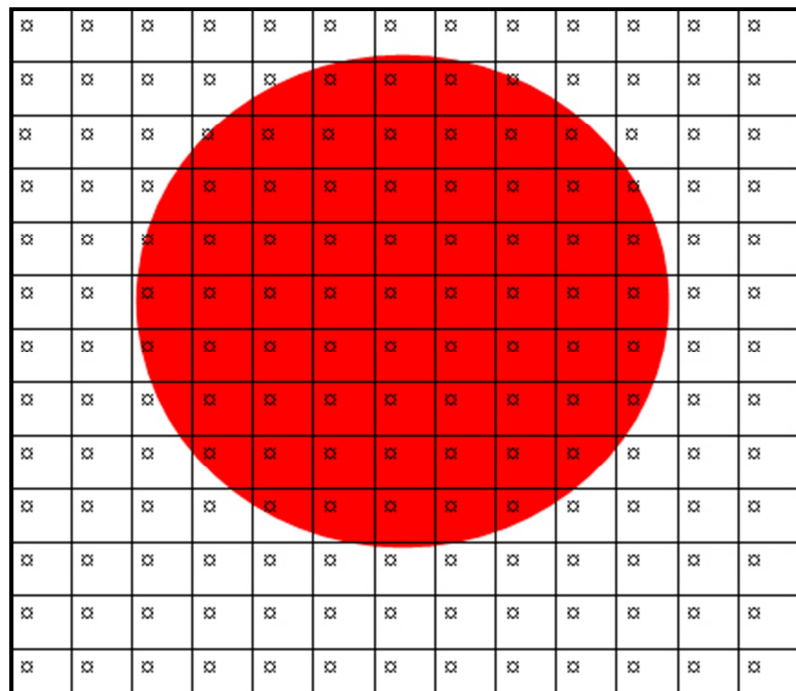


Abb. 9: Unterteilung des Gewebeareals in 30.000 gleiche Würfel mit der Annahme, dass alle Würfel in Ruhe die gleiche Gewebeelastizität besaßen. Die Verformung der Würfelkanten ermöglichte die Berechnung der Gewebeelastizität (aus Farrokh et al. 2006 [83]).

3.5.2 Strain Faktor

Im nächsten Teil des Experiments wurde das Dehnungsverhältnis zwischen dem harten und weichen Einschluss verifiziert. Ziel war es herauszufinden, wie stark sich die beiden Einschlüsse in ihrer Dehnbarkeit unterscheiden. Das Experiment wurde mit zwei Ultraschallgeräten unterschiedlicher Firmen durchgeführt. Zum einen wurden die Messungen mit dem high-end Ultraschallgerät der Firma HITACHI (Hitachi Medical Systems GmbH, Wiesbaden, Deutschland), zum anderen das Ultraschallgerät der Firma Toshiba (Toshiba, Otawara, Japan) durchgeführt. Es wurden jeweils 10 Bilder angefertigt. Daraufhin wurde im Elastogramm zunächst über dem weichen Einschluss eine ROI 1 (region of interest) in Form eines Kreises eingezeichnet. Im zweiten Schritt wurde eine zweite, mit der ROI 1 vergleichbare Fläche über den simulativ harten Einschluss gelegt (ROI 2). Mit Hilfe dieser beiden Flächen konnte nun die Strain Ratio (SR) berechnet werden. Der Mittelwert der einzelnen Messungen ergab den Strain Faktor (SF). Dieser Faktor zeigte an, inwiefern sich die beiden Einschlüsse in ihrer Dehnbarkeit unterscheiden. Die folgende Formel angewandt:

$$SR = ROI\ 1 / ROI\ 2 = \text{weicher Einschluss} / \text{harter Einschluss}$$

3.6 Tissue Strain Imaging (TSI) und Tissue Doppler Imaging (TDI)

Zunächst folgt eine kurze Einordnung der beiden Verfahren. Während das TDI zusammen mit der RTE zu den sogenannten real-time Verfahren zählt, handelt es sich beim TSI um ein off-line Verfahren (Abb.10)

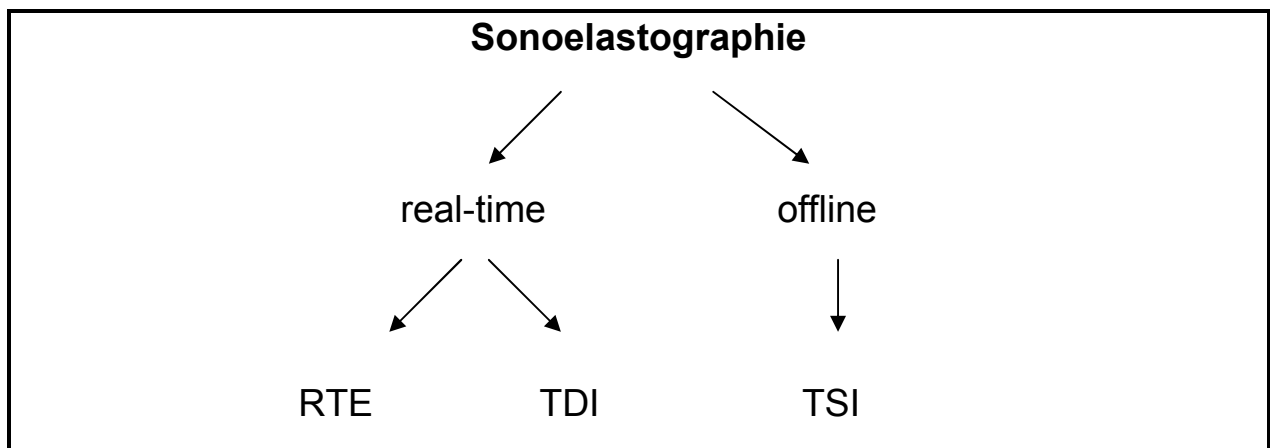


Abb.10: Einteilung der sonoelastischen Verfahren

3.6.1 Tissue Strain Imaging

Das Tissue Strain Imaging ist eine Form der so genannten off-line Verfahren der Elastographie. Wie bei der real-time Sonoelastographie auch, wurden unterschiedliche Dehnungseigenschaften sichtbar gemacht, wobei auch hier die unter Punkt 3.5 beschriebenen Eigenschaften der Frequenzverschiebung von einzelnen Rohwerten die Grundlage der Methode darstellten. Die quantitative Analyse dieser Daten setzte allerdings die aufwendige Analyse von zuvor gespeicherten Ultraschallrohdaten voraus, welche nicht gefiltert wurden und direkt vor dem Beamformer abgegriffen wurden. Anhand dieser Rohdaten konnte das Ultraschallsystem eine Kompressions- und Dekompressionskurve nach externer Druckeinwirkung berechnen. Neben der statischen Information der Rohdaten nach Druckeinwirkung wurde zusätzlich der zeitliche Verlauf der Dehnungsänderung erfasst und berechnet (Abb.11). Für die Messungen am Phantom wurde das high-end Ultraschallgerät 1 (HITACHI EUB-8500, Wiesbaden, Germany) mit integrierter Systemplattform verwendet.

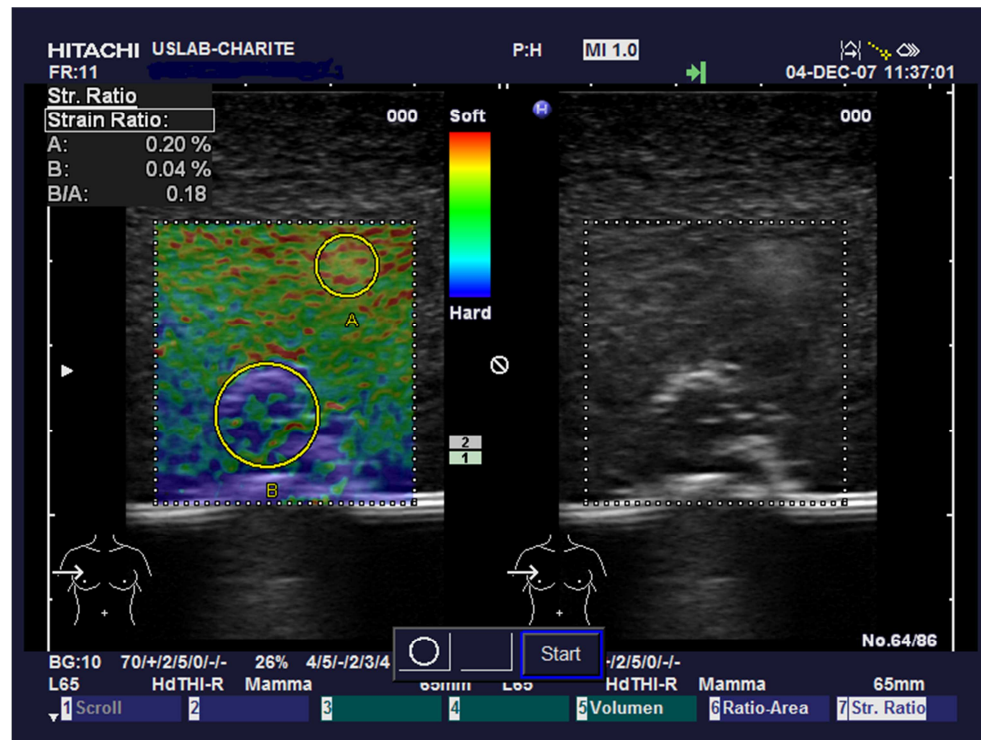


Abb.11: Elastogramm des Phantoms. Bei dem simulativ weichen Einschluss zeigen sich überwiegend grün-gelbe mit vereinzelt roten Farbpixel (kleiner Kreis). Dies kann einem Elastographie-Score von 2 zugeordnet werden und weist auf einen gutartigen Befund hin. Bei dem härteren Einschluss (großer Kreis) hingegen überwiegen blaue Farbpixel, was einem Score von 5 und somit einer geringen Elastizität entspricht, was dringend als malignitätsverdächtig zu werten ist. Auf der rechten Seite zugehöriges B-Bild.

Nach Speicherung dieser auf der Doppleranalyse basierenden Geschwindigkeitsanalyse der Rohdaten erfolgte off-line die Berechnung der Gewebedeformation pro Zeit. Als prozentuale Dehnungsänderung wurde die Deformation farbig kodiert und dann dem B-Bild überlagert dargestellt. Das daraus resultierende Bild wurde nach automatisch durchgeführter Winkelkorrektur standardisiert und mit vordefinierter Einstellung für jede Messung gleich abgespeichert. Durch die automatische Winkelkorrektur wurden die Verschiebungen der Gewebe in alle Richtungen berücksichtigt. Dadurch erreichte man eine genauere Darstellung des winkelabhängigen Dehnungsbildes nach Kompression. Diese Algorithmen waren bereits in der Systemplattform integriert. Zusätzlich erfolgte auch ein ROI-Tracking, welche geringe Abweichungen in der lateralen Ebene ausglich.

Innerhalb eines Messfensters wurde die region of Interest eingegrenzt. Das B-Bild wurde dabei farbkodiert überlagert und der Herd komplett mit den angrenzenden Gewebestrukturen umschlossen. Die Einteilung der Befunde erfolgte nach einem zuvor definierten Score (Klassifikation nach Thomas et al., Tab. 3) [77]. Demnach entspricht eine homogene Verteilung des Farbspektrums gelb bis rot ohne Herdabgrenzung wie bei normalem Gewebe einem Score von 1. Ein gutartiger Befund (z.B. Lipom) färbt sich rot bis grün an (Score 2), mit zunehmender Blaufärbung erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für einen malignen Befund (Score 3-4). Bei ausschließlicher Blau- oder Schwarzfärbung ist von einem Karzinom auszugehen.

3.6.2 Tissue Doppler Imaging

Anhand der Frequenzverschiebung am Erythrozyten kann nach dem von Johan Christian Doppler beschriebenen Prinzip die Geschwindigkeit des Blutflusses gemessen werden. Der Dopplereffekt tritt immer dann auf, wenn Sender und Empfänger einer Welle sich relativ zueinander bewegen. Zur Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit im Gewebe detektiert man das von den Erythrozyten reflektierte Echo. Das reflektierte Signal ist um eine bestimmte Frequenz im Vergleich zur vom Schallkopf ausgesandten Frequenz verschoben (Dopplerfrequenz). Vom Schallkopf geht eine Welle mit der Frequenz f aus; ein sich bewegendes Teilchen mit der Flussgeschwindigkeit v reflektiert den Schall mit der Frequenzverschiebung Δf_1 . Die gesamte Frequenzverschiebung (mit θ = Winkel zwischen Teilchenbahn und Schallstrahl, c : Schallgeschwindigkeit) beträgt:

$$\Delta f_1 = 2f \frac{v}{c} \cos \theta$$

Das Grundprinzip der Dopplerfunktion konnte auch auf die wesentlich geringere Geschwindigkeit der Gewebeauslenkung übertragen werden. Die Darstellung der Gewebe-Doppler-Information erfolgte in einem 2-D-Bild. Hierzu wurden die Gewebeinformationen von den Blutflusssignalen getrennt. Die Dopplersignale zeigten eine höhere Amplitude als die Dopplersignale des Blutflusses. Mittels Schwellwertverfahren (threshold) gelang die alleinige Darstellung des TDI. Ähnlich der farbkodierten Duplexsonographie konnte die Information parallel zum B-Bild und als Überlagerung des B-Bildes dargestellt werden. Dabei wurde auf der rechten Seite des Monitors das B-Bild

und auf der linken Seite das TDI-Bild simultan abgebildet und gespeichert. Dafür wurden die Untersuchungen am Phantom mit dem High end System 2 (Aplio 80) und dem zuvor genutzten Lineartransducer 805AT durchgeführt. Die Farben der Gewebegeschwindigkeiten wurden ähnlich der farbkodierten Duplexsonographie in Abhängigkeit von der Richtung rot oder blau farbkodiert und den Einschlüssen überlagert (Abb.12). Die maximale, nicht farbgefüllte Fläche im TDI-Bild sowie die maximale Fläche der Einschlüsse im B-Bild wurden durch manuelles Umfahren mittels Trackball durch den Untersucher bestimmt.

Daraus bildete sich der Flächenquotient AQ:

$$AQ = \text{Fläche B-Bild} / \text{Fläche TDI}$$

Dieser wurde nachfolgend für die beiden zuvor gewählten Einschlüsse verglichen. Ziel war es herauszufinden, ob sich die beiden Einschlüsse, welche jeweils einen malignen und benignen Tumor nachstellten, signifikant in ihrer von Farbpixeln erfassten Fläche unterschieden.

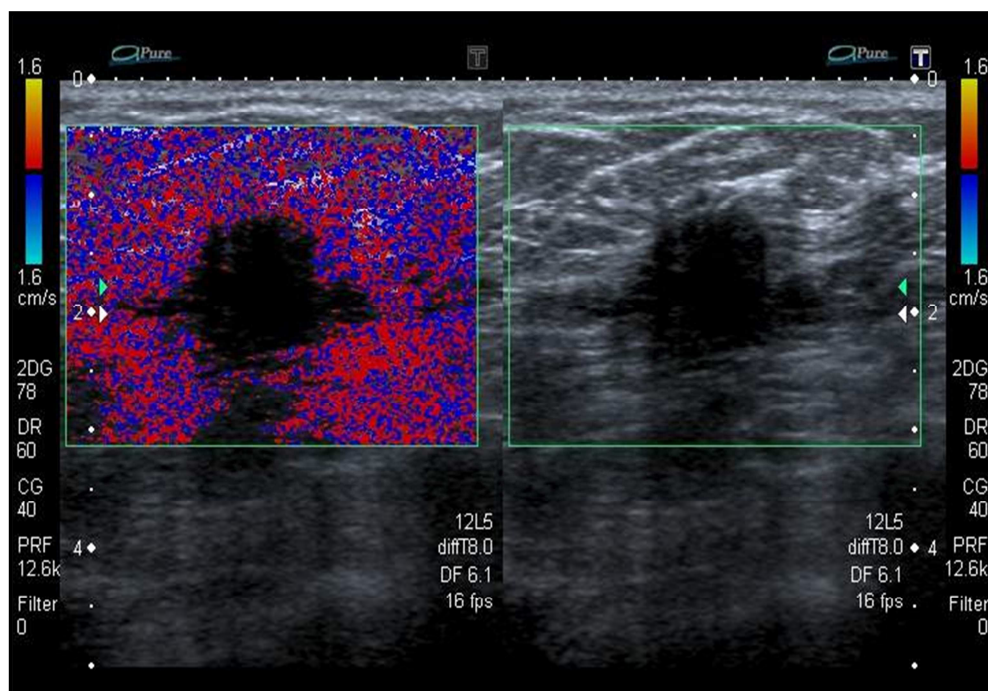


Abb.12: Beispiel für einen malignen Prozeß. Normales Gewebe wird im TDI farbkodiert dargestellt. Aussparung der Fläche des Tumors mit Farbpixeln, was auf einen malignen Prozess hinweist (linke Bildhälfte). Im B-mode Herdbefund mit Malignitätskriterien (rechte Bildhälfte).

3.7 Bildbewertung

Für die Interpretation der Befunde musste beachtet werden, dass das Ausmaß der Gewebeelastizität nicht an einer absoluten Referenz geeicht wurde, sondern dass in jedem Einzelbild die relativen Gewebehärten innerhalb der ROI erfasst und verglichen wurden, so dass unabhängig von der absoluten Härte jedes Bild das komplette Farbspektrum von rot (relativ weiches Gewebe) bis blau (relativ härteres Gewebe) aufwies.

3.7.1 Real-time Sonoelastographie

Die Auswertung der Bilder der real-time Sonoelastographie erfolgte nach Kriterien, die von E. Ueno in Anlehnung an die BI-RADS Klassifikation definiert wurden (Tab.2) [61]. Die Herdbefunde wurden jeweils einem Wert von 1-5 zugeordnet, wobei 1 auf eine hohe Elastizität und 5 auf eine geringe Elastizität hinwies.

Ueno	Erklärung des Ueno-Score
1	Dehnung über dem gesamten Herdbefund (z.B. Zyste)
2	Dehnung über dem größten Teil der Läsion mit vereinzelt soliden Anteilen (z.B. Fibroadenom)
3	Dehnung im peripheren Bereich des Herdbefundes/solide Anteile im Zentrum der Läsion (unklarer Befund)
4	Fehlende Dehnung über dem gesamten Herdbefund (Verdacht auf ein Karzinom)
5	Fehlende Dehnung über dem gesamten Herdbefund und in der Umgebung (infiltrierendes Karzinom)

Tab.2: Ueno-Score durch E.Ueno definiert in Anlehnung an die BI-RADS Klassifikation [61].

3.7.2 Tissue Strain Imaging

Zur Beschreibung der TSI-Bilder stand ein Score zur Verfügung, der von A. Thomas et al. vordefiniert wurde (Tab.3) [77]. Die Besonderheit dieses Scores bestand darin, dass sowohl der „Ueno-Score“, als auch die BI-RADS-Kriterien vergleichbar beobachtet werden konnten.

Score	Erklärung des Scores
1	homogene Farbverteilung, kein Herd abgrenzbar (z.B. normales Gewebe)
2	gutartiger Befund mit starker Verformbarkeit, rote bis grüne Farben im Herd (z.B. Lipom)
3	indifferenten, wahrscheinlich gutartiger Befund mit heterogener Farbverteilung, blaue Farben möglich
4	mehr als 2/3 des wahrscheinlich malignen Herdes wenig verformbar, blaue Farben überwiegen (wahrscheinlich Karzinom)
5	keine Verformung des Herdes, lediglich Verschiebung des sicher malignen Befundes nachweisbar, der Herd ist ausschließlich blau oder schwarz gefärbt (Karzinom)

Tab. 3: Erklärung der Klassifikation zur Bildbewertung des Tissue Strain Imaging nach A.Thomas et al. [77]

3.7.3 Tissue Doppler Imaging

Zur Bildbewertung des TDI erfolgte nach der Untersuchung das Markieren der maximalen Tumorfläche im B-Bild und im TDI-Bild. Beim TDI-Bild wurden nur die Areale ohne Farbpixel verwendet. Folgende Formel bildete die Grundlage zur Berechnung des Flächenquotienten:

$$AQ = \text{Fläche B-Bild} / \text{Fläche TDI}$$

Der Flächenquotient wurde für die beiden zuvor gewählten zwei Einschlüsse innerhalb des Phantoms für alle Messungen berechnet und verglichen. Ziel war es herauszufinden, ob sich die beiden Einschlüsse, welche jeweils einen malignen und benignen Tumor simulierten, signifikant in ihrer von Farbpixeln erfaßten Fläche unterschieden.

Weiterhin sollte eruiert werden, ob die Messungen reproduzierbar waren. Dabei führte die Aussparung der Fläche mit Farbpixeln durch die Berechnung des Flächenquotienten zu einem niedrigen Faktor, was auf einen nicht komprimierbaren und somit potentiell malignen Prozess schließen ließ. Im Gegensatz dazu wurde die Fläche bei einem weichen Einschluss nahezu vollständig mit Farbpixeln ausgefüllt (Tab. 4). Innerhalb der Berechnung führte dies zu einem hohen Flächenquotienten, woraus sich ein weicher und damit potenziell benigner Prozess ableiten ließ.

Einschluss	Fläche B-Bild	Fläche TDI-Bild	Flächenquotient AQ
weich	konstant	↓	↑
hart	konstant	↑	↓

Tab. 4: Gegenüberstellung der Fläche des weichen und des harten Einschlusses im B-Bild sowie TDI und der daraus resultierende Flächenquotient AQ.

3.8 Klinische Anwendung des Tissue Doppler Imaging

Aufbauend auf die experimentellen Untersuchungen am Brustphantom konnte die Methode des TDI an einem ausgewählten Patientenkollektiv eruiert werden. Ziel war es herauszufinden, ob die Methode praxistauglich ist. Insgesamt wurden 120 Patienten im Rahmen einer Spezialsprechstunde aufgrund von Nachsorgen, intensivierten Früherkennungen bei familiären Risiko für Brust- und Ovarialkarzinom, extern gesehene Herdbefunde, Mastodynie als auch unklaren Herdbefunden in einem Zeitraum von etwa 7 Monaten untersucht. Dabei konnten insgesamt 89 Patientinnen mit sonographischen Herdbefunden detektiert werden.

Alle Patientinnen erhielten vor der Untersuchung eine klinische Untersuchung durch Inspektion und Palpation der Mammae, eine Mammographie sowie eine B-Bild-Sonographie. Zur Beurteilung der Mammographiebilder dienten die BI-RADS Kriterien des ACR, welche von einem erfahrenen Radiologen betrachtet wurden [86]. Gegenüber Klinik und Sonographie war der Untersucher der Mammographiebilder verblindet.

Die sonographische Untersuchung zur Detektion eines Herdes wurde mit einem High end Ultraschallgerät (Aplio 80, Toshiba, Otawara, Japan) und einem Lineartransducer

(805 AT, Toshiba, Otawara, Japan) mit einer Frequenz von 9 MHz durchgeführt. Der Untersucher wies eine bereits langjährige Erfahrung im Bereich der Mammasonographie auf und führte dies als zertifizierter Arzt nach den Kriterien der Deutschen Ultraschallgesellschaft in der Medizin (DEGUM, Stufe II) durch. Während der Untersuchung wurde auf eine standardisierte Vorgehensweise der Untersuchung mit korrekter Positionierung der Patientin und auf die richtige Haltung des Schallkopfes geachtet. Wichtig war hierbei die Untersuchung der gesamten Brust sowohl in transversaler als auch in longitudinaler Ebene. Die Evaluation der Dignität in maligne und benigne Befunde erfolgte mit Hilfe der BI-RADS Kategorien für die Mammasonographie (Tab.5).

BI-RADS	Erklärung	therapeutische Konsequenz
0	unvollständig	weitere Abklärung notwendig
I	unauffällig	Keine
II	sicher gutartig	Keine
III	wahrscheinlich gutartig (Karzinomwahrscheinlichkeit 2 %)	kurzfristige Kontrolle in 6 Monaten
IV	unklarer oder suspekter Befund (Karzinomwahrscheinlichkeit \geq 2-95 %)	histologische Sicherung
V	hochsuspekt (Karzinomwahrscheinlichkeit \geq 95 %)	histologische Sicherung
VI	maligne	histologisch gesichert

Tab. 5: BI-RADS Kriterien des ACR zur Einordnung der sonographischen Befunde der Mamma [86].

Im Anschluss daran erfolgte die Untersuchung der zuvor sonographisch eruierten Mammatumore mit der Methode des TDI. Dabei erfolgte keinerlei Druckeinleitung, die Schallkopfposition war konstant über dem Herd. Die optimale überlagernde Darstellung des TDI wurde bereits im Vorversuch am Phantom (s. Punkt 3.6.2) evaluiert.

Anschließend erfolgte im Dual-Mode die farbcodierte Überlagerung des Herdbefundes zur Darstellung des TDI, wobei auf der rechten Bildschirmseite das B-Bild und links das TDI-Bild gleichzeitig präsentiert und abgespeichert wurden. Die anschließende Bildauswertung erfolgte wie bereits am Phantom beschrieben (s. Punkt 3.7.3). Alle Herde wurden histologisch gesichert. Hierbei kam die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie zum Einsatz. Es wurden drei bis fünf repräsentative Stanzzyylinder entnommen und die Nadellage in 2 Ebenen dokumentiert, was eine pathologisch-radiologische Korrelation in allen Fällen ermöglichte. Es erfolgten die üblichen Hämatoxylin- und Eosinanfärbungen sowie immunhistologischen Untersuchungen. Insgesamt wurden 25 Befunde als benigne und 64 als maligne eingestuft, eine genaue Aufschlüsselung der Entitäten folgt im Ergebnissteil auf Seite 64.

3.9 Statistik

Zur Auswertung der Ergebnisse wurde die zweidimensionale Kontingenztafel, welche die absoluten Häufigkeiten oder relativen Häufigkeiten von Kombinationen bestimmter Merkmalsausprägungen enthielten genutzt (Tab.6). Kontingenz hatte dabei die Bedeutung des gemeinsamen Auftretens von zwei Merkmalen. Dies bedeutete, es wurden Häufigkeiten für mehrere miteinander durch „und“ oder „sowie“ (Konjunktion) verknüpfte Merkmale dargestellt. Daraus ließen sich Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert und negativer Wert mit der Histologie als Goldstandard berechnen, die sich wie folgt definierten:

Sensitivität (Richtigpositiv-Rate): Anzahl der richtig positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der in Wirklichkeit positiven Ergebnisse = $A / (A + C)$.

Spezifität (Richtignegativ-Rate): Anzahl der richtig negativ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der in Wirklichkeit negativen Ergebnisse = $D / (D + B)$.

Positiver prädiktiver Wert (PPV): Anzahl der richtig positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiv erkannten Ergebnisse = $A / (A + B)$.

Negativer prädiktiver Wert (NPV): Anzahl der richtig negativ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als negativ erkannten Ergebnisse = $D / (C + D)$.

		Histologie		Total
		benigne	maligne	
Untersuchungsmethode: Sonographie, Elastographie	V.a. benigne	A = richtig positiv	B = falsch positiv	A + B
Untersuchungsmethode: Sonographie, Elastographie	V.a. maligne	C = falsch negativ	D = falsch positiv	C + D
Total		A + C	B + D	A + B + C + D

Tab. 6: Zweidimensionale Kontingenztafel

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde die Signifikanz innerhalb der zweidimensionalen Kontingenztafel über die Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung eines positiven oder negativen Untersuchungsergebnisses der Methoden mit einer positiven oder negativen histologischen Diagnose verbunden. Der sich daraus ergebende p-Wert wurde bestimmt und bei $p < 0,05$ als signifikant eingestuft. Zudem wurde das 95 %-ige Konfidenzintervall berechnet.

Zur Auswertung der Ergebnisse des TDI diente die ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristics). Diese gab einen Überblick über Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests (Abb.13). Der diagnostische Test wies Trennschärfe auf, wenn sich die Kurve signifikant von der Diagonalen unterschied. Je größer also der Abstand der ROC-Kurve von der Diagonalen, desto besser die Trennschärfe des Tests. Eine ROC-Kurve nahe der Diagonalen deutete auf einen Zufallsprozess hin: Werte nahe der Diagonalen bedeuteten eine gleiche Trefferquote und Falschpositivquote, was der zu erwartenden Trefferhäufigkeit eines Zufallsprozesses entsprach. Die ideale ROC-Kurve stieg senkrecht in die linke obere Ecke an (die Trefferquote steigt auf 100%, während die Fehlerquote bei 0% bleibt), erst danach stieg die Falschpositivrate an. Eine ROC-Kurve, die deutlich unterhalb der Diagonalen blieb, deutete darauf hin, dass die Werte falsch interpretiert wurden. Statt das Signal zu erkennen wurde Rauschen erkannt und das Signal ausgefiltert. Ein Maß für die Güte des Tests war die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC: Area under Curve).

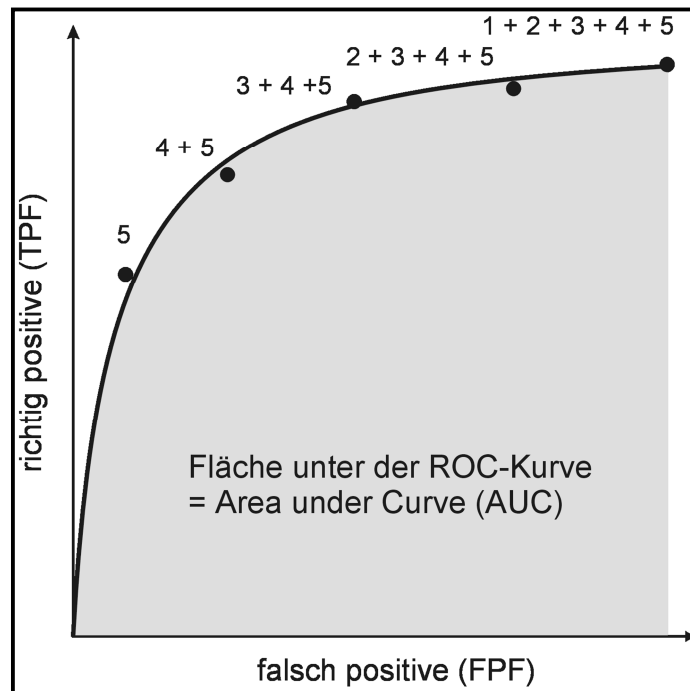


Abb.13: Beispiel einer ROC-Kurve. Für jeden möglichen Parameterwert ermittelt man die resultierenden relativen Häufigkeitsverteilungen in Form von Sensitivität (Richtigpositiv-Rate) und Spezifität (Richtignegativ-Rate). In einem Diagramm trägt man Sensitivität als Ordinate und die Spezifität als Abszisse ein. Der Parameterwert selbst taucht dabei nicht auf, kann aber als Beschriftung der Punkte verwendet werden. Es resultiert typischerweise eine gekrümmte, aufsteigende Kurve.

Zur statistischen Auswertung wurden die Software StatXact, SAS, SPFC und SPSS 12.0 (Chicago, IL, USA) angewandt. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität der B-mode Sonographie und des Strainimaging wurden berechnet.

Der Wilcoxon-Test diente zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, also ob zwei unabhängige Verteilungen A und B (zum Beispiel eine unbeeinflusste und eine beeinflusste) zu derselben Grundgesamtheit gehören. Dieser wurde zur Auswertung des TDI und des Strainfaktor angewandt.

4. Ergebnisse

4.1 Magnetresonanzelastographie (MRE)

Zunächst erfolgte die Erstellung einer herkömmlichen Standardaufnahme in der MRT, T1-gewichtet, hierbei waren die beiden präparierten Einschlüsse gut differenzierbar. Durch die darauffolgende Untersuchung des Phantoms mit der MR-Elastographie ließen sich dessen viskoelastische Eigenschaften beschreiben. Es wurden Messungen mit vier verschiedenen Frequenzen vorgenommen. Die Frequenzen waren insofern bedeutsam, da sie die zugrunde liegende Dispersion der gemessenen Größen über den Frequenzbereich erkennen ließen.

Der Shear Modulus:

Der Shear Modulus ist eine Materialkonstante, die Auskunft über die lineare elastische Verformung eines Bauteils infolge einer Scherkraft oder Schubspannung gibt (Tab.7).

Frequenz (Hz)	Shear Modulus (Pa)
50	14543
100	19671
133	23434
200	33982

Tab. 7: Shear modulus

Die Viskosität:

Die Viskosität ist ein Maß für den inneren Flüssigkeitswiderstand gegen das Fließen und wird definiert durch den Reibungswiderstand, den eine Flüssigkeit einer Deformation durch eine Druck- oder Schubspannung entgegensetzt (Tab.8).

Frequenz (Hz)	Viskosität (Pa)
50	152,12
100	79,69
133	195,65
200	115,16

Tab. 8: Viskosität

Die Wellengeschwindigkeit:

Sie ist definiert als der Quotient des Weges, den ein beliebiger Zustand der Phase in einer gewissen Zeit zurücklegt, und des dazugehörigen Zeitintervalls. Man kann sie auch definieren als das Produkt der Länge einer Phase (Wellenlänge) und dem Kehrwert der Dauer einer Schwingung (Frequenz) (Tab.9).

Frequenz (Hz)	Wellengeschwindigkeit (m/s)
50	4,4226
100	8,6869
133	10,2342
200	10,5481

Tab. 9: Wellengeschwindigkeit

Das Wellenbild bei 100 Hz zeigt die Scherwellenauslenkung (durch die Ebene hindurch) rot und blau kodiert (Abb.14).

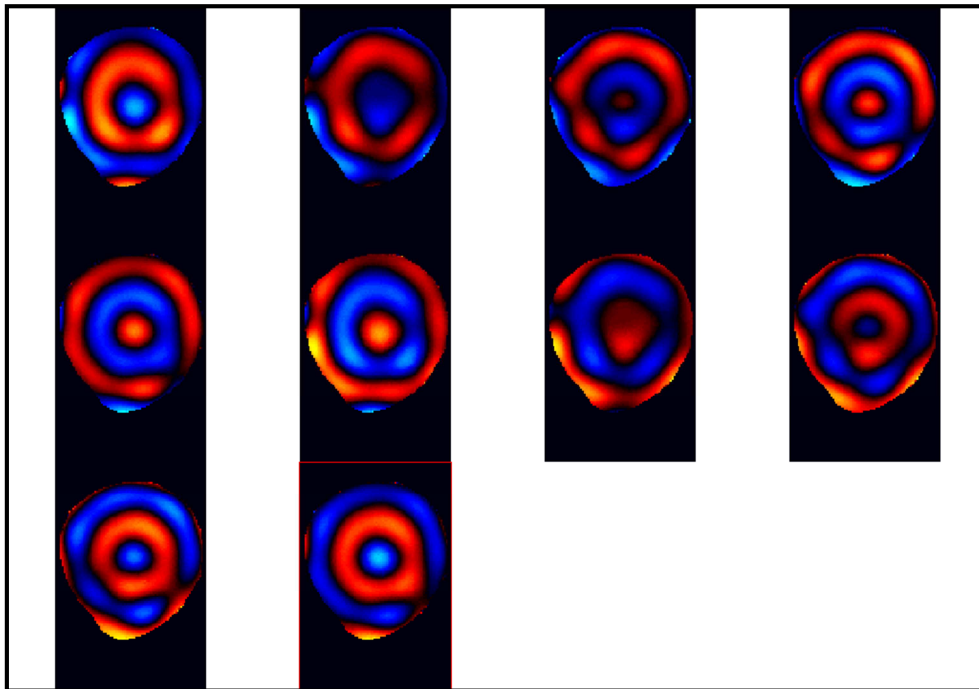


Abb. 14: Beispiel für ein Wellenbild mit 100 Hz

Die inkludierten Einschlüsse konnten dabei nicht sichtbar gemacht werden. In unserem MR-Experiment waren folglich die Elastizitätsunterschiede im untersuchten elastodynamischen Bereich zu gering.

Für eine ortsauflösende Betrachtung der elastischen Eigenschaften mittels MRE war das Phantom somit ungeeignet, die hohe Ortsauflösung der Sonoelastographie wird im Folgenden betrachtet.

4.2 B-Bild Sonographie am Phantom

In der B-Bild Sonographie konnten die beiden Einschlüsse signifikant voneinander differenziert werden. Der harte Einschluss imponierte als echoarme, inhomogene und unscharf begrenzte Struktur (BI-RADS 4-5), wohingegen sich der im Phantom integrierte weiche Einschluss echoreich, homogen und glatt begrenzt darstellen ließ (BI-RADS 2) (Abb.15).

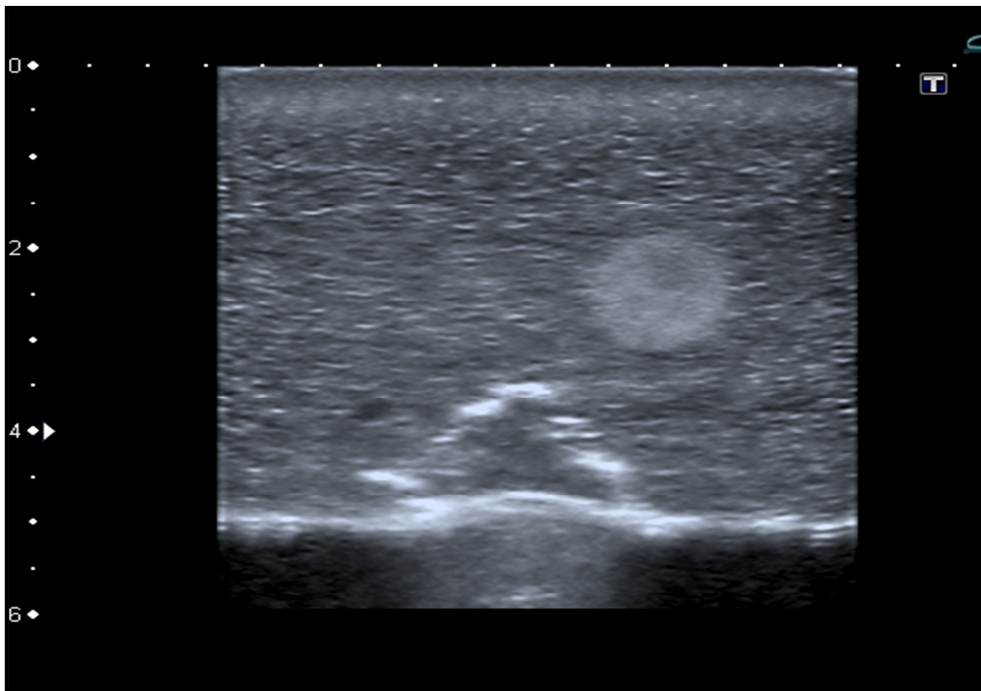


Abb. 15: B-Bild des Phantoms mit den beiden inkludierten Einschlüssen. Der weiche Einschluss oben rechts imponiert homogen, echoreich und gut abgrenzbar und lässt sich einer BI-RADS Kategorie von 2 zuordnen. Der härtere Einschluss in der Mitte unten hingegen weist auf Grund von Inhomogenität und schlechte Abgrenzbarkeit Malignitätskriterien auf und wird einer BI-RADS Kategorie von 4-5 zugeordnet.

Somit konnte der weiche Einschluss in Anlehnung an die BI-RADS Kategorie als sonomorphologisch eindeutig benigne (wie bei BI-RADS II) und der harte Einschluss als maligne (wie bei BI-RADS Kategorie IV-V) verifiziert werden (Tab.10).

BI-RADS Ultraschallgerät 1		BI-RADS Ultraschallgerät 2	
weicher Einschluss	harter Einschluss	weicher Einschluss	harter Einschluss
2	4-5	2	4-5

Tab.10: B-Bild: Einteilung der beiden untersuchten Einschlüsse nach der BI-RADS Klassifikation für beide Ultraschallgeräte.

Beide Einschlüsse ließen sich in der konventionellen B-Bildsonographie darstellen und unterschieden sich nach den vorherrschenden Standards bezüglich der hinweisenden Dignität voneinander. Das Phantom war somit für sonographische Untersuchungen mittels B-Bild geeignet.

4.3 Real-time Sonoelastographie (RTE) am Phantom

4.3.1 Standardisierte Druckeinleitung

Damit das Phantom mit den Einschlüssen mittels der RTE untersucht werden konnte, musste zunächst zur Druckeinleitung ein entsprechender standardisierter Wert ermittelt werden. Es wurden dazu für zwei Ultraschallgeräte mit unterschiedlichen Ultraschallköpfen jeweils Werte von 9-12 Nm/cm² erreicht. Im Einzelnen ergaben sich für den Schallkopf des Ultraschallgerätes 1 (Hitachi EUB-8500) ein Durchschnittswert von 11.1 ± 1,5 Nm/cm² und für den Schallkopf des Ultraschallgerätes 2 (Toshiba Aplio 80) ein Wert von 11,2 ± 1,9 Nm/cm² (Abb.16).

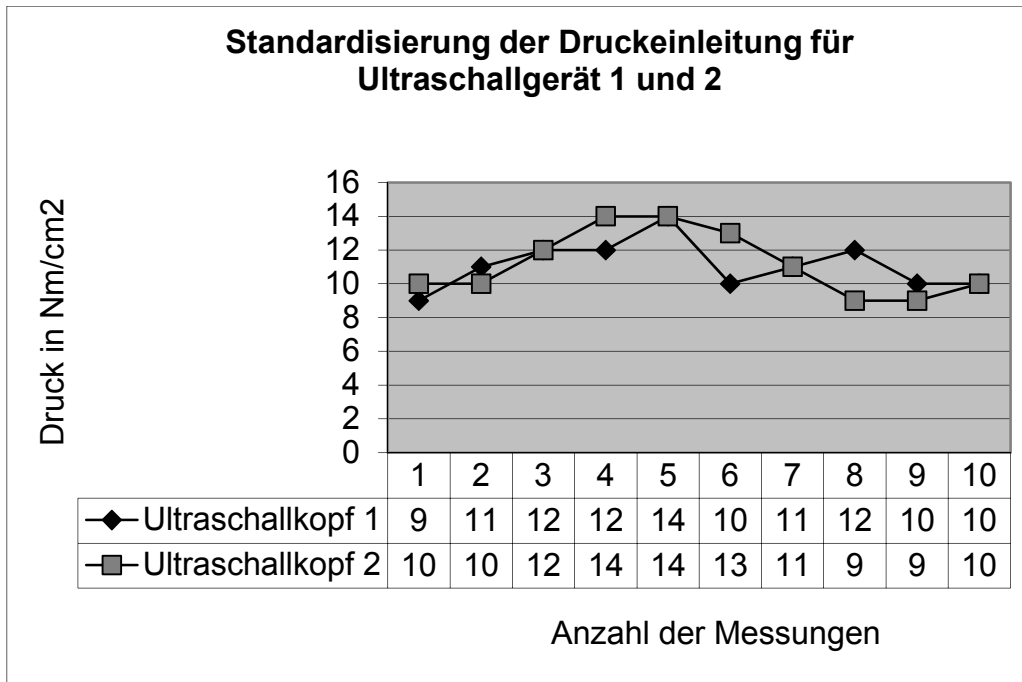


Abb.16: Graphische Darstellung zur standardisierten Druckeinleitung

Für beide Ultraschallkopftypen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) bei der Anwendung durch denselben Untersucher. Der geringe Flächenunterschied der Sonden wurde vernachlässigt.

Für die Untersuchungen des Phantoms mittels der RTE und des TSI wurde somit ein durchschnittlicher Druck von 11 Nm/cm^2 aufgebracht.

4.3.2 Bildauswertung real-time Elastographie

Gegenüberstellung der konventionellen B-Bild Sonographie mit der RTE (Abb.17).

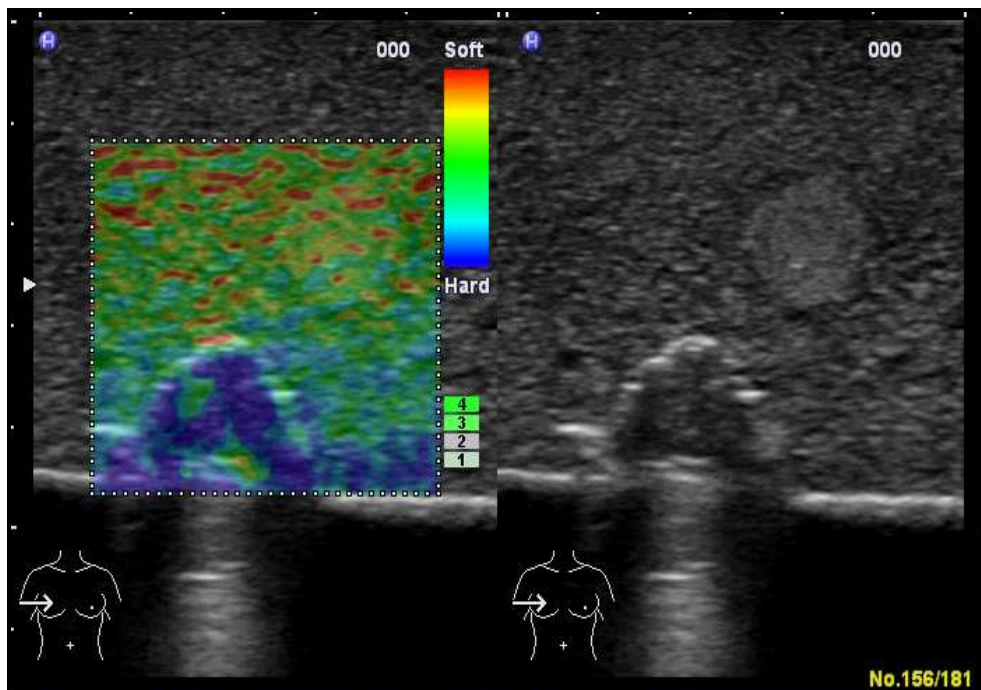


Abb.17: Gegenüberstellung der RTE (linke Bildhälfte) und der konventionellen B-Bild Sonographie (rechte Bildhälfte). Während der weiche Einschluss im Elastogramm vom umliegenden Gewebe nicht zu differenzieren ist, zeichnet sich der harte Einschluss deutlich vom umliegenden Gewebe ab.

Gegenüberstellend zur vorher ausgewerteten B-Bild Sonographie erfolgte nun die Bildbewertung für die RTE mit dem Ueno-Score. Für beide Ultraschallgeräte konnte der weiche Einschluss in die Kategorie 1 (gelb-grün mit vereinzelten roten Farbpixeln) eingeordnet werden. Über dem gesamten Herd war eine Dehnung messbar. Beim harten Einschluss überwiegen die blauen Farbpixel als Zeichen einer fehlenden Dehnung über dem gesamten Herdbefund und in der Umgebung, was einem Ueno-Score laut Definition von 4 entsprach (Tab.11).

UENO-Score Ultraschallgerät 1		UENO-Score Ultraschallgerät 2	
weicher Einschuß	harter Einschluss	weicher Einschuß	harter Einschluss
1	4	1	4

Tab.11: Sonoelastographie: Einteilung der Einschlüsse nach dem UENO-Score für beide Ultraschallgeräte.

Somit zeigte sich für beide Ultraschallgeräte mit integrierter Elastographiefunktion ein signifikanter Unterschied zwischen den simultativ benignen und malignen Einschlüssen. Beide Ultraschallgeräte waren dabei gleichwertig in ihrer Funktion.

Sowohl im konventionellen B-Bild als auch in der Sonoelastographie konnten die Herde differenziert werden. Beide Methoden waren in diesem Experiment standardisiert durchführbar.

4.3.3 Strain Faktor

Für beide Ultraschallgeräte wurden jeweils 10 Bilder mit 10 Messungen angefertigt. Die Messungen erfolgten mit dem zuvor ermittelten Druck von $11,0 \text{ Nm/cm}^2$. Daraus erfolgte die Berechnung der einzelnen Strain Ratios (SR) für alle einzelnen Messung sowie die Berechnung des Mittelwertes, des Strain Faktors (SF) (Abb.18).

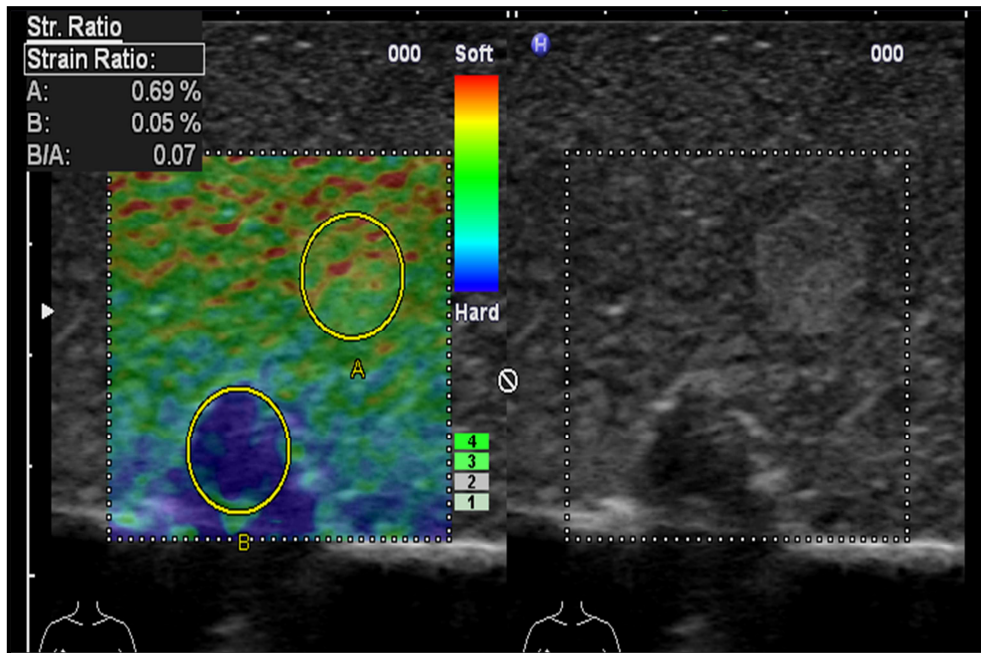


Abb.18: Elastogramm des Phantoms. Einzeichnen der ROI A (Kreis A) und ROI B (Kreis B) über den jeweiligen Herden (linkes Bild). Auf der rechten Bildhälfte korrespondierendes konventionelles B-Bild.

Beispielrechnung für Abb. 18:

$$SR = ROI B / ROI A$$

$$SR = 0,05 / 0,69 (100)$$

$$SR = 7,25$$

Im Anschluss daran erfolgte die Ermittlung des SF. Der Untersucher führte 10 Messungen mit dem zuvor ermittelten Druck von $11,0 \text{ Nm/cm}^2$ durch.

Es wurden für das Ultraschallgerät 1 Werte für die Strain Ratios von 6,1 – 13,0 erreicht, für das Ultraschallgerät 2 Werte für die Strain Ratios von 5,9 - 9,1. Somit ergab sich ein SF für das Ultraschallgerät 1 von $7,5 \pm 2,3$. Bei dem Ultraschallgerät 2 wurde ein SF von $7,4 \pm 1,1$ erreicht (Tab.12).

Messung	Ultraschallgerät 1 Hitachi EUB 8500	Ultraschallgerät 2 Toshiba Aplio 80
1	13,0	7,95
2	9,3	6,8
3	6,5	7,07
4	8,6	8,25
5	5,25	6,1
6	6,5	5,9
7	6,6	6,2
8	6,1	8,25
9	6,6	8,1
10	6,6	9,1
Median	7,51	7,37
StABW	2,26	1,1

Tab. 12: Tabellarische Darstellung der SR im Vergleich zwischen Ultraschallgerät 1 und Ultraschallgerät 2.

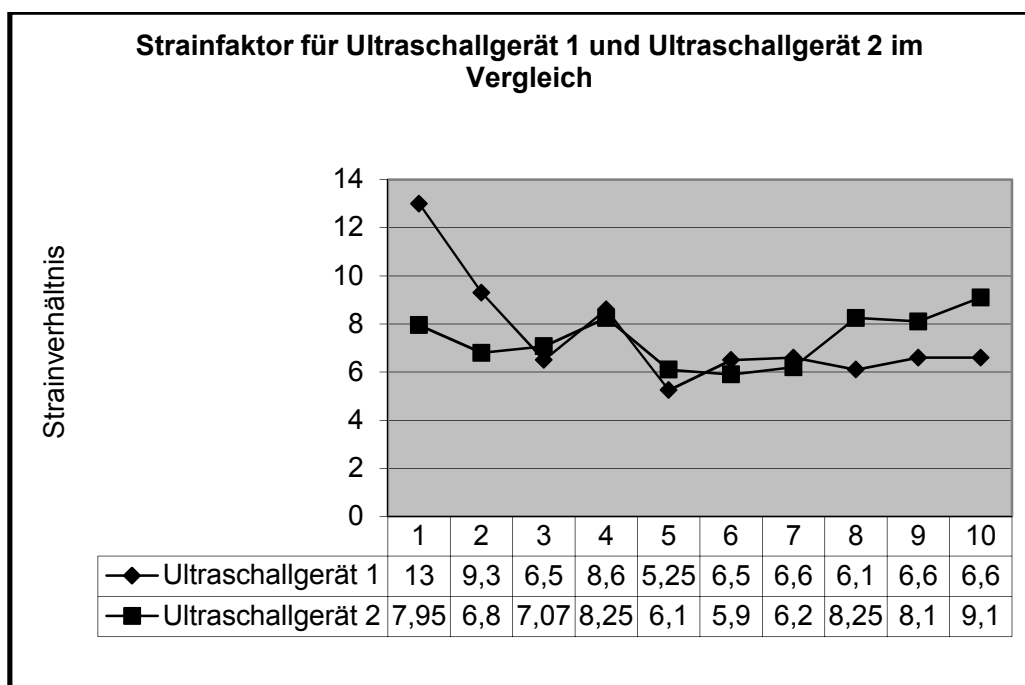


Abb. 19: Graphische Darstellung der SR im Vergleich zwischen Ultraschallgerät 1 und Ultraschallgerät 2.

In der graphischen Darstellung erfolgte die Gegenüberstellung der Einzelmessungen beider Ultraschallgeräte (Abb.19). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Ultraschallgeräten bei wiederholter Messung. Der harte Einschluss stellte sich etwa siebenmal härter dar als der weiche Einschluss. Die Durchführung der Messung wurde vom Untersucher als einfach und reproduzierbar beschrieben.

4.4 Tissue Strain Imaging am Phantom

Zur Ermittlung der Gewebeelastizität erfolgte nun die off-line Analyse der in real-time gesammelten Daten. Dazu wurde zunächst das sogenannte Dehnungsfeld ermittelt, welches aus den Ultraschallechos vor und nach einwirkender Kompression abgeleitet wurde. Dazu wurden die Ergebnisse des zuvor durchgeführten Experiments genutzt. Danach wurde ein dreidimensionales Bild rekonstruiert, wobei die Deformation mathematisch als ein Resultat der Kompression ausgewertet wurde. Die Ergebnisse der elastographischen Messung wurden farbkodiert dem B-Bild direkt überlagert. Ebenso wie bei der RTE färbten sich Bereiche mit einer geringen Elastizität, also härteres Gewebe blau an (z.B. Tumore). Im Vergleich dazu deutete eine gelb-rote Färbung auf weicherer Gewebe hin (z.B. Fettgewebe). Gewebe, wie beispielsweise der Drüsenkörper, die eine mittlere Elastizität aufweisen, stellten sich im Elastogramm grüntürkis-blau dar. Die einzelnen Farbbereiche wurden nach dem Ueno-Score definiert [61]. Dieser ordnete Herdbefunden einen Wert von 1 bis 5 zu, wobei 1 auf eine hohe Elastizität und 5 auf eine geringe Elastizität hinwies.

Der weiche Einschluss konnte im B-Bild als homogene, glatt begrenzt und echoreiche Struktur abgegrenzt werden. Im TDI konnte der simultativ benigne Befund nicht abgegrenzt werden und zeigte ein Farbspektrum von gelb-grün mit vereinzelt roten Farbpixeln (Elastographie Score 1) (Abb.20).

Der harte Einschluss imponierte im B-Bild als inhomogene, unscharf begrenzte und echoarme Struktur. Im TSI überwog ein Farbspektrum im blauen Bereich mit vereinzelt grünen Farbpixeln (Abb.20), was einem potentiell malignen Befund entsprach (Elastographie Score 5).

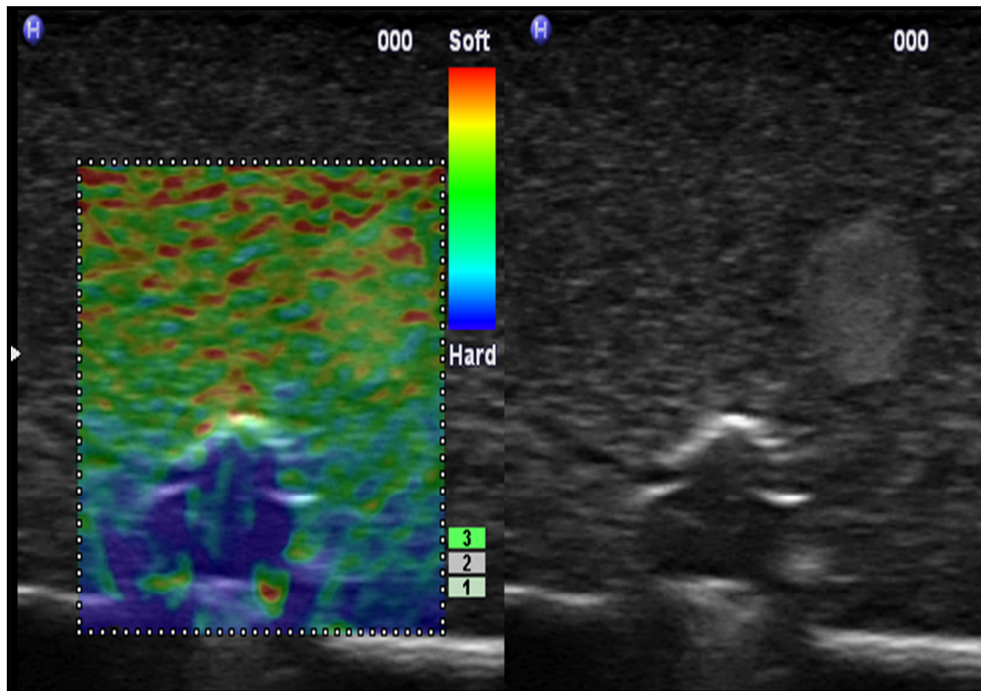


Abb. 20: Links: Elastogramm des Phantoms. Der weiche Herd imponiert durch grün gelbe Farbpixel mit einem geringen Anteil roter Farbpixel, was einem Elastographie Score von 1 entspricht. Der harte Einschluss fällt durch starke Blaufärbung auf (Elastographie-Score 5). Rechts zugehöriges B-Bild.

4.5 Tissue Doppler Imaging am Phantom

Zur Untersuchung des Phantoms mit dem Tissue Doppler Imaging wurde das high-end Ultraschallgerät der Firma Toshiba verwendet (Toshiba Aplio 80).

Mittels der B-Bild Sonographie waren beide Einschlüsse deutlich sichtbar und nach vorherrschenden Standards klassifizierbar. Gegenüberstellend erfolgte die Darstellung des TDI's. Für den weichen Einschluss zeigte sich keine Abgrenzung vom umliegenden Gewebe. Der harte und damit simultativ maligne Einschluss imponierte durch das Fehlen von Farbpixeln (Abb.21). Dies war auf eine fehlende Geschwindigkeitsauslenkung des harten Areals zurückzuführen.

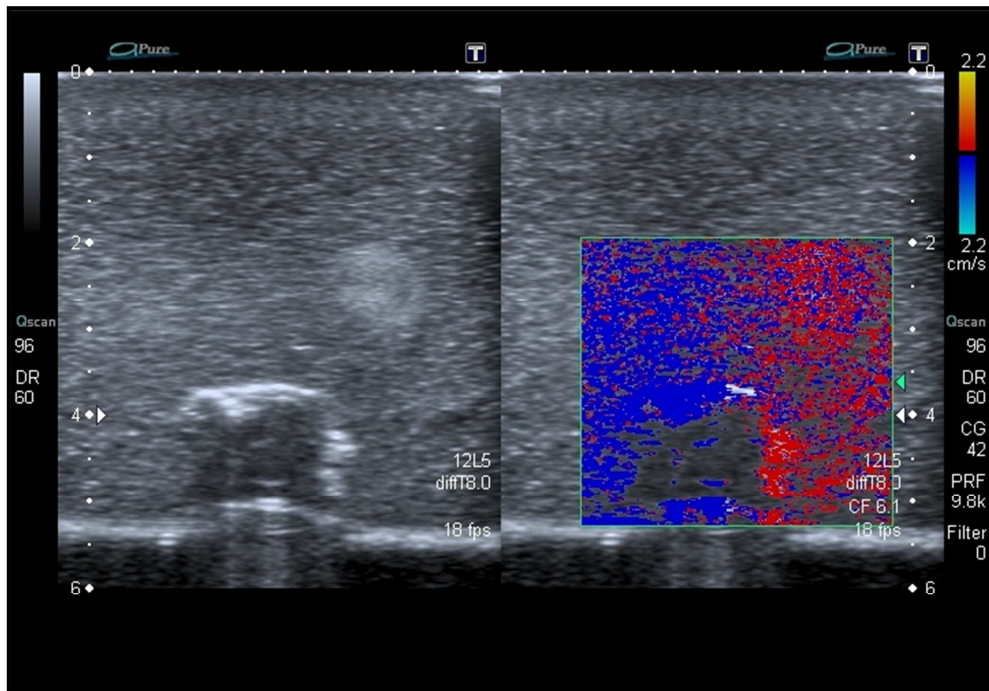


Abb.21: Linke Seite: Darstellung des B-Bildes beider Einschlüsse. Der weiche Herd imponiert homogen mit glatter Begrenzung, während sich der harte Einschluss inhomogen und unscharf begrenzt darstellt. Rechte Seite: Darstellung des TDI. Der weiche Einschluss rechts oben im Bild führt zu keiner signifikanten Farbveränderung gegenüber dem umliegenden Gewebe. Der harte Einschluß unten links grenzt sich durch das Fehlen von Farbpixeln deutlich ab.

Es erfolgte die Einzeichnung der einzelnen Flächen zur Berechnung des Flächenquotienten sowohl im B-Bild als auch im TDI mittels Trackball (Abb.22).

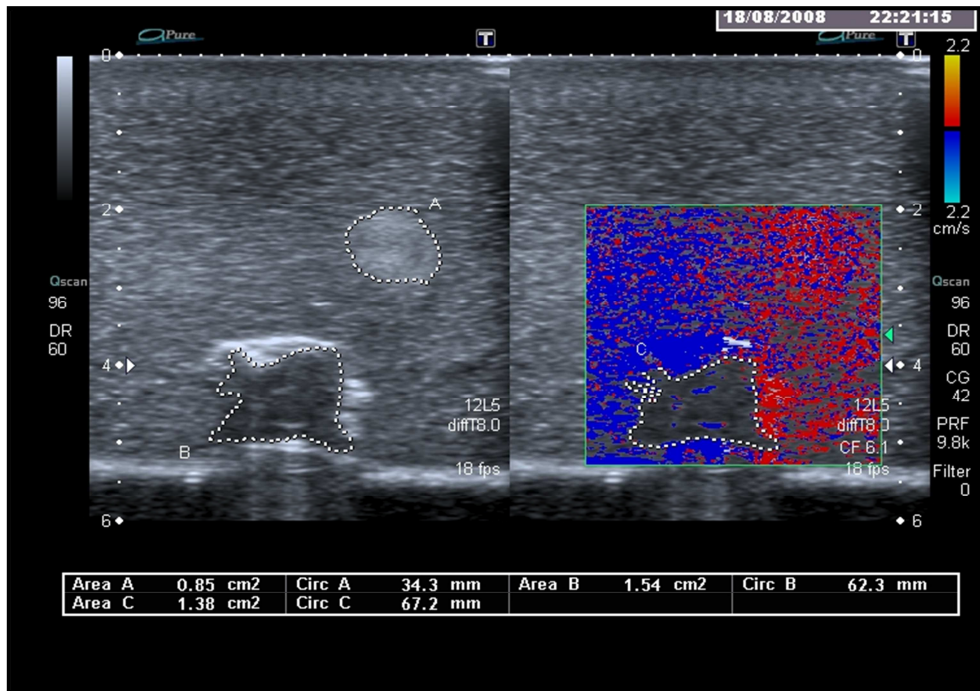


Abb. 22: Durch das Einzeichnen der maximalen Flächen ergeben sich daraus die zur Berechnung benötigten Parameter. Es stellen sich vier verschiedene Flächen A, B, C und D dar. Die Fläche D, welche für den gutartigen Einschluss auf der rechten Seite steht, wird nahezu vollständig mit Farbpixeln ausgefüllt. Es ergibt sich eine minimale Fläche von etwa 0,1.

Damit ließ sich der Flächenquotient AQ unter Nutzung der folgenden Formel berechnen:

$AQ = \text{Fläche B-Bild} / \text{Fläche TDI.}$
--

Beispielrechnung für den malignen Einschuß:

$$AQ = \text{B-Bild} / \text{TDI-Bild}$$

$$AQ = \text{Fläche B} / \text{Fläche C}$$

$$AQ = 1,54 \text{ cm}^2 / 1,38 \text{ cm}^2$$

$$AQ = 1,12$$

Beispielrechnung für den benignen Einschluss:

$$AQ = \text{B-Bild} / \text{TDI-Bild}$$

$$AQ = \text{Fläche A} / \text{Fläche D}$$

$$AQ = 0,85 \text{ cm}^2 / 0,1 \text{ cm}^2$$

$$AQ = 8,5$$

Somit ergab sich für den simultativ malignen Einschluss ein weitaus niedrigerer Flächenquotient als für den benignen Einschluss.

Zur Verbesserung der Objektivierbarkeit wurde die Berechnung an 10 verschiedenen Bildern durch einen Untersucher vorgenommen und jeweils deren Flächenquotient berechnet (Abb.23).

Zunächst erfolgten die Berechnungen für den simultativ malignen Einschluss. Für das B-Bild ergab sich eine durchschnittliche Fläche von $1,5 \pm 0,2 \text{ cm}^2$. Im Vergleich dazu bildete sich für das TDI-Bild eine Fläche von $1,2 \pm 0,1 \text{ cm}^2$ (Tab.13).

Es berechnete sich ein durchschnittlicher Flächenquotient B-Bild versus TDI (Fläche B/Fläche C) von $1,2 \pm 0,3$ (Tab.13).

	B-Bild Fläche B in cm ²	TDI Fläche C in cm ²	AQ
	2,1	1,05	2,0
	1,54	1,38	1,12
	1,66	1,44	1,15
	1,80	1,45	1,24
	1,61	1,44	1,12
	1,53	1,15	1,33
	1,55	1,29	1,20
	1,54	1,24	1,24
	1,44	1,17	1,23
	1,49	1,23	1,21
StABW	0,19	0,14	0,26
Mittelwert	1,5	1,18	1,22

Tab. 13: Fläche B-Bild versus Fläche TDI-Bild für den härteren Einschluss mit Berechnung des Flächenquotienten.

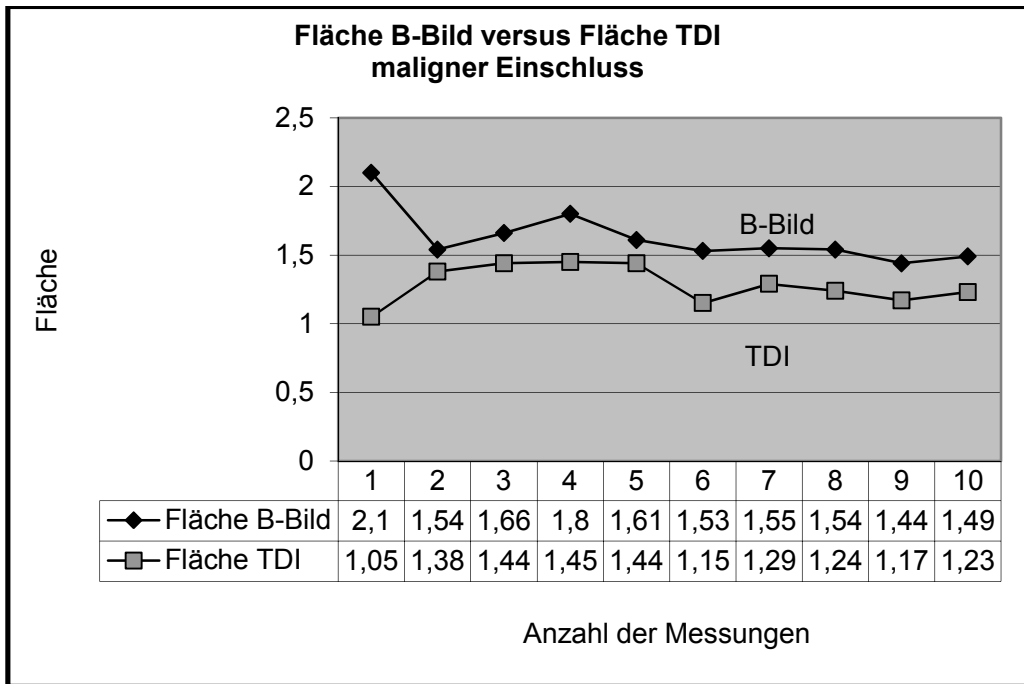


Abb. 23: Graphische Darstellung der Fläche des harten, simulativ malignen Einschluss im B-Bild versus dem TDI. Die durchschnittliche Fläche im B-Bild ($1,5 \text{ cm}^2$) zeigt keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zum TDI ($1,18 \text{ cm}^2$).

Für den simulativ benignen Einschluss ergab sich im B-Bild eine durchschnittliche Fläche von $0,76 \text{ cm}^2 \pm 0,08 \text{ cm}^2$, im TDI-Bild war die Fläche nur vereinzelt mit schwarzen Pixeln durchsetzt, so dass sich ein Wert von $0,1 \text{ cm}^2$ bildete und zur Berechnung genutzt wurde. Es ergab sich ein Flächenquotient B-Bild versus TDI für den benignen Einschluss bei zehn Messungen von $7,6 \pm 0,8$ (Tab. 14).

benigner Einschluß	B-Bild Fläche A in cm ²	TDI-Bild Fläche D in cm ²	AQ
	0,93	0,1	9,3
	0,85	0,1	8,5
	0,97	0,1	9,7
	0,72	0,1	7,2
	0,89	0,1	8,9
	0,81	0,1	8,1
	0,73	0,1	7,3
	0,85	0,1	8,5
	0,81	0,1	8,1
	0,75	0,1	7,5
StABW	0,08	0	0,84
Mittelwert	0,76	0,1	7,63

Tab. 14: Fläche B-Bild versus Fläche TDI-Bild für den weichen Einschluß mit Berechnung des Flächenquotienten.

Hierbei zeigte sich für beide Untersuchungsmodalitäten am Beispiel eines weichen, simultativ benignen Befundes ein signifikanter Unterschied (Abb.24).

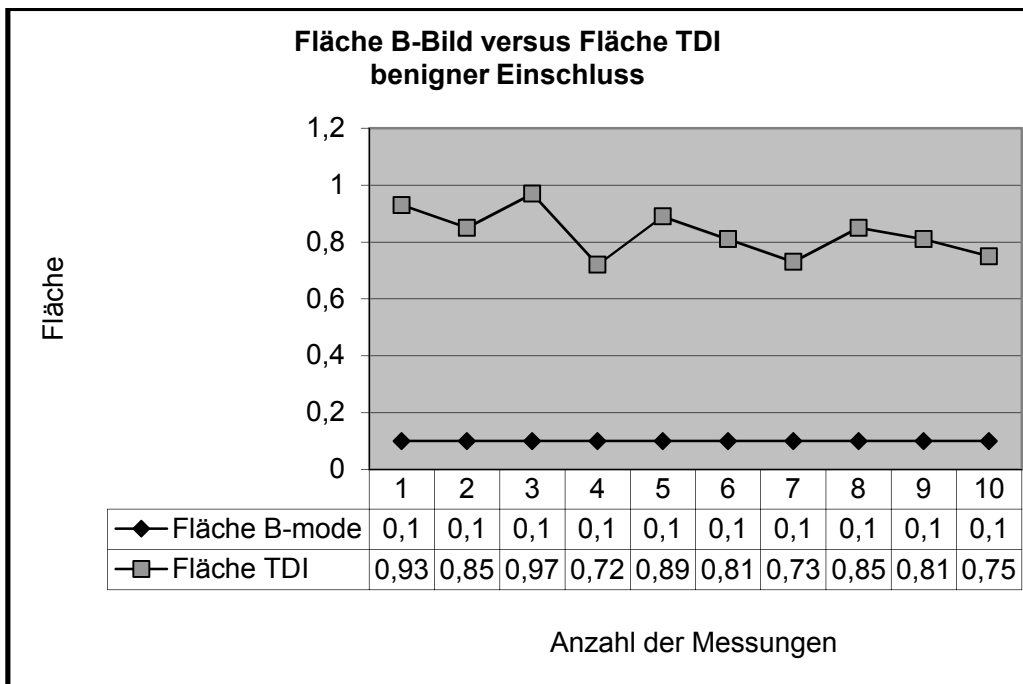


Abb. 24: Graphische Darstellung des Flächenunterschiedes des weichen Einschlusses nach 10 Messversuchen mit der herkömmlichen B-mode und gegenüberstellend mit dem TDI. Für den weichen Einschluss im TDI ergab sich eine minimale Fläche $0,1 \text{ cm}^2$. Im B-Bild ergab sich eine durchschnittliche Fläche von $0,76 \text{ cm}^2$. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der beiden Untersuchungsmodalitäten.

4.6 Klinische Anwendung des Tissue Doppler Imaging

Zuletzt erfolgte die Anwendung der theoretischen Grundlagen des Tissue Doppler Imaging an einem konsekutiven Patientenkollektiv. Insgesamt wurden 89 Patientinnen mit sonographisch detektierbaren Herdbefunden in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit malignen Herden betrug $58,8 \pm 12,6$ Jahre, während das der Patientinnen mit benignen Befunden mit $38,9 \pm 13$ Jahren deutlich geringer war ($p < 0,05$). Die durchschnittliche Tumorgroße betrug für die malignen Herde $15,5 \pm 8,1$ mm und für die benignen Herde $17,7 \pm 7,8$. Der Größenunterschied war nicht signifikant ($p > 0,05$).

In der B-Bildsonographie wurden vor der Stanzbiopsie 25 Herdbefunde als benigne und 64 Herdbefunde als maligne eingestuft.

Nach der histologischen Sicherung durch das Institut für Pathologie der Charité Berlin wurden 41 Befunde als benigne und 48 Befunde als maligne eingestuft.

Es wurden von den 41 benignen Befunden sonographisch 21 als benigne eingestuft (BI-RADS II + III). 20 Befunde wurden vor der histologischen Sicherung sonographisch als malignitätsverdächtig (BI-RADS IV + V) eingestuft (Abb.25).

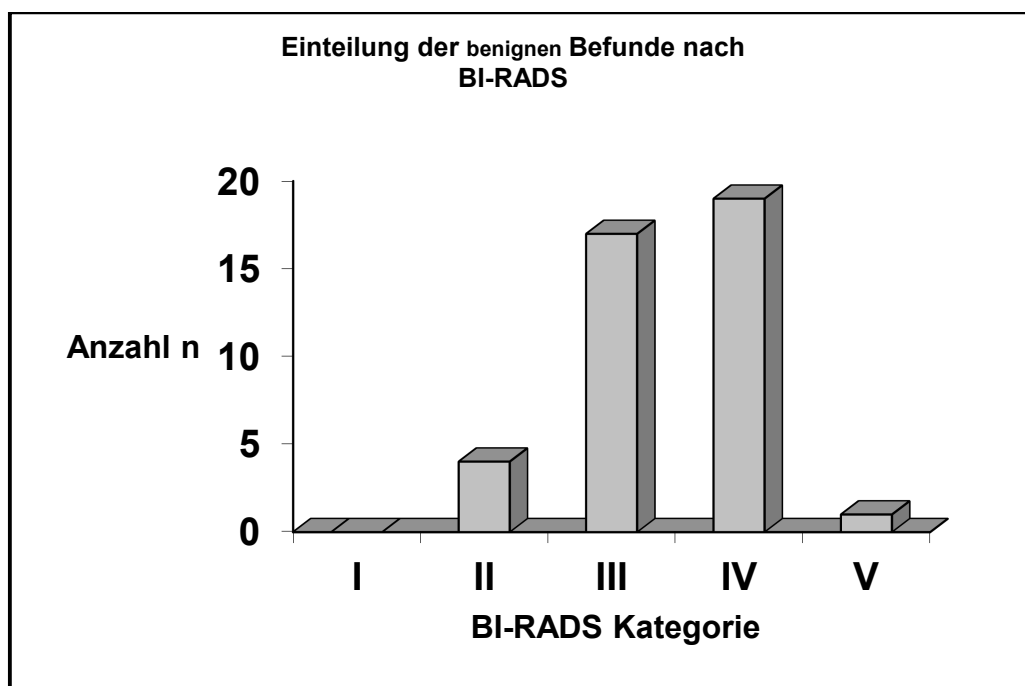


Abb.25: Einteilung der histologisch gesicherten benignen Befunde nach vorheriger Klassifikation der B-Bilder nach der BI-RADS Klassifikation.

Von den histologisch gesicherten malignen Befunden wurden in der B-Bild Sonographie vier Herde in die Kategorie III, 23 Herde in die Kategorie IV und 21 Herde in die Kategorie V nach BI-RADS eingeordnet (Abb. 26).

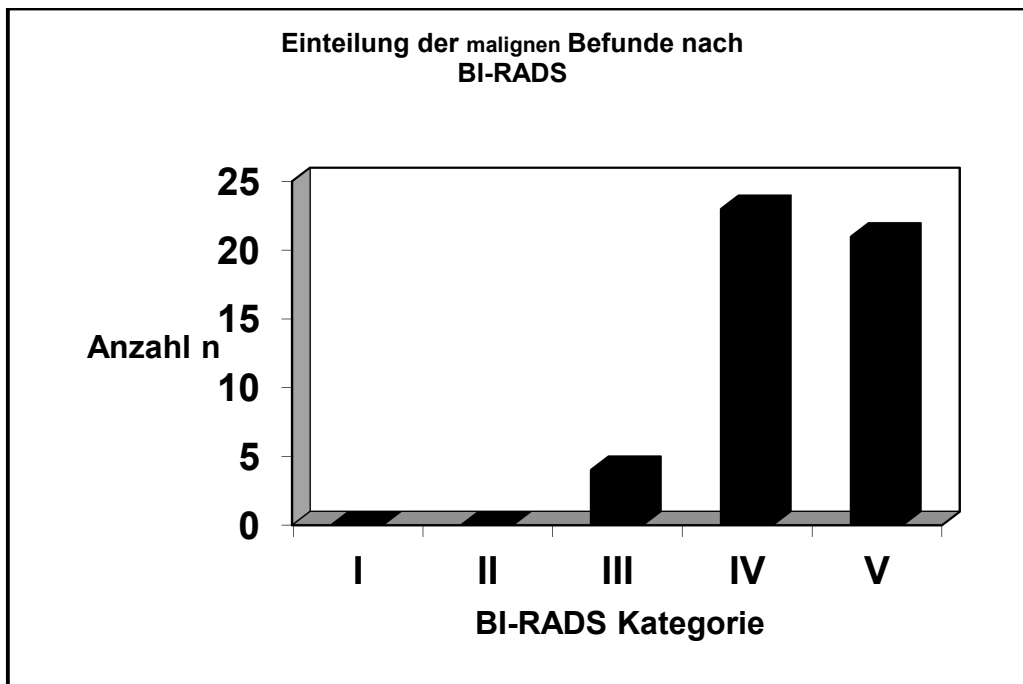


Abb.26: Einteilung der histologisch gesicherten malignen Befunden nach vorheriger Klassifikation der B-Bilder nach der BI-RADS Klassifikation.

Es konnten 21 von den 25 in der nach den BI-RADS Kriterien eingestuft benigen Befunden histologisch als benigne verifiziert werden. 20 Herdbefunde zeigten in der B-Bild Sonographie Malignitätskriterien, konnten aber in der Histologie als benigne bewertet werden. 44 Herdbefunde, welche in der B-Bild Sonographie Malignitätskriterien aufwiesen, konnten histologisch als maligne bewertet werden. 4 Herdbefunde wurden sonographisch für benigne bewertet, histologisch ergaben sich hierfür maligne Befunde (Tab 15). Der positive prädiktive Wert (PPV) berechnete sich somit zu 69 % ($d/(c+d) = 44/64$). In analoger Weise wurde der negative prädiktive Wert (NPV) mit 84 % berechnet ($a/(a+b) = 21/25$).

Damit lag die Sensitivität der B-Bildsonographie bei 92 %, für die Spezifität ergab sich ein Wert von 51 %.

BI-RAD-Kategorie	Dignität nach histologischer Sicherung		
	benigne	maligne	Gesamt
benigne	21 a	4 b	25 a+b
maligne	20 c	44 d	64 c+d
Gesamt	41 a+c	48 b+d	89 a+b+c+d

Tab. 15: Gegenüberstellung der Dignitätseinteilung mittels B-Bild-Sonographie (Einteilung nach BI-RADS) und nach erfolgter histologischer Sicherung durch Stanzbiopsie.

Folgend die histologischen Diagnosen der Herdebefunde (Tab.16). Unter den malignen Befunden trat das invasiv-duktales Karzinom mit einem Anteil von 77,1 % am häufigsten auf, wohingegen unter den benignen Befunden ein hoher Anteil an Fibroadenomen (48,8 %) zu finden war.

maligne Befunde n = 48	Anzahl	benigne Befunde n = 41	Anzahl
invasiv-duktales Karzinom	37	Fibroadenom	20
invasiv-lobuläres Karzinom	8	Mastopathie	9
duktales Carzinoma in situ	2	Papillom	3
medulläres Karzinom	1	Fibrose	3
		Komplizierte Zyste	2
		Hamartom	1
		chronische Entzündung	1
		Usual Ductal Hyperplasia (UDH)	1
		Phylloides tumor	1

Tab. 16: Aufschlüsselung der histologische Befunde der 89 rekrutierten Patientinnen.

Neben der B-Bild Darstellung der Herdbefunde wurden diese farbkodiert mittels Tissue Doppler Imaging nach standardisiertem Vorversuch untersucht und der Flächenquotient (AQ = Fläche B-Bild/ Fläche TDI) berechnet (Tab.17).

	B-Bild (Fläche in cm ²)		TDI (Fläche in cm ²)		AQ	
	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne	Benigne
Mittelwert	1,41	1,52	1,36	0,68	1,25	5,67
StABW	1,06	1,01	1,21	0,65	0,78	8,45

Tab. 17: Gegenüberstellung der durchschnittlichen Flächengrößen im TDI und B-Bild für maligne und benigne Befunde sowie der daraus resultierende Flächenquotient.

Bezüglich der Größe der Tumorfläche waren die malignen und benignen Befunde im B-Bild vergleichbar (Fläche maligne Befunde $1,4 \pm 1,1$ versus Fläche benigne Befund $1,5 \pm 1,0$). Nach Bildbewertung im TDI ergab sich bei den malignen Befunden eine deutlich größere Aussparung der Fläche mit Farbpixeln als bei den benignen Herdbefunden (Fläche maligner Befunde $1,4 \pm 1,2$ versus Fläche benignen Befunde $0,7 \pm 0,7$). Dies spiegelte sich auch in der Berechnung des Flächenquotienten AQ wieder. Somit ergab sich ein signifikant geringerer Flächenquotient im Durchschnitt für den malignen Befund ($1,3 \pm 0,8$) im Vergleich zum benignen Befund ($5,7 \pm 8,5$) (Tab.17).

Diese Ergebnisse korrelierten mit denen im Vorversuch am Phantom evaluierten Werten.

Zur weiteren Auswertung der Ergebnisse diente die ROC-Kurve (Abb.27). Hierbei wurden die Werte der Spezifität entlang der Abszisse, die der Sensitivität entlang der Ordinate aufgetragen.

Nach der AUC-Analyse (Area under the curve) ergab sich ein cut-off Wert von 1,19, woraus sich eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 70 % für das TDI ableiten ließ.

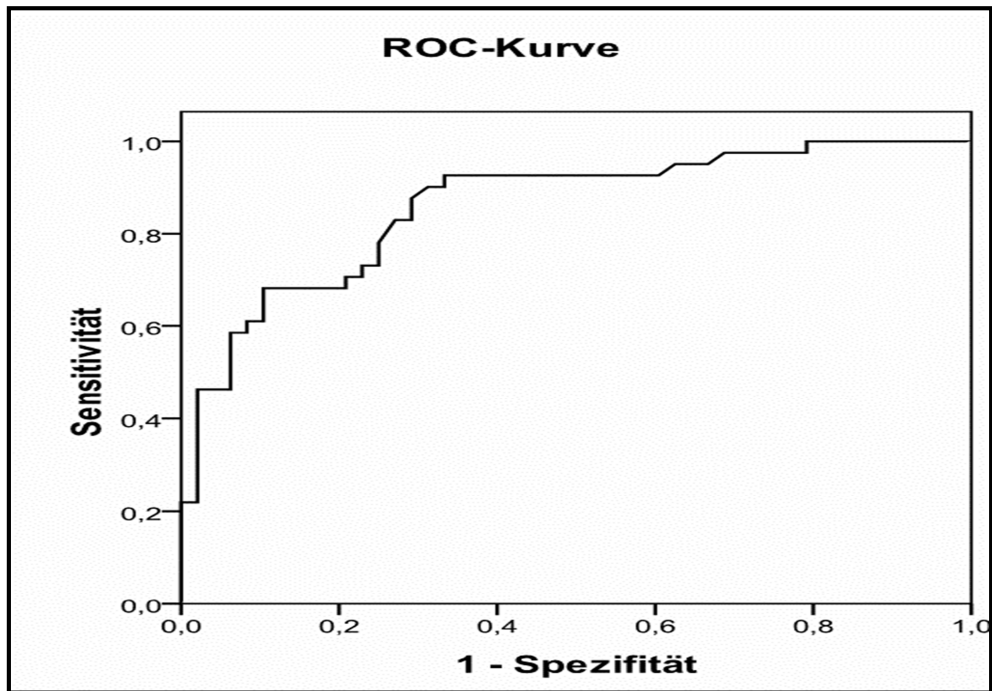


Abb. 27: Bei einem cut-off Wert von 1,19 wurde eine Sensitivität von 91 % erreicht und eine Spezifität von 70 %. Die AUC konnte mit 0,862, $p < 0,001$ angegeben werden.

Der Flächenquotient AQ war zwischen den benignen und malignen Befunden signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$). Ein niedriger Flächenquotient ($< 1,19$) war Merkmal der Malignome (Abb.28).

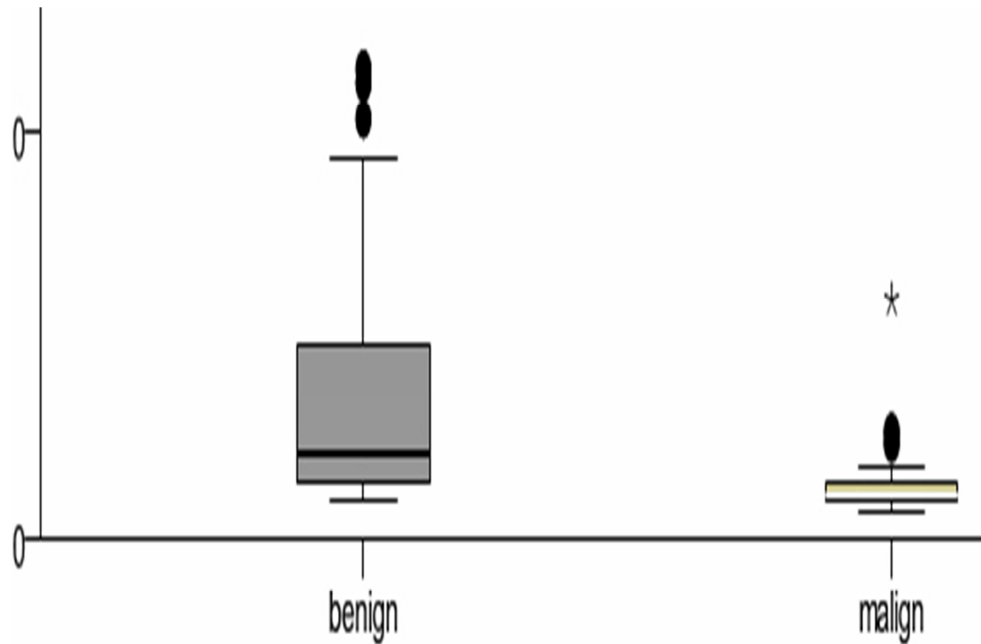


Abb.28: Signifikante Differenzierung von malignen und benignen Befunden mittels Boxplotdarstellung bei Einsatz des Flächenquotienten (AQ).

Zysten mit nicht komprimierbaren flüssigen Inhalt stellten sich komplett ausgespart dar (Abb. 32). Daraus konnte ein Flächenquotient von größer als 1,19 ermittelt werden (Abb.31). Lag eine diffuse Karzinominfiltration vor, wie zum Beispiel bei invasiv lobulären Karzinomen, konnte mittels TDI diese Infiltration sichtbar gemacht werden (Abb.29). Dies ermöglichte auch die bildgesteuerte Punktion dieser Herde zur histologischen Sicherung. Ebenso ließ sich bei invasiv duktalem Karzinomen mittels TDI durch Fehlen von Farbpixeln und einem sich daraus ergebenden Flächenquotienten von kleiner als 1,19 eine vor histologischer Sicherung hohe Wahrscheinlichkeit auf Malignität eruieren.

Einer der beiden DCIS-Fälle ließ sich mit dieser Methode erfassen.

Im Folgenden werden einige Bilder von malignen und benignen Herdbefunden aus dem Patientenkollektiv als Beispiel dargestellt (Abb.29-32).

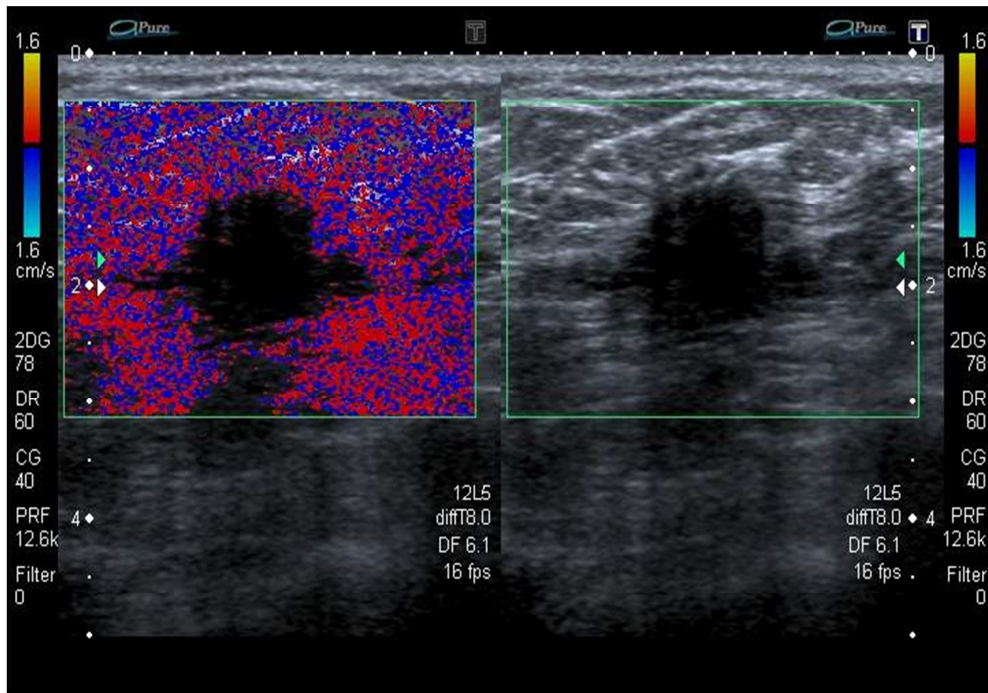


Abb.29: Invasiv-duktales Mammakarzinom: Es zeigt sich eine komplette Aussparung der Fläche im TDI (AQ < 1) (linke Seite). Der Befund korreliert mit dem unscharf berandeten Herdbefund auf der rechten Seite (B-Bild).

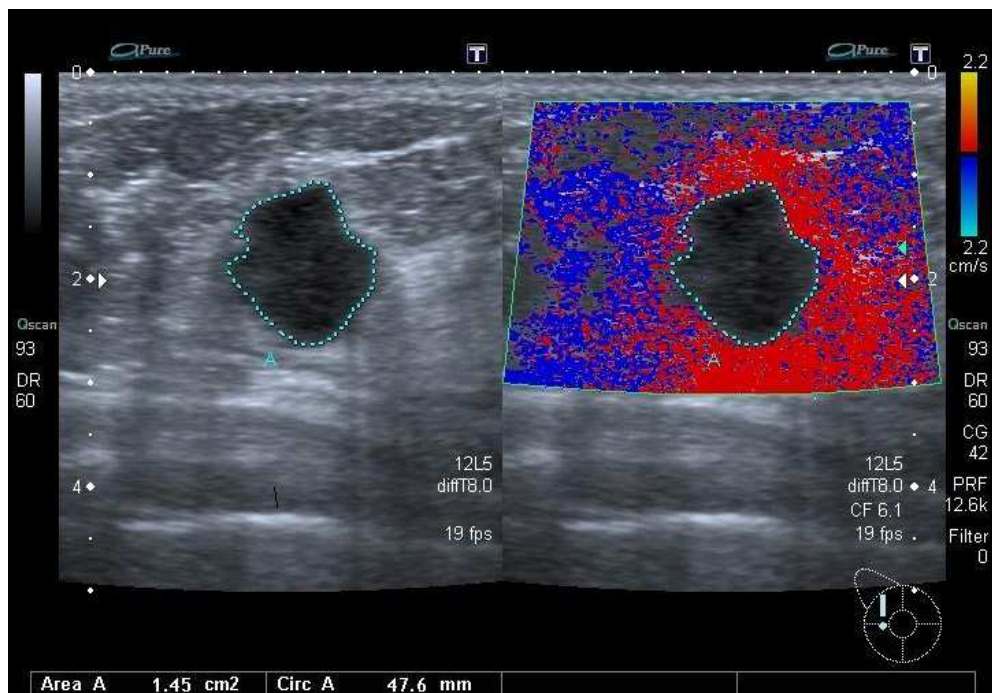


Abb.30: Medulläres Karzinom: Vergleich von TDI-Bild (rechts) und B-Bild-Sonographie (links) mit Einzeichnung der deutlich aus-gesparten Fläche im TDI (AQ = 1,7).

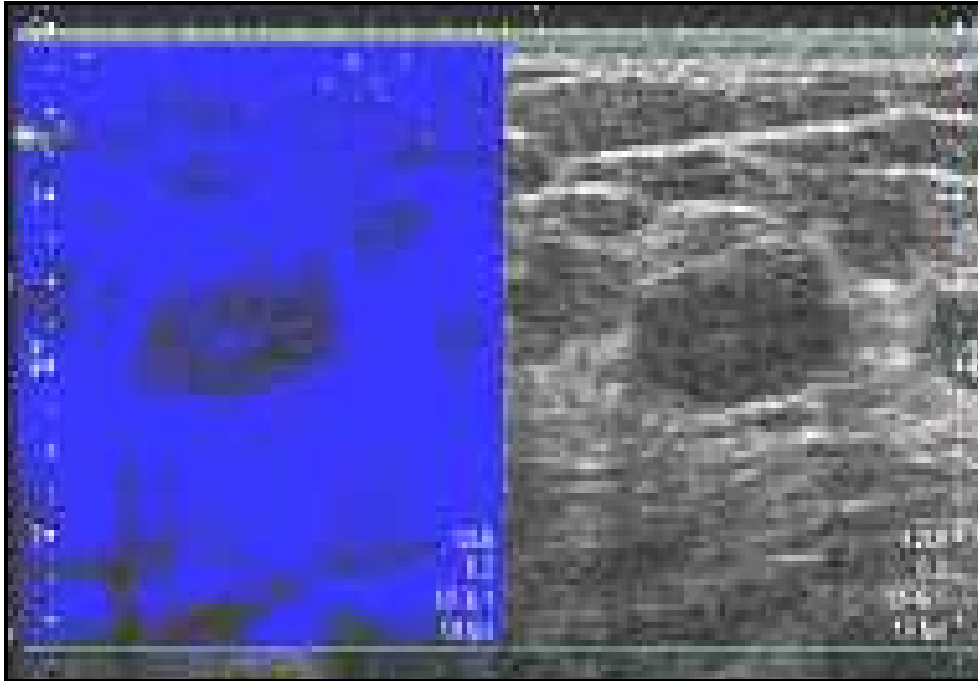


Abb.31: Fibroadenom: Im B-Bild rechts zeigt sich ein glatt begrenzter Herd. Bei diesem gut komprimierbaren Befund kann das Gewebedopplersignal im Herd abgebildet werden, so dass sich keine Farbaussparung im linken Bild zeigt.

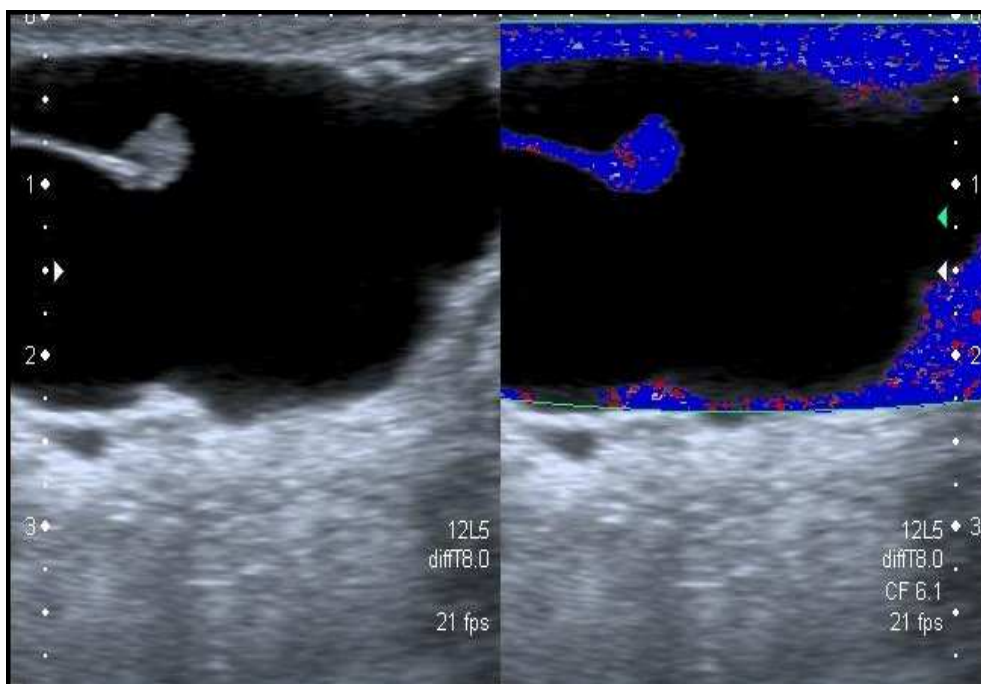


Abb.32: Papillom innerhalb einer Zyste: Das Papillom zeigt eine Gewebeverschiebung, die Flüssigkeit in der Zyste nicht.

5. Diskussion

In der Diagnostik des Mammakarzinoms kann man sich vieler diagnostischer Hilfsmittel bedienen. Oftmals führt nur ein langer und aufwendiger Weg von der Tastuntersuchung, über die Sonographie und die Mammographie bis hin zur histologischen Sicherung zur endgültigen Diagnose. Die Tastuntersuchung ist in den meisten Fällen der erste und zunächst wichtigste Schritt in der Abklärungskaskade, da die meisten Patientinnen mit tastbaren Veränderungen den Arzt konsultieren oder diese erstmalig beim Arzt auffällig werden. Dabei ist nicht zu vernachlässigen, dass auf Grund der Angabe eines Tastbefundes die Spezifität signifikant abnimmt und sich so die Rate unnötiger Biopsien erhöht [87, 88]. Die zunächst einfachste apparative Diagnostik stellt bei einem auffälligen Tastbefund die Sonographie dar. Diese behauptet sich vor allem in der Sicherung von gutartigen Veränderungen, wie z.B. Zysten [28]. Sie kann unter optimalen Bedingungen auch zur Differenzierung zwischen soliden benignen oder malignen Herdbefunden dienen [29]. Einen hohen Stellenwert hat die Sonographie bei Frauen in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Hochrisikopatientinnen unter 30 Jahren, bei denen die Strahlenexposition vermieden werden sollte. Jedoch zeigen sich schlechte Ergebnisse in der Frühdiagnostik, so dass Einschränkungen bei der Sicherung kleinerer Karzinome existieren. Bei Abnahme der Dichte des Brustdrüsengewebes aus altersphysiologischen Gründen reduziert sich die Spezifität der konventionellen B-Bild-Sonographie, da echoarme Malignome vom umgebenden, echoarmen Fettgewebe kaum zu differenzieren sind. Somit bleibt die Sonographie auch laut S3-Leitlinie in Ermangelung an prospektiven Studien und fehlender Qualitätssicherung eine reine Zusatzmethode zur Mammographie.

Nach den S3-Leitlinien ist die Mammographie die wirksamste anerkannte Methode zur Diagnostik von Mammatumoren. Sie zeigt beispielsweise hohe Sensitivität in der Diagnostik von Mikrokalzifikationen [89-91]. Trotzdem muß beachtet werden, dass diese sich allgemein durch den Einfluss der Gewebedichte, durch diffuse Tumorausdehnung und durch hohes Alter der Patientinnen auf bis zu 48 % herabsetzen lassen kann [38]. In Kombination mit dem Ultraschall kann diese aber auf bis zu 97 % gesteigert werden [38]. Ein weiterer großer Schwachpunkt der Mammographie liegt vor allem in ihrer relativ geringen Spezifität von 78 % - 92 % [38, 92, 93]. Zudem dürfen Strahlenexposition und der vergleichsweise hohe Kostenfaktor nicht vernachlässigt

werden. Durch zusätzliche Methoden, wie das MRT, kann die diagnostische Treffsicherheit verbessert werden [35, 94]. Jedoch ergibt sich hierbei eine hohe falsch positiv Rate, so dass diese Untersuchung unter strenger Indikationsstellung erfolgen sollte.

Somit musste nach weiteren, besseren Verfahren geforscht werden, um frühzeitig und sicher zwischen malignen und benignen Läsionen unterscheiden zu können. Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit einem neuwertigen Ansatz, der Messung der Elastizität. Diese gibt im physikalischen Sinne das Verhältnis des Drucks zur relativen Längenänderung (Dehnung) an [58, 95]. Grundgedanke der Messung der Elastizität ist, dass sich Gewebe durch Alterungsprozesse, das Auftreten von akuten und chronischen Erkrankungen und malignen Prozessen in seiner Steifigkeit verändert und sich hier vom umliegenden Gewebe abgrenzen lässt. Besonders Karzinome zeigen einen Elastizitätsverlust, der bereits in der Tastuntersuchung nachgewiesen werden kann. 1991 gelang es Ophir et al. erstmals die Elastizität von Gewebe mit dem Ultraschall zu messen [49]. Der theoretische Ansatz bestand darin, dass Druck auf ein Gewebe zu dessen Verschiebung führt. Tumore zeigen im Vergleich zum umliegenden gesunden Gewebe eine veränderte Verschieblichkeit [49]. In einigen Studien wurde der Zusammenhang zwischen der Gewebestruktur und der Elastizität auf Eignung zur Tumordiagnostik überprüft [95-97].

Krouskop et al zeigten, dass sich Brustgewebe und tumoröse Veränderungen unterschiedlicher Art in ihrer Elastizität unterscheiden. Bei der Aufschlüsselung nach der Histologie zeigten sich die geringsten Elastizitätswerte für invasive Karzinome, gefolgt von den nicht invasiven Formen. Höhere Elastizitätswerte wiesen fibröses Gewebe, Drüsengewebe sowie vor allem Fettgewebe auf [58].

Mit medizinischen Ultraschallsystemen besteht heute die Möglichkeit, diese Verschiebungen innerhalb eines Objekts beziehungsweise eines Gewebes nach einer äußeren Krafterregung zu messen. Dabei werden hochfrequente Ultraschallrohdaten vor und nach Kompression miteinander verglichen. Die Darstellung dieser Gewebewegung in Echtzeit wird real-time Sonoelastographie (RTE) genannt. Im Elastogramm werden diese Auslenkungen graphisch und farbig dargestellt.

Studien an unterschiedlichen Organsystemen zeigten, dass die Sonoelastographie sowie die daraus resultierende graphische Darstellung eine sinnvolle Ergänzung zur Diagnostik von malignen Veränderungen darstellen [98-100].

Erste klinische Daten zur Differenzierung von Herdbefunden in der Brust konnten anhand von kleinen Kollektiven bereits gesammelt werden [51, 101, 102].

Eine neue sonographische Untersuchungsmodalität zur Messung der Elastizität stellt das Tissue Strain Imaging dar. Dieses off-line Verfahren berücksichtigt die zeitabhängige Veränderung des Dehnungsfeldes unter von außen standardisiert einwirkender Kompression. Innerhalb dieser Arbeit wurde neben der RTE das TSI am Phantom untersucht.

Im Gegensatz dazu konnte bereits aus der geringen Amplitude der Gewebeverschiebung die Geschwindigkeit dieser Bewegung mittels Dopplerverfahren sichtbar gemacht werden. Dieses Verfahren, das so genannte Tissue Doppler Imaging, wurde in der vorliegenden Arbeit sowohl am Phantom als auch an einem konsekutiven Patientenkollektiv untersucht und den beiden Elastographieformen (RTE und TSI) gegenübergestellt.

Ebenso wie mit dem Ultraschall ist auch die Darstellung der Elastizität mit der Magnetresonanztomographie möglich [65]. Der abschattungsfreie, dreidimensionale Bildkontrast wird mit niederfrequenten akustischen Vibrationen kombiniert [72]. Dazu werden Scherwellen in das Gewebe induziert, wodurch das Gewebe in Schwingungen gerät. Im Vergleich zu den Longitudinalwellen, welche in der Ultraschalldiagnostik verwendet werden, propagieren die Scherwellen mit geringerer Geschwindigkeit durch das Gewebe. Die gewebsspezifischen Variationen bestimmen die Eigenschaften der Welle, wodurch eine Berechnung der Elastizität möglich wurde [68]. Dies wird als dynamische MR-Elastographie bezeichnet. Auch hier wurden in einigen Studien an verschiedenen Organsystemen wie der Leber, Prostata, dem Gehirn, zum Monitoring muskuloskelettaler Funktionen und auch der Mamma signifikante Ergebnisse geliefert [70, 73, 75, 103-107].

In dieser Studie wurden die Methoden MR–Elastographie, RTE und TSI sowie das Verfahren TDI an einem Brustphantom getestet. Das TDI wurde nach Prüfung der Tauglichkeit im Experiment auch an einem ausgewählten Patientenkollektiv angewandt.

Nach Präparation des Phantoms mit zwei Einschlüssen wurde zunächst die MR-Tauglichkeit geprüft. Ziel war es herauszufinden, ob sich die Einschlüsse darstellen lassen und wenn ja, ob sich die unterschiedlichen Einschlüsse differenzieren lassen. Das Brustphantom wurde ursprünglich für den sonographischen Gebrauch hergestellt. Es stellte sich heraus, dass die beiden Einschlüsse auf Grund zu geringer Elastizitätsunterschiede im elastodynamischen Bereich nicht sichtbar waren. Trotz des Wissens, dass das Phantom nicht für die Magnetresonanztomographie konzipiert wurde, versuchte man, das Phantom mittels der MR-Elastographie zumindest in seinen elastischen Eigenschaften zu beschreiben. Einzelne Parameter konnten bestimmt oder berechnet werden. Hervorzuheben war die materialspezifische Konstante, das Shear-modul, welche für unser Phantom bei einer Frequenz von 50 Hz bei 14.543 Pa lag.

Untersuchungen an Patienten mit Leberveränderungen konnten bereits gute Ergebnisse für diese Form der MR-Elastographie liefern. So zeigte eine Studie an 57 Patienten mit Leberzirrhose sowie 20 gesunden Freiwilligen eine nahezu 100 %ige Abgrenzung der Fibrosegrade 0-4 eines einzigen viskoelastischen Schwellwertes. Demnach hat die MRE der Leber das Potential, subkutane Biopsien zur Diagnose und Graduierung von Fibrose zu ersetzen [73].

Lorenzen et al. testeten die MRE der Brust in vivo. Von den untersuchten Patientinnen wurde der Messaufbau toleriert und führte zu keinen Unannehmlichkeiten. Die eingekoppelten Wellen penetrierten die Brust bis hin zur Brustwand vollständig. Die Tumore stellten sich deutlich härter dar als umliegendes Gewebe. Zusätzlich konnte eine axilläre Lymphknotenmetastase nachgewiesen werden. Vereinzelt Veränderungen der Elastizität im gesamten Brustparenchym erreichten nicht annähernd die Elastizitätswerte der malignen Veränderungen [70]. Die Studie erfolgte nur an einem sehr kleinen Patientenkollektiv, so dass weitere zu Standardisierung und Validierung der Untersuchung folgen sollten.

Die Ortsauflösung des MRT war für unser spezielles Phantom somit nicht ausreichend, um die geringen Unterschiede zu differenzieren.

Trotz dieser Einschränkung zeigte ein weiterer Ansatz das Potential der Methode. Sinkus et al. untersuchten die viskoelastischen Eigenschaften am Beispiel von Karzinomen und Fibroadenomen der Brust bei einem sehr kleinen Patientenkollektiv von 15 Personen [103]. Hierbei konnten unter Benutzung des Shear modulus maligne von benignen Läsionen unterschieden werden. Malignome waren um den Faktor 2,2 ($p < 0,001$) härter als benigne Läsionen.

Insgesamt lässt sich aus den bisherigen Studien schließen, dass die MRE noch stark forschungsorientiert ist. Probleme liegen vor allem in der sicheren Entscheidung zwischen benignen und malignen Veränderungen [70]. Die größte klinische Relevanz besteht momentan in der Anwendung zur Diagnose und Graduierung der Leberzirrhose.

Auch die Sonoelastographie nutzt die Tatsache, dass Tumorgewebe andere Eigenschaften aufweist und somit anders kompressibel ist als gesundes Gewebe. Zwei unterschiedliche Ultraschallsysteme mit integrierter Möglichkeit zur Elastographie wurden an einem präparierten Phantom getestet. Hintergrund dessen war die Frage, ob die beiden Geräte für diese neue Methode geeignet waren und ob sie sich in ihren Ergebnissen signifikant unterschieden. Im konventionellen B-Bild ließen sich beide Einschlüsse darstellen und in ihrer Dignität nach den vorherrschenden Standards des ACR-BI-RADS differenzieren. Hierbei konnte von beiden Ultraschallgeräten der weiche Einschluss BI-RADS Kategorie 2 und der harte Einschluss der Kategorie 4-5 zugeordnet werden. Demnach entsprach der weiche Einschluss einem simultativ benignen und der harte Einschluss einem simultativ malignen Befund.

Zur optimalen Darstellung der Einschlüsse im Phantom mittels der real-time Sonoelastographie musste zunächst ein standardisierter Schallkopfdruk evaluiert werden. Dazu wurden von einem erfahrenen Untersucher wiederholt Messungen mittels Federkraftmesser zur standardisierten Druckeinleitung durchgeführt. Es ergab sich ein durchschnittlicher Druck von 11 Nm/cm^2 , welcher für die weiteren Messungen angewandt wurde. Damit konnte eine weitgehende Standardisierung erreicht werden.

Parallel zur B-Bild Sonographie erfolgte im Anschluss die Darstellung der Einschlüsse mittels der RTE, welche in der Systemplattform des Ultraschallgerätes implementiert war. Hierbei wurde die Gewebedehnung dargestellt. Die Einteilung der Bilder erfolgte

nach dem bereits von E. Ueno standardisierten Score, welcher sich auch in dieser Studie als praktikabel erwies [61]. Demzufolge konnte dem weichen Einschluss ein Score von 1 (normale Dehnung, benigner Befund) und dem harten Einschluss ein Score von 4 (nahezu fehlende Dehnung über dem Herd, wahrscheinlich maligner Befund) zugeordnet werden.

Absolut identische Ergebnisse lieferte das off-line Verfahren TSI, auch hier gelang die subjektive Analyse des Dehnungsfeldes zwischen den Einschlüssen.

Es zeigte sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten, die Methoden B-Bild Sonographie und subjektive Beurteilung beider Formen der Elastographie waren bezüglich der Einordnung der Einschlüsse im Phantom als gleichwertig zu betrachten.

Bisherige Studienergebnisse an der Mamma zeigten eine deutliche Verbesserung der Spezifität und Sensitivität, wenn die neue Methode mit der konventionellen B-Bildsonographie kombiniert wurde [51, 60]. So führten Thomas et al. eine Studie an 108 Patientinnen mit histologisch oder zytologisch diagnostizierten Mammatumoren durch. Hierbei wurden 59 für benigne und 49 für maligne eingestuft. Es wurden die Methoden der konventionellen B-Bild Sonographie sowie die RTE angewandt und miteinander verglichen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Spezifität. Während die konventionelle Sonographie Werte von 78 % erreichte, konnte diese mit der Elastographie auf 91,5 % (Untersucher 1) bzw. 84,7 % (Untersucher 2) gesteigert werden. Bei der Sensitivität schnitt die Elastographie mit 77,6 % und 79,6 % im Vergleich zur Sonographie mit 91,8 % deutlich schlechter ab. Trotzdem zeigte dieses Ergebnis, dass die Elastographie in Verbindung mit der B-Bild Sonographie zur Diagnostik von gutartigen Läsionen in der Brust geeignet ist [60].

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Matsumura et al. (Sensitivität 85 % / 86,8 % und Spezifität 87,5 % / 92 %) [108]. Auch in einer Studie mit einem Gelatinemodell wurde nachgewiesen, dass die Sensitivität mit Hilfe der neuen Methode verbessert werden kann [101]. Probleme ergaben sich in der Darstellbarkeit von Tumoren, die tiefer als 1 cm sind, diese konnten nicht vollständig farbgefüllt abgebildet werden. Außerdem blieb die Frage unbeantwortet, wieviel Druck auf die Hand ausgeübt werden muss und ob dies dann wiederum in Korrelation zur Farbfüllung des darzustellenden Befund steht [60].

Garra et al. testeten ebenfalls die RTE in vivo an der Brust. Insgesamt wurden 46 Läsionen an der Brust untersucht. Eingeschlossen und differenziert betrachtet wurden dabei unter anderem Fibroadenome, Zysten und maligne Tumore. In den Elastogrammen stellte sich weiches Gewebe, wie zum Beispiel Fett, im Vergleich zu härterem Gewebe deutlich heller dar. Auch in der Größe gab es signifikante Unterschiede. Die Karzinome waren im Elastogramm bedeutend größer als in der einfachen Sonographie. Insgesamt konnten 73 % der Fibroadenome und 56 % der einfachen gutartigen Läsionen in Helligkeit und Größe vom Karzinom unterschieden werden [51]. In einer aktuelleren Studie von Zhi et al. wurden 296 Herdbefunde untersucht, von denen 70,6 % benigne und 39,6 % maligne waren. Während die Sensitivität bei den Einzeluntersuchungen mit der Sonographie (71,2 %) und der RTE (70,1 %) relativ schwach waren, konnte diese in Kombination beider Methoden auf 89,7 % gesteigert werden. In der Spezifität zeigte sich die RTE mit 95,7 % der konventionellen Sonographie mit 73,2 % deutlich überlegen [109].

In der vorliegenden Studie wurde zusätzlich der sogenannte Strain Faktor (SF) mittels RTE und der off-line Methode TSI ermittelt. Es wurde die Frage geklärt, um wieviel härter der harte Einschluss gegenüber dem weichen Einschluss ist. Neben der rein subjektiven Betrachtung der Strainbilder, konnte somit auch eine semiquantitative Beurteilung der Dehnung innerhalb einer im Einschluss platzierten ROI durchgeführt werden, was als Vorteil gegenüber der rein subjektiven Beurteilung der Elastographie zu sehen war. Ein niedriger SF korrelierte mit einer größeren Gewebedehnung und ein hoher zeigte eine nur geringe Gewebedehnung an. Nach Mittelung von 10 vergleichbaren Kompressionszyklen und jeweils 10 aufeinander folgenden Einzelmessungen ergab sich ein SF für den harten, simulativ malignen Herd gegenüber dem weichen, simulativ benignen Herd von $7,5 \pm 2,3$ mit dem Ultraschallgerät 1 (RTE) und ein Herd von $7,4 \pm 1,1$ mit dem Ultraschallgerät 2 (TSI Methode). Statistisch gesehen unterscheiden sich diese Werte zwischen den beiden Ultraschallgeräten nicht signifikant. Somit können die Ergebnisse als vergleichbar angesehen werden.

In einer aktuellen Studie wurden mit dieser Methode 227 Patientinnen mit 113 benignen und 114 malignen Herdbefunden untersucht. Hierbei wurde für die Berechnung das umliegende Fettgewebe als Referenzgebiet mit einer konstanten Gewebedehnung verwendet. Für die malignen Befunde berechnete sich ein SF von $5,1 \pm 4,3$ und für die benignen Befunde einer von $1,6 \pm 1,0$. Für das konventionelle B-Bild ergaben sich eine

Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 56 %, was der gängigen Literatur entsprach. Im Vergleich dazu konnte durch die Berechnung des SF eine Sensitivität von 90 % sowie eine Spezifität von 89 % erreicht werden, was einem deutlichen Vorteil gegenüber der B-Bild Sonographie entsprach [110].

Diese Ergebnisse korrelierten gut mit dem experimentellen Ergebnis aus der vorliegenden Arbeit. Somit könnte dieses Verfahren als einfache Methode zusätzlich zu einer Erhöhung der Treffsicherheit in der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Herdbefunden sowie zu einer standardisierten Untersuchung führen.

Neben der real-time Sonoelastographie war in unserem Experiment die Darstellung der Gewebedehnung mittels Tissue strain imaging sicher durchführbar. Insbesondere der identisch ermittelte Strain Faktor zeigte die gute Korrelation beider Verfahren. Das TSI berücksichtigte die zeitabhängige Veränderung des Dehnungsfeldes (Strain) unter von außen standardisiert einwirkender Kompression. Nach der elastographischen Messung der Rundherde im Phantom wurde das Dehnungsbild rekonstruiert, in dem eine region of interest über die zu untersuchende Läsion gelegt und ebenfalls farbkodiert überlagert wurde. Analog der BI-RADS Kriterien für die Sonographie wurden die dokumentierten Elastographiebilder gegenüberstellend bewertet. Es zeigte sich ein auffälliger Unterschied in der Farbverteilung für beide Einschlüsse. So imponiert der harte Einschluss in einem blauen Farbenspektrum und der weiche in einem gelb-grünen, korrespondierend zu dem umliegenden Gewebe. Die Farbskala wurde zuvor von Thomas et al. definiert und standardisiert [77]. Der weiche Einschluss konnte somit von dem umliegenden Gewebe nicht differenziert werden, während sich der harte, simultativ maligne Einschluss deutlich vom umliegenden Gewebe abgrenzte.

Die Ergebnisse des durchgeführten Experiments korrelierten mit denen der bisherigen Studien. In einem ersten Ansatz zur Darstellung von Gewebeveränderungen in der Brust konnten die Dehnungsveränderungen sowohl farbig dargestellt als auch quantitativ beschrieben werden. Diese Technik wurde erstmalig im Rahmen einer Pilotstudie an einem Patientenkollektiv mit relativ kleiner Fallzahl (n=50) untersucht. Dabei wurden die Bilder des TSI mit dem konventionellen B-Bild verglichen. Hierbei zeigte sich bei gleicher Sensitivität (96 %) eine deutlich verbesserte Spezifität des TSI (80 %) gegenüber dem B-Bild (68 %) [77].

Für den klinischen Alltag bedeutet dies, dass die neu entwickelte Software in die Geräte beider Firmen implementiert werden kann. Es ist kein zusätzliches Gerät erforderlich. Die Untersuchung, die in real-time erfolgt, kann parallel zur konventionellen B-Bild Sonographie ablaufen. Ein zeitlicher Mehraufwand ist für die Patienten nicht zu erwarten. Die Auswertung der Bilder erfolgt nach einem standardisierten Score und dürfte mit einiger Übung ebenso schnell und einfach zu bewerten sein wie das konventionelle B-Bild.

Fehlerquellen dieser neuen Methode bestehen vor allem in der Eigenbewegung der Patientinnen, des Arztes und während der Atmung. Dadurch kann festes Gewebe „weicher“ imponieren, wodurch sich die Rate falsch negativer Befunde erhöht. Dies wurde in mehreren Studien beschrieben [60, 101, 102].

Trotzdem ist die Methode der Elastographie als valide durchführbar anzusehen und eine standardisierte Bewertung der Herdbefunde ist nach etablierten Kriterien möglich.

Mit dem TDI lag ein weiterer neuer, vergleichsweise einfacher Ansatz zur standardisierten Beurteilung von Gewebeelastizität vor. Grundlage derer ist die Doppler-Sonographie, welche es ermöglicht, Bewegungen im Gewebe darzustellen. Zur Validierung dieses Verfahrens wurde diese Methode zuerst an dem präparierten Phantom erprobt. Insgesamt 10 Messungen wurden von einem in der Sonographie und Elastographie erfahrenen Untersucher vorgenommen. Die Bilder der herkömmlichen Sonographie und die des TDI wurden gegenübergestellt. Die anschließende Flächenberechnung $AQ = \text{Fläche B-Bild} / \text{Fläche TDI}$ ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der malignen ($AQ = 1,2 \pm 0,3$) und der benignen ($AQ = 7,6 \pm 0,8$) Läsion. Die präpariert bösartige Läsion zeigte im TDI deutlich höhere Aussparung von Farbpixel, so dass man daraus schließen konnte, dass sich hartes Gewebe nur wenig bewegt. Die Methode war überraschend einfach und praktikabel.

Nach den positiven Ergebnissen des Tissue Doppler Imaging am Phantom konnte diese Methode an einem ausgewählten Patientenkollektiv mit histologisch gesichertem Herdbefunden untersucht werden.

Bei 89 Patientinnen konnten mittels Stanzbiopsie 41 als benigne und 48 als maligne Herdbefunde histologisch gesichert werden. Die Patientinnen mit malignen Herden waren im Durchschnitt $58,8 \pm 12,6$ Jahre, die mit benignen Befunden $38,9 \pm 13$ Jahre

alt. Der durchschnittliche Gesamtdurchmesser der Herdbefunde lag bei $16,5 \pm 8,0$ mm). Zur Auswertung der Bilder im B-mode standen die BI-RADS Kriterien zur Verfügung [86]. Hierbei wurden Herdbefunde in BI-RADS 2 und 3 als benigne, die in BI-RADS 4 und 5 als maligne eingestuft. Die Sensitivität der B-Bild Sonographie lag bei 92 %, was der gängigen Literatur entsprach [38]. Für die Spezifität ergab sich ein Wert von 51 %. Es ergab sich ein PPV 69 % von und ein NPV von 84%. Nach Berechnung des jeweiligen Flächenquotienten (AQ) waren benigne von malignen Herdbefunden signifikant zu unterscheiden (AQ benigne $5,7 \pm 8,5$ versus AQ maligne $1,3 \pm 0,8$, $p < 0,05$).

Maligne Befunde zeigten dabei deutlich weniger Farbpixel, so dass geschlussfolgert werden konnte, dass das bösartige Gewebe nicht verschieblich war, was dem infiltrativen Charakter dieser Herde entsprach.

Malignome wiesen dementsprechend eine größere, von Farbpixeln des Dopplermodes ausgesparte Fläche als benigne Befunde auf und hatten folglich eine größere Gesamtfläche im Vergleich zur Tumorfläche im B-Bild. Damit verringerte sich der Flächenquotient AQ entscheidend. Dies führte zu der Annahme, dass maligne Befunde einen deutlich geringeren Flächenquotienten aufwiesen als benigne Befunde.

Diese Methode wurde bereits von Thomas et al. [77] an Patientinnen getestet. Dabei zeigten sich signifikant positive Ergebnisse. Insgesamt wurden 25 benigne und 25 maligne Herde untersucht. So ließen sich anhand der Berechnung des Flächenquotienten ($AQ = \text{Fläche B-Bild} / \text{Fläche TDI}$) die malignen ($AQ = 1,3 \pm 1,0$, $p = 0,00008$) von den benignen Läsionen ($2,5 \pm 2,0$, $p = 0,00008$) deutlich unterscheiden. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen aus der vorliegenden Arbeit.

Das Gewebe-Dopplerverfahren TDI eignet sich daher zur Detektion und Charakterisierung von Herdbefunden insbesondere bei einer diffusen Karzinomausbreitung, da insbesondere beim invasiv lobulären Karzinom die infiltrativen Tumorgrenzen mittels TDI dargestellt werden konnten. Dies war mittels B-Bild Sonographie nicht sicher möglich, was das Potential der elastographischen Verfahren unterstreicht.

Diese Methode stellte somit ein einfaches und kostengünstiges Verfahren zur Verbesserung der Diagnostik von malignen Veränderungen in der Brust dar. Ein weiterer Vorteil bietet die leichte Handhabung. Auf Grund dessen, dass die Technik

bereits im Ultraschallgerät implementiert war, konnte diese Untersuchung simultan mit der Sonographie durchgeführt werden.

Der Zeitaufwand für alle Untersuchungsmodalitäten war gering. Am Gesamtbefundungsprozess von etwa 15 Minuten benötigte das TSI etwa fünf Minuten, das TDI drei Minuten und die RTE ebenfalls drei Minuten Mehraufwand.

Fazit für die Praxis

Die in dieser Arbeit untersuchten neuartigen Techniken zur Messung der Gewebeelastizität mittels Sonographie haben das Potenzial zwischen malignen und benignen Läsionen zu unterscheiden. Besonders bei unklaren Läsionen (BI-RADS 3 und 4) kann dieses Verfahren eingesetzt werden und das weitere Procedere entscheidend beeinflussen. Es verbessert deutlich die Spezifität des Ultraschalls in der Differenzierung von Mammatumoren, was in der Zukunft unnötige histologische Untersuchungen bei einem klassischen Fibroadenom verhindern könnte.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden drei verschiedene Methoden der Sonoelastographie an einem Brustphantom und einem ausgewählten Patientenkollektiv mit unklaren mammasonographischen Herdbefunden untersucht. Die Verfahren dienten zur Einschätzung der Gewebeelastizität und zur Differenzierung von Herdbefunden der Brustdrüse.

Im experimentellen Teil der Arbeit wurde ein kommerziell erhältliches Brustphantom mit gel-basierten Einschlüssen unterschiedlicher Härten präpariert und untersucht.

Mithilfe der MR-Elastographie konnten die eingeschlossenen Herde nicht dargestellt werden, ursächlich war der zu geringe elastodynamische Bereich. Es gelang die Beschreibung des Phantoms in seinen gewebespezifischen Eigenschaften, so wurde das Shearmodul bei einer Frequenz von 50 Hz mit 14.543 Pa bestimmt.

Im Weiteren erfolgte die Untersuchung des Phantoms mittels der Sonoelastographie im Vergleich zur konventionellen B-Bild Sonographie. Hierzu wurden die Methoden real-time Sonoelastographie (RTE) und Tissue Strain Imaging (TSI) unterschiedlicher Gerätehersteller verglichen. Zur Druckeinleitung ließ sich für beide Ultraschallgeräte ein Schallkopfdruck von 11 Nm/cm² ohne signifikanten Unterschied standardisieren.

Die im Gelphantom eingebrachten Einschlüsse differenter Härtegrade konnten sowohl im B-Bild als auch in der Elastographie mit beiden Techniken sicher differenziert werden. Der weiche Einschluss entsprach subjektiv einem Ueno-Score von 1 (normale Dehnung), der harte Einschluss wurde mit einem Ueno-Score von 4 (nahezu fehlende Dehnung, wahrscheinlich maligner Befund) bewertet.

Als zusätzlicher Untersuchungsschritt wurde eine semiquantitative Beschreibung mittels Strain Faktor (SF) für die Verfahren RTE und TSI angeschlossen. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungstechniken in Bezug auf die Ermittlung des SF. Nach Mittelung von 10 vergleichbaren Kompressionszyklen und jeweils 10 aufeinander folgenden Einzelmessungen ergab sich ein SF für den harten, simulativ malignen Herd gegenüber dem weichen, simulativ benignen Herd von $7,5 \pm 2,3$ mit dem Ultraschallgerät 1 (RTE) und ein SF von $7,4 \pm 1,1$ mit dem Ultraschallgerät 2 (TSI, $p > 0,05$). Die Durchführung der Messungen war einfach und reproduzierbar.

Das Gewebedopplerverfahren Tissue Doppler Imaging (TDI) war in unserem Experiment geeignet, Gewebeauslenkungsunterschiede der Einschlüsse nach Anregung durch die Ultraschallwelle sichtbar zu machen. Es erfolgte die Ermittlung eines Flächenquotienten, der sich signifikant zwischen den beiden Einschlüssen unterschied (weicher Einschluss $AQ = 7,6 \pm 0,8$ versus harter Einschluss $AQ = 1,2 \pm 0,3$). Ein hoher Flächenquotient deutete auf weiches Gewebe hin, während ein niedriger auf härteres Gewebe hinwies. Zusätzlich konnten mit der Methode TDI eine Untersuchung an einem konsekutiven Patientengut einer senologischen Spezialsprechstunde angeschlossen werden. Insgesamt wurden 89 Patientinnen mit unklaren Herdbefunden in der Mamma untersucht. Nach histologischer Sicherung mittels Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie konnten 48 maligne und 41 benigne Befunde gesichert werden. B-Bild sonographisch wurde eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 51 % ermittelt, die Spezifität konnte durch Einsatz des TDI auf 70 % gesteigert werden. Die Berechnung des Flächenquotienten (AQ) ergab einen signifikanten Unterschied zwischen malignen ($AQ = 1,3 \pm 0,8$) und benignen Herdbefunden ($AQ = 5,7 \pm 8,5$). Besonders hervorzuheben ist, dass bei zwei von acht invasiv lobulären Karzinomen die Detektion nur durch das TDI gelang.

Zusammenfassend stellt die Methode der Sonoelastographie, sowohl als real-time als auch als off-line Verfahren, eine einfache, nicht invasive Methode zur Dignitätseinschätzung unklarer Herdbefunde der Mamma dar. Insbesondere die Spezifität des B-Bildes kann durch Einsatz des Gewebedopplers als eine Form der Elastographie gesteigert werden. Die auf den Ultraschallgeräten implementierte Software verschiedener Hersteller zur Strain Ratio Kalkulation liefert dabei vergleichbare Ergebnisse, so dass ein Routineeinsatz der semiquantitativen Methode im Rahmen der BI-RADS Klassifikation von Herdläsionen der Mamma zukünftig vorstellbar ist.

7. Literaturverzeichnis

1. R.K.-I.u.d.G.f.e.K.i.D., Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. Vol. 6. überarbeitete Auflage. 2008, Berlin.
2. Schön, D.B., J. Görsch, B. et al., Die Dachdokumentation Krebs. Eine Surveillance-Einrichtung der Krebsregistrierung in Deutschland. Gesundheitsblatt -Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2004. 47: p. 429-436.
3. Bick, U., [Mammography screening in Germany: how, when and why?]. Rofo, 2006. 178(10): p. 957-69.
4. Joensuu, H., L. Pylkkanen, and S. Toikkanen, Late mortality from pT1N0M0 breast carcinoma. Cancer, 1999. 85(10): p. 2183-9.
5. Rosen, P.R., et al., A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. J Clin Oncol, 1989. 7(3): p. 355-66.
6. Kreienberg R, J.W., Volm T, Möbius V, Alt D, Management des Mammakarzinoms, 3, Editor. 2006, Springer: Heidelberg. p. 70-71.
7. Colditz, G.A., et al., Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. Jama, 1993. 270(3): p. 338-43.
8. Lancaster, J.M., M.E. Carney, and P.A. Futreal, BRCA 1 and 2--A Genetic Link to Familial Breast and Ovarian Cancer. Medscape Womens Health, 1997. 2(2): p. 7.
9. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet, 2001. 358(9291): p. 1389-99.
10. McPherson, K., C.M. Steel, and J.M. Dixon, ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. Bmj, 2000. 321(7261): p. 624-8.
11. Franceschi, S., et al., Body size indices and breast cancer risk before and after menopause. Int J Cancer, 1996. 67(2): p. 181-6.
12. Greiser, C.M., E.M. Greiser, and M. Doren, Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials. Hum Reprod Update, 2005. 11(6): p. 561-73.
13. Ewertz, M., et al., Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. Int J Cancer, 1990. 46(4): p. 597-603.

14. Rohan, T.E., et al., Alcohol consumption and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control*, 2000. 11(3): p. 239-47.
15. Hartmann, L.C., et al., Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*, 1999. 340(2): p. 77-84.
16. Hartmann, L.C., et al., Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2001. 93(21): p. 1633-7.
17. Barton, M.B., R. Harris, and S.W. Fletcher, The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *Jama*, 1999. 282(13): p. 1270-80.
18. Stauber, M.W., T., in *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2005, Georg Thieme Verlag KG. p. 371-396.
19. Kerlikowske, K., et al., Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. *Jama*, 1996. 276(1): p. 39-43.
20. Rosenberg, R.D., et al., Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology*, 1998. 209(2): p. 511-8.
21. Humphrey, L.L., et al., Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2002. 137(5 Part 1): p. 347-60.
22. Schreer, I., [Evaluation of current mammography screening studies in Europe and North America]. *Radiologe*, 2001. 41(4): p. 344-51.
23. Bjurstam, N., et al., The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer*, 1997. 80(11): p. 2091-9.
24. Nystrom, L., et al., Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet*, 1993. 341(8851): p. 973-8.
25. Alexander, F.E., et al., 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet*, 1999. 353(9168): p. 1903-8.
26. al., K.R.e., Stufe-3.Leitlinie.
27. Graf, O., et al., [Ultrasound follow-up of palpable solid, probably benign breast lesions (BI-RADS category III)]. *Rofo*, 2004. 176(9): p. 1251-6.

28. Jackson, V.P., The current role of ultrasonography in breast imaging. *Radiol Clin North Am*, 1995. 33(6): p. 1161-70.
29. Ciatto, S., et al., [The diagnostic role of breast echography]. *Radiol Med (Torino)*, 1994. 88(3): p. 221-4.
30. Jackson, V.P., The role of US in breast imaging. *Radiology*, 1990. 177(2): p. 305-11.
31. Madjar, H., et al., Preoperative staging of breast cancer by palpation, mammography and high-resolution ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1993. 3(3): p. 185-90.
32. Madjar, H., et al., [Phantom studies of ultrasound equipment for quality improvement in breast diagnosis]. *Ultraschall Med*, 1996. 17(2): p. 85-95.
33. Madjar, H., et al., Color Doppler and duplex flow analysis for classification of breast lesions. *Gynecol Oncol*, 1997. 64(3): p. 392-403.
34. Leconte, I., et al., Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. *AJR Am J Roentgenol*, 2003. 180(6): p. 1675-9.
35. Irwig, L., N. Houssami, and C. van Vliet, New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy. *Br J Cancer*, 2004. 90(11): p. 2118-22.
36. Buchberger, W., et al., Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol*, 1999. 173(4): p. 921-7.
37. Crystal, P., et al., Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol*, 2003. 181(1): p. 177-82.
38. Kolb, T.M., J. Lichy, and J.H. Newhouse, Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*, 2002. 225(1): p. 165-75.
39. Sohn, C., et al., [Ultrasound diagnosis of blood flow in benign and malignant breast tumors]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1992. 52(7): p. 397-403.
40. Blohmer, J.U., et al., [Differential breast tumor diagnosis by comparing blood circulation of the tumor with the contralateral breast using color coded, pulsed Doppler ultrasound]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1995. 55(1): p. 1-6.

41. Delorme, S. and S. Huber, Doppler sonography of breast tumours. *Anticancer Res*, 1998. 18(3C): p. 2155-8.
42. Hollingsworth, A.B. and R.G. Stough, The emerging role of breast magnetic resonance imaging. *J Okla State Med Assoc*, 2003. 96(7): p. 299-307.
43. Kaiser, W.A., [MR mammography]. *Radiologe*, 1993. 33(5): p. 292-9.
44. Gribbestad, I.S., et al., Comparative signal intensity measurements in dynamic gadolinium-enhanced MR mammography. *J Magn Reson Imaging*, 1994. 4(3): p. 477-80.
45. Gribbestad, I.S., et al., Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Acta Oncol*, 1992. 31(8): p. 833-42.
46. Heywang-Kobrunner, S.H., Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Invest Radiol*, 1994. 29(1): p. 94-104.
47. Kuhl, C.K., et al., MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet*, 2007. 370(9586): p. 485-92.
48. Ophir, J., et al., Elastographic imaging. *Ultrasound Med Biol*, 2000. 26 Suppl 1: p. S23-9.
49. Ophir, J., et al., Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*, 1991. 13(2): p. 111-34.
50. Cespedes, I., et al., Elastography: elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast in vivo. *Ultrason Imaging*, 1993. 15(2): p. 73-88.
51. Garra, B.S., et al., Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology*, 1997. 202(1): p. 79-86.
52. Pesavento, A., et al., New real-time strain imaging concepts using diagnostic ultrasound. *Phys Med Biol*, 2000. 45(6): p. 1423-35.
53. Konig, K., et al., Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J Urol*, 2005. 174(1): p. 115-7.
54. Khaled, W., et al., Ultrasonic strain imaging and reconstructive elastography for biological tissue. *Ultrasonics*, 2006. 44 Suppl 1: p. e199-202.
55. Friedrich-Rust, M.O., MF. Herrmann, E. Samaras, P. Dries, V. Remberger, K. Zeuzem, S. Sarrazin, C., Sonographie-basierte Realtime-Elastographie- ein neues Verfahren zur nicht-invasiven Beurteilung des Leberfibrosestadium. *Endosk heute*, 2006.
56. Ophir, J., et al., Elastography: ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues. *Proc Inst Mech Eng [H]*, 1999. 213(3): p. 203-33.

57. Tavassoli, F., Pathology of the breast. New York: McGraw-Hill, 1999.
58. Krouskop, T.A., et al., Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging*, 1998. 20(4): p. 260-74.
59. Moon KM, C.R., Chen CJ et al., Solid breast masses: classification with computer-aided analysis of continuous US images obtained with probe compression. *Radiology*, 2005. 236: p. 458-464.
60. Thomas, A., et al., Real-time elastography--an advanced method of ultrasound: First results in 108 patients with breast lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. 28(3): p. 335-40.
61. Itoh, A., et al., Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*, 2006. 239(2): p. 341-50.
62. Scaperrotta, G., et al., Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. *Eur Radiol*, 2008.
63. Zhu, Q.L., et al., Real-time ultrasound elastography: its potential role in assessment of breast lesions. *Ultrasound Med Biol*, 2008. 34(8): p. 1232-8.
64. Skovoroda, A.R.E., S.Y. Lubinski, M.A. Sarvazyan, A.P. O'Donnell, M. and A.o.S. Inst. of Math. Problems of Biol., Pushchino, Theoretical analysis and verification of ultrasound displacement and strain imaging. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on*, May 1994. 41(3): p. 302-313.
65. Muthupillai, R., et al., Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*, 1995. 269(5232): p. 1854-7.
66. Muthupillai, R. and R.L. Ehman, Magnetic resonance elastography. *Nat Med*, 1996. 2(5): p. 601-3.
67. Sinkus, R., et al., High-resolution tensor MR elastography for breast tumour detection. *Phys Med Biol*, 2000. 45(6): p. 1649-64.
68. Bishop, J., et al., Magnetic resonance imaging of shear wave propagation in excised tissue. *J Magn Reson Imaging*, 1998. 8(6): p. 1257-65.
69. Chenevert, T.L., et al., Elasticity reconstructive imaging by means of stimulated echo MRI. *Magn Reson Med*, 1998. 39(3): p. 482-90.
70. Lorenzen, J., et al., [Imaging of breast tumors using MR elastography]. *Rofo*, 2001. 173(1): p. 12-7.
71. Steele, D.D., et al., Three-dimensional static displacement, stimulated echo NMR elasticity imaging. *Phys Med Biol*, 2000. 45(6): p. 1633-48.

72. Sack, I., [Magnetic resonance elastography]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008. 133(6): p. 247-51.
73. Yin M, T.J., Grimm RC et al., Diagnosis of hepatic fibrosis by magnetic resonance elastography: Sensitivity and specificity. *Proc15th Annual Meeting ISMRM.Berlin*, 2007: p. 214.
74. Lopez, O., et al., Characterization of the dynamic shear properties of hyaline cartilage using high-frequency dynamic MR elastography. *Magn Reson Med*, 2008. 59(2): p. 356-64.
75. Kemper, J., et al., MR elastography of the prostate: initial in-vivo application. *Rofo*, 2004. 176(8): p. 1094-9.
76. Lorenzen, J., et al., Menstrual-cycle dependence of breast parenchyma elasticity: estimation with magnetic resonance elastography of breast tissue during the menstrual cycle. *Invest Radiol*, 2003. 38(4): p. 236-40.
77. Thomas, A., et al., Tissue Doppler and strain imaging for evaluating tissue elasticity of breast lesions. *Acad Radiol*, 2007. 14(5): p. 522-9.
78. Fyfe, D.A., et al., Tissue Doppler imaging detects severely abnormal myocardial velocities that identify children with pre-terminal cardiac graft failure after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2006. 25(5): p. 510-7.
79. Nikitin, N.P. and K.K. Witte, Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology*, 2004. 101(4): p. 170-84.
80. Kadar, K., [Tissue Doppler imaging in the assessment of right ventricular function in congenital heart disease. Echo-MRI correlation]. *Orv Hetil*, 2008. 149(32): p. 1503-8.
81. Lorenzen, J., R. Sinkus, and G. Adam, [Elastography: Quantitative imaging modality of the elastic tissue properties]. *Rofo*, 2003. 175(5): p. 623-30.
82. Fung, Y., *Biomechanics: Mechanical properties of living tissues*. 2 ed. 1993: Springer. 568.
83. Farrokh, H., Degenhardt,F, Realt-time Sonoelastographie in der Mammadiagnostik. *Mammasymposium, Zürich*, 11/2006.
84. Walker, C.L., F.S. Foster, and D.B. Plewes, Magnetic resonance imaging of ultrasonic fields. *Ultrasound Med Biol*, 1998. 24(1): p. 137-42.
85. Frey, H., [Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity]. *Radiologe*, 2003. 43(10): p. 850-5.

86. Madjar, H., et al., [BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in breast ultrasound--consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound]. *Ultraschall Med*, 2006. 27(4): p. 374-9.
87. Barlow, W.E., et al., Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(15): p. 1151-9.
88. Elmore, J.G., et al., Variability in radiologists' interpretations of mammograms. *N Engl J Med*, 1994. 331(22): p. 1493-9.
89. Cheung, Y.C., et al., Sonographic evaluation of mammographically detected microcalcifications without a mass prior to stereotactic core needle biopsy. *J Clin Ultrasound*, 2002. 30(6): p. 323-31.
90. Yang, W.T. and G.M. Tse, Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *AJR Am J Roentgenol*, 2004. 182(1): p. 101-10.
91. Sickles, E.A., Mammographic detectability of breast microcalcifications. *AJR Am J Roentgenol*, 1982. 139(5): p. 913-8.
92. Lorenzen, J., et al., [Diagnostic mammography and sonography: concordance of the breast imaging reporting assessments and final clinical outcome]. *Rofo*, 2005. 177(11): p. 1545-51.
93. Schulz-Wendtland, R., et al., [Ultrasound examination of the breast with 7.5 MHz and 13 MHz-transducers: scope for improving diagnostic accuracy in complementary breast diagnostics?]. *Ultraschall Med*, 2005. 26(3): p. 209-15.
94. Heywang-Kobrunner, S.H., et al., Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol*, 1997. 24(2): p. 94-108.
95. Konofagou, E.E., Quo vadis elasticity imaging? *Ultrasonics*, 2004. 42(1-9): p. 331-6.
96. Bercoff, J., et al., In vivo breast tumor detection using transient elastography. *Ultrasound Med Biol*, 2003. 29(10): p. 1387-96.
97. Parker, K.J. and R.M. Lerner, Sonoelasticity of organs: shear waves ring a bell. *J Ultrasound Med*, 1992. 11(8): p. 387-92.
98. Lyshchik, A., et al., Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology*, 2005. 237(1): p. 202-11.
99. Frauscher, F., J. Gradl, and L. Pallwein, Prostate ultrasound--for urologists only? *Cancer Imaging*, 2005. 5 Spec No A: p. S76-82.

100. Varghese, T. and H. Shi, Elastographic imaging of thermal lesions in liver in-vivo using diaphragmatic stimuli. *Ultrason Imaging*, 2004. 26(1): p. 18-28.
101. Hiltawsky, K.M., et al., Freehand ultrasound elastography of breast lesions: clinical results. *Ultrasound Med Biol*, 2001. 27(11): p. 1461-9.
102. Hall, T.J., Y. Zhu, and C.S. Spalding, In vivo real-time freehand palpation imaging. *Ultrasound Med Biol*, 2003. 29(3): p. 427-35.
103. Sinkus, R., et al., Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by MR elastography. *Magn Reson Imaging*, 2005. 23(2): p. 159-65.
104. Kruse, S.A., et al., Magnetic resonance elastography of the brain. *Neuroimage*, 2008. 39(1): p. 231-7.
105. Lorenzen, J., et al., [MR-imaging of the breast at 0.5 Tesla: menstrual-cycle dependency of parenchymal contrast enhancement in healthy volunteers with oral contraceptive use?]. *Rofo*, 2003. 175(4): p. 502-6.
106. Xydeas, T., et al., Magnetic resonance elastography of the breast: correlation of signal intensity data with viscoelastic properties. *Invest Radiol*, 2005. 40(7): p. 412-20.
107. Brauck, K., et al., Changes in calf muscle elasticity in hypogonadal males before and after testosterone substitution as monitored by magnetic resonance elastography. *Eur J Endocrinol*, 2007. 156(6): p. 673-8.
108. Matsumura, T.T., S. Shinomura, R. Mitake, T. Yamakawa, M. Shiina, T. Itoh, A. Ueno, E., Preliminary evaluation of breast disease diagnosis based on real-time elasticity imaging. *Proceedings of the Third International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity*© Lake Windermere, 2004. Cumbria, United Kingdom.
109. Zhi, H., et al., Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *J Ultrasound Med*, 2007. 26(6): p. 807-15.
110. Thomas, A., et al., Significant differentiation of focal breast lesions: calculation of strain ratio in breast sonoelastography. *Acad Radiol*. 17(5): p. 558-63.

Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich ganz besonders bei meinem Betreuer und Doktorvater Herrn PD Dr. med. T. Fischer, Oberarzt an der Klinik für Radiologie am Campus Charité Mitte, recht herzlich für das Thema und Begleitung meiner Doktorarbeit bedanken. Sie brachten mir sehr viel Geduld entgegen und sorgten mit wertvollen Ratschlägen und konstruktiver Kritik für das Gelingen der Arbeit.

Ein großer Dank für die gute Betreuung gilt Frau PD Dr. A. Thomas, Oberärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe am Campus Charité Mitte.

Des Weiteren bedanke ich mich für die Hilfe der statistischen Auswertung bei Herrn Dr. Slowinski.

Insbesondere möchte ich mich auf diesem offiziellen Weg bei meinen Eltern, denen diese Doktorarbeit gewidmet ist, bedanken. Sie haben mir diese Universitätsausbildung ermöglicht, mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden und mich nicht zuletzt fortlaufend ermuntert, meine Doktorarbeit fertig zu stellen.

Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Erklärung

„Ich, Sandra Beier, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **Standardisierte Dehnungsfeldanalyse am Brustphantom und Einführung des Gewebedopplerverfahren zur Differenzierung mammasonographischer Herdbefunde**, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
AQ	Flächenquotient
BI-RADS	Breast Imaging Reporting And Data System
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
KM	Kontrastmittel
MR	Magnetresonanz
MRE	Magnetresonanz-Elastographie
MRM	Magnetresonanzmammographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PPV	Positiver prädiktiver Wert
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
ROI	Region of interests
RTE	Real-time Sonoelastographie
SF	Strain Faktor
SR	Strain Ratio
StABW	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TDI	Tissue Doppler Imaging
TSI	Tissue Strain Imaging

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildungen	Seite	
Abb. 1:	Schematische Darstellung der Elastizitätstheorie	19
Abb. 2:	Brustphantom	20
Abb. 3:	Brustphantom nach Präparation mit zwei Einschlüssen	21
Abb. 4:	Mechanischer Aktuator zur Anregung von Scherwellen	23
Abb. 5:	Darstellung der beiden Einschlüsse im B-mode	24
Abb. 6:	Manuelle Druckeinleitung durch einen Federkraftmesser	26
Abb. 7:	Schematische Darstellung des Phantoms mit zwei Einschlüssen	27
Abb. 8:	Schematische Darstellung des Kompressionszyklus	29
Abb. 9:	Darstellung der Elastizitätstheorie mittels Würfeln	30
Abb. 10:	Einteilung der sonoelastischen Verfahren	32
Abb. 11:	Elastogramm des Phantoms	33
Abb. 12:	Beispiel für einen malignen Prozess	35
Abb. 13:	Beispiel einer ROC-Kurve	42
Abb. 14:	Beispiel für ein Wellenbild mit 100 Hz	45
Abb. 15:	B-Bild des Phantoms	46
Abb. 16:	Graphische Darstellung zur standardisierten Druckeinleitung	48
Abb. 17:	Gegenüberstellung Elastogramm versus B-Bild	49
Abb. 18:	Elastogramm des Phantoms	51
Abb. 19:	graphische Darstellung zur Bildung des Strain Faktors	52
Abb. 20:	Elastogramm des Phantoms und dazugehöriges B-Bild	54
Abb. 21:	Gegenüberstellung von B-Bild und dem TDI	55
Abb. 22:	TDI nach Einzeichnen der maximalen Tumorfläche	56
Abb. 23:	Graphische Darstellung der Fläche des harten Einschluss B-Bild versus TDI	59
Abb. 24:	Graphische Darstellung des Flächenunterschiedes des weichen Einschlusses im B-mode und TDI	61
Abb. 25:	Einteilung der histologisch gesicherten benignen Befunde nach der Klassifikation von BI-RADS	62
Abb. 26:	Einteilung der histologisch gesicherten malignen Befunde nach der Klassifikation von BI-RADS	63

Abb. 27:	Roc-Kurve	66
Abb. 28:	Boxplotdarstellung	67
Abb. 29:	Beispiel invasiv-duktales Karzinom mit dem TDI	68
Abb. 30:	Beispiel meduläres Karzinom mit dem TDI	68
Abb. 31:	Beispiel Fibroadenom mit dem TDI	69
Abb. 32:	Beispiel Papillom innerhalb einer Zyste mit dem TDI	69

Tabellen		Seite
Tab. 1:	Tabellarische Darstellung der Messergebnisse zur Definition eines Standarddruckes	25
Tab. 2:	Ueno-Score	36
Tab. 3:	Erklärung der Klassifikation zur Bildbewertung des TDI	37
Tab. 4:	Gegenüberstellung der Flächendarstellung beider Einschlüsse im B-Bild und TDI	37
Tab. 5:	BI-RADS Kriterien	39
Tab. 6:	Zweidimensionale Kontingenztabelle	41
Tab. 7:	Shear modulus	43
Tab. 8:	Viskosität	44
Tab. 9:	Wellengeschwindigkeit	44
Tab. 10:	B-Bild: Einteilung nach BI-RADS	47
Tab. 11:	Real-time Sonoelastographie: Einteilung nach dem UENO-Score	50
Tab. 12:	Tab. Darstellung der unterschiedlichen Strainfaktoren	52
Tab. 13:	Fläche B-Bild versus Fläche TDI-Bild: harter Einschluss	58
Tab. 14:	Fläche B-Bild versus Fläche TDI-Bild: weicher Einschluss	60
Tab. 15:	Gegenüberstellung B-Bild versus histologische Einteilung	64
Tab. 16:	Übersicht der histologischen Befunde -	64
Tab. 17:	Gegenüberstellung der Werte zur Berechnung des Flächenquotienten für maligne und benigne Befunde	65