

Aus der Klinik für Gynäkologie (Campus Mitte)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Real-time Elastografie: Erste Messungen von
gewebeelastischen Eigenschaften der Zervix uteri

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Burger

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung: Sonografische Verfahren in der Frauenheilkunde.....	1
1.1 Historische Grundlagen der gynäkologischen B-Bild-Sonografie.....	1
1.2 Physikalische Grundlagen der gynäkologischen Sonografie.....	2
1.2.1 B-Bild.....	2
1.2.2 Duplexsonografie (Farbdoppler).....	3
1.3 Diagnostik der Zervix uteri.....	4
1.3.1 Problematik des Zervixkarzinoms.....	4
1.3.2 Diagnostik der normalen und pathologischen Zervix uteri am nicht graviden Uterus.....	5
1.3.3 Diagnostik der normalen und pathologischen Zervix uteri am graviden Uterus.....	6
1.4 Die Elastografie als neues sonografisches Verfahren.....	8
2. Aufgabenstellung.....	10
3. Methoden.....	11
3.1 Technische Grundlagen und Untersuchungsgeräte.....	11
3.2 Patientenkollektiv.....	13
3.2.1 Einteilung des Kollektivs.....	13
3.3.2 Anamnese.....	16
Schwangere Patientinnen.....	17
3.2.3 Durchführung und Bildanalyse.....	20
3.4 Statistik.....	25
4. Ergebnisse.....	27
4.1 Zervixelastografie am Normalkollektiv.....	27
4.1.1 Gesamtkollektiv	27
4.1.1.1 Prämenopausale Gruppe.....	27
4.1.1.2 Untergruppen: Hormonbehandlung, Geburten und Operationen.....	28
4.1.2 Postmenopausale Patientinnen.....	30
4.1.3 GQ-Ermittlung.....	34
4.2 Zervixelastografie am Kollektiv mit Pathologien.....	34
4.2.1 Ergebnisse der Elastografie.....	34
4.2.2 Analoge Score-Ermittlung.....	38
4.3 Zervixelastografie an Schwangeren.....	39
4.3.1 Ergebnisse des Gesamtkollektivs.....	39

4.3.2 Ein erster Vergleich mit Zervixinsuffizienzen.....	45
4.3.3 Auswertung von Geburtsverläufen.....	47
5. Diskussion.....	49
5.1 Zervixelastografie des Normalkollektivs bei prä- und postmenopausalen Frauen.....	49
5.2 Zervixelastografie am Kollektiv mit Zervixpathologien.....	50
5.3 Zervixelastografie am Kollektiv der schwangeren Frauen.....	53
5.4 Zervixelastografie am Kollektiv mit Zervixinsuffizienz bzw. Zervixpathologie.....	54
5.5 Zervixelastografie in der Auswertung von Geburtsverläufen.....	56
5.6 Die Beurteilung der Farbverteilung in der subjektiven vs. der computergestützten Analyse	57
5.6.1 am nicht graviden Uterus.....	57
5.6.2 am graviden Uterus.....	59
5.7 Die Anwendung der real-time Elastografie in der Diagnostik des Zervixkarzinoms im Vergleich zu anderen Methoden.....	60
6. Zusammenfassung.....	64
7. Literaturverzeichnis.....	67
8. Eidesstattliche Erklärung.....	75
9. Lebenslauf.....	76
10. Danksagung.....	77

Real time Elastografie:

Erste Messungen von gewebeelastischen Eigenschaften der Zervix uteri

Einleitung: In dieser Arbeit wurden erstmalig altersabhängige/tragzeitabhängige Eigenschaften und Veränderungen der Gewebeelastizität bei prä- und postmenopausalen Frauen sowie Schwangeren untersucht. Die Ergebnisse der Normalkollektive wurden mit den Gruppen mit Pathologien (Zervixläsionen bis Karzinom bzw. Zervixinsuffizienz) verglichen.

Material und Methoden: insgesamt wurden 165 Patientinnen, davon 52 Schwangere, transvaginal mit einem Schallkopf mit 9 MHz untersucht. Eine ROI wurde umfahren und markiert; in allen Fällen umfasste sie die gesamte Zervix uteri einschließlich des Zervikalkanals. Im Dualmodus wurde das konventionelle B-Bild farbcodiert überlagert. Die Anteile an Rot (weiches Gewebe), Grün (mittelhartes/intermediäres Gewebe) und Blau (hartes/ festes Gewebe) wurden mit einem speziellen Softwareprogramm ermittelt und nach ihrem prozentualen Anteil am Gesamtgewebe eingeteilt. Zusätzlich erfolgte eine Beurteilung durch zwei unabhängige Betrachter mittels einer Analogskala von 1-5. Zur Anwendung kamen die Softwareprogramme StatXact, SAS, SPFC und SPSS sowie

Anova, Wilcoxon-Test, Pearsons Korrelationskoeffizient, Mann-Whitney Test und Mc Nemars-Test.

Ergebnisse: Die Farbverteilung im Normalkollektiv der nicht schwangeren Patientinnen zeigte keine signifikanten Veränderungen in Bezug auf das Alter. Der Grünanteil war vorherrschend sowohl beim Normalkollektiv (67+/- 13%) als auch beim Pathologienkollektiv (64+/-15%). Einzig in der Subgruppe der Zervixkarzinome war eine Zunahme des Blauanteils als Ausdruck eines festeren Gewebes zu verzeichnen (34+/-15% vs. 26+/-13%). Im Schwangerenkollektiv ohne Pathologien zeigte sich ebenfalls eine Dominanz des Grünanteils (67,1%). Die Gewebeelastizität war unabhängig von der Schwangerschaftsdauer, zeigte aber Veränderungen mit dem Alter. Zervixinsuffizienzen waren mit einer Erhöhung des Rot- und Grünanteils vergesellschaftet und waren daher „weicher“ darstellbar.

Zusammenfassung: Die computergestützte und die subjektive Auswertung der Zervixelastizität stimmte gut überein. Zervixkarzinome konnten sicher erkannt

werden, Zervixläsionen (CIN) dagegen nicht. Eine engmaschige Überwachung von Risikoschwangerschaften in Bezug auf drohende Frühgeburt sind mit der real time Sonoelastografie gut durchführbar.

Schlüsselworte: real time Sonoelastografie, transvaginaler Ultraschall, Zervix uteri, Zervixkarzinom, Zervixläsion (CIN), Schwangerschaft, Zervixinsuffizienz, Frühgeburt

real time elastography:

first study to measure the basic tissue elastic properties of the cervix

Introduction: in this study were investigated aged and duration of pregnancy dependend tissue elastic properties and changes of the normal cervix and in pregnant women. The normal findings were compared with the results in a group of patients with focal pathology of the cervix and with cervical insufficiency.

Materials and Methods: a total of 165 patients, among them 52 pregnant women, underwent transvaginal ultrasound using a 9 MHz high-end US device with a vaginal probe. The examiner placed a rectangular ROI in the scans to include the cervix and the cervical canal. The real-time elastography information was color-coded and superimposed on the B-mode scan. A special morphometry software calculated the percentages of red (soft tissue), green (medium hard) and blue (hard tissue) relative to the total area. In addition, two independent readers evaluated subjectively on an analogue scale from 1-5. Statistical analysis was performed using StatXact, SAS, SPFC and SPSS and ANOVA, Wilcoxons test, Pearsons correlation, Mann-Whitney test and the McNemars test.

Results: the color spectrum showed green to be predominant in the normal group of non pregnant women and in the group with cervical pathology, without a difference in age. Significant differences in the blue color spectrum (hard tissue) were only found between the cervical cancer patients and the normal group. In the normal group of pregnant women were no significant changes in color distribution (percentage of green) with duration of pregnancy, but with patient age. Cervical insufficiency showed higher proportions of green and red as a sign of softer tissue.

Conclusion: computer-assisted and subjective evaluation of cervical elastography have a good agreement and allows differentiation of malignancy from normal

findings. CIN can not be identified with this modality. A close monitoring of high-risk pregnancy for premature delivery is able and easy to perform.

Key words: real-time sonoelastography, transvaginal ultrasound, cervix uteri, cervical cancer, cervical lesion (CIN), pregnancy, cervical insufficiency, premature delivery

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiel eines real-time Elastogramms.....	12
Abbildung 2: Verteilung des Gesamtkollektivs.....	14
Abbildung 3: Diagnose bei Aufnahme	17
Abbildung 4: Vorausgegangene Schwangerschaften.....	18
Abbildung 5: Altersverteilung der Schwangeren.....	19
Abbildung 6: Schwangerschaftswochen der Patientinnen.....	19
Abbildung 7: Normalbefund (sicher) (Thomas et al, 2007).....	23
Abbildung 8: Normalbefund (wahrscheinlich) (Thomas et al, 2007).....	23
Abbildung 9: indifferenten Befund (Thomas et al, 2007).....	24
Abbildung 10: Pathologie (wahrscheinlich) (Thomas et al, 2007).....	24
Abbildung 11: Pathologie (sicher) (Thomas et al, 2007).....	25
Abbildung 12: Altersverteilung prämenopausale Gruppe.....	27
Abbildung 13: Ergebnis der Echtzeit-Elastografie prämenopausale Gruppe.....	28
Abbildung 14: Ergebnisse der Elastografie spezifischer Gruppen prämenopausaler Frauen.....	29
Abbildung 15: Ergebnisse der Elastografie prämenopausaler Frauen: Paritätsstatus..	30
Abbildung 16: Altersverteilung der postmenopausalen Frauen.....	31
Abbildung 17: Elastografie bei einer postmenopausalen Patientin.....	31
Abbildung 18: Farbverteilung der Elastografie/postmenopausal.....	32
Abbildung 19: Ergebnisse der Elastografie spezifischer Gruppen postmenopausaler Frauen.....	33
Abbildung 20: Diagnose der Zervixpathologien.....	35
Abbildung 21: Elastografie einer Zervixdysplasie.....	35
Abbildung 22: Elastografie eines Zervixkarzinoms.....	36
Abbildung 23: Ergebnis der Echtzeit-Elastografie Gruppe mit Zervixpathologien im Vergleich zum Normalkollektiv (schraffiert).....	37
Abbildung 24: Gegenüberstellung der Ergebnisse der malignen Stadien.....	37
Abbildung 25: Altersverteilung der Schwangeren.....	40
Abbildung 26: Elastografie bei normaler Schwangerschaft.....	40
Abbildung 27: Elastografie bei Zervixverkürzung.....	41
Abbildung 28: Verteilung der Schwangerschaftsdauer.....	42
Abbildung 29: Prozentualer Anteil der Schwangerschaften.....	42
Abbildung 30: Ergebnisse der Elastografie, Gruppe der Schwangeren im Vergleich zum Normalkollektiv (schraffiert).....	43

Abbildung 31: Ergebnisse in Bezug auf das Alter der Schwangeren.....	44
Abbildung 32: Ergebnisse der Elastografie, Gruppe der Schwangeren mit Pathologien im Vergleich zum Normalkollektiv (schraffiert).....	46
Abbildung 33: Ergebnisse im Zusammenhang mit unterschiedlichen Geburtsverläufen	48

1. Einleitung: Sonografische Verfahren in der Frauenheilkunde

1.1 Historische Grundlagen der gynäkologischen B-Bild-Sonografie

Die Sonografie ist ein bewährtes und seit Jahren in der täglichen Praxis angewendetes diagnostisches und therapeutisches Verfahren. In vielen Bereichen der Medizin, vor allem jedoch in der Frauenheilkunde und Pränatalmedizin, ist der Ultraschall aus der täglichen Arbeit nicht mehr wegzudenken.

Obwohl das Prinzip des Ultraschalls in der Natur weit verbreitet ist und auch ab 1921 in der Schiffstechnik als Echolot genutzt wurde, fand die medizinische Anwendung erst ab 1938 in der Neurologie statt. 1942 konnte der Neurologe Karl Dussik einen Seitenventrikel des Gehirns mittels der eindimensionalen A-Mode-Messung darstellen. Weitere Anwendungsgebiete kamen seit dem Ende der 1940er-Jahre hinzu, so z.B. kardiologische Untersuchungen ebenfalls mit der A-Mode-Messung durch Wolf-Dieter Kreidel. Erste B-Mode-artige Schnittbilder gelangen im Bereich des Abdomens (1945 sonografischer Gallensteinnachweis) und des Halses. 1952 setzte Howry zum Erkennen von Brusttumoren die von ihm entwickelte B-Mode-Technik ein: hier wird ein zweidimensionales Bild erzeugt, indem entweder der Sendekopf in einer Ebene bewegt wird, oder der Sender um eine Achse senkrecht zur Ausbreitungsrichtung des Schalls gedreht wird.

1954 und 1957 wurde das Verfahren in der Pränatalmedizin eingesetzt, der Gynäkologe Ian Donald machte erstmals 1958 mit der A-Mode-Sonografie ein ungeborenes Kind mittels Ultraschall sichtbar (Sohn 2003, S. 2ff.).

In den späten 1960iger-Jahren entwickelte der Franzose Pourcelot ein "continuouswave-Dopplergerät", mit dem er die Signale aller supraaortalen Gefäße in ihrem extracranialen Verlauf ableiten und differenzieren konnte (Pourcelot 1969).

Das erste Echtzeitgerät wurde 1965 für das Mammakarzinomscreening vorgestellt. Es kombinierte in Echtzeit das B-Bild mit einem gepulsten Doppler mit akustischem Signal. Ab den 1980er-Jahren konnte die Sonografie durch serienreife Geräte in weite Teile der Medizin Einzug halten. Zudem wurde es möglich, die Flussrichtung farblich zu kodieren (Büdingen et al. 1993).

Seit den 1990-Jahren kann durch den Einsatz von Kontrastmitteln die diagnostische Aussagekraft weiter erhöht werden. Ein weiteres wichtiges Prinzip ist das 1959 erstmals von S. Satomura angewandte Dopplerprinzip zur Darstellung von Strömungsverhältnissen, besonders in der Kardiologie und Angiologie (Satomura 1959). Farbcodierte Dopplerdarstellungen, die Kombination von Schnittbildsonografie und gepulstem Doppler (sog. Duplexsonografie) sind ebenfalls seit Mitte 1990 möglich (Bollinger et al. 1996). Diese Methode ermöglicht, das Flussprofil eines Gefäßes unter Kontrolle der Gefäßmorphologie abzubilden. Die ersten Anwendungen dienten zur Differenzierung von Karotisstenosen und Gefäßverschlüssen, mit hoher diagnostischer Sicherheit (Strandness 1990).

1.2 Physikalische Grundlagen der gynäkologischen Sonografie

Im Folgenden werden die physikalischen Grundlagen des gynäkologischen Ultraschalls behandelt. Der Fokus liegt hierbei in der für die Praxis relevanten B-Bild Darstellung und der Duplex Sonografie.

1.2.1 B-Bild

Ultraschall besteht aus Schallwellen in einem Frequenzspektrum von 20 kHz bis 1 GHz (Frey et al. 1993). Damit liegt er außerhalb des menschlichen Hörvermögens. In der Diagnostik werden Frequenzen in einem Spektrum von 2 bis 20 MHz verwendet, speziell die geburtshilfliche Diagnostik nutzt Frequenzen zwischen 3 und 5 MHz, die Mamma-Diagnostik zwischen 7,5 und 13 MHz (Frey et al. 2003).

Ultraschall basiert auf der Aussendung von Schallwellen und deren Streuung und Reflexion im Gewebe. Wellen geringer Frequenzen dringen dabei am tiefsten in das Gewebe ein. An den Grenzflächen von Geweben entstehen Reflexionen infolge der Impedanzunterschiede. Die Impedanz ist der dichteabhängige Schallwellenwiderstand, welcher der Ausbreitung der Wellen entgegenwirkt. Der Schall wird daher an Grenzflächen mit großem Impedanzunterschied besonders stark reflektiert (z.B. zwischen Luft und Flüssigkeiten) (Frey et al. 2003).

Zur Diagnose von Gewebeunterschieden wird der Zeitunterschied zwischen dem ausgesendeten Signal und der reflektierten Welle gemessen.

Die heute am häufigsten eingesetzte Betriebsart ist der *Echtzeit B-Modus*, ein 2-D-Schnittbildverfahren. Der B-Mode (engl. für brightness modulation) ist eine Darstellungsform, bei der die Echointensität mit der Intensität des erzeugten Lichtpunktes korreliert ist (Frey et al. 2003). Die Farbdarstellung in Graustufen gibt den Dichteunterschied wieder (Schmidt et al. 2006).

Der Schallkopf des Ultraschallgerätes (Transducer) sendet über die Anregung von Quarzkristallen mit elektrischen Hochfrequenzspannungen kurze, gerichtete Schallwellenimpulse gleicher Frequenz aus (piezoelektrischer Effekt).

Diese Impulse werden von den verschiedenen Gewebeschichten unterschiedlich stark reflektiert, ein Effekt, der als Echogenität bezeichnet wird. Die Zeitdifferenz zwischen ausgesandtem Impuls und empfangenen reflektierten Schallwellen ist proportional der Tiefenlage des Organs bzw. Gewebes. Die Stärke der Reflexion wird als Grauwert auf dem Monitor dargestellt.

Gewebe mit einer hohen Echogenität stellen sich weiß dar, Strukturen mit geringer Echogenität erscheinen folglich schwarz. Die Tiefe eines Gewebes bzw. der reflektierenden Struktur wird aus der Laufzeit der reflektierten Signale berechnet.

Das Maß für den Grauwert eines Bildpunktes auf dem Bildschirm ist die Amplitude eines Echos. Durch die Hinzunahme des 2D-Echtzeitmodus wird das zweidimensionale Schnittbild des zu untersuchenden Organs in Echtzeit erzeugt. Das Schnittbild wird aus einzelnen Linien zusammengesetzt, für jede Linie muss jedoch ein Strahl ausgesendet und empfangen werden. Die Form des Bildes hängt vom jeweils verwendeten Sondentyp ab. Die Kombination aus Echtzeit- und B-Modus ist die heutzutage häufigste Anwendung von Ultraschall in der Medizin.

1.2.2 Duplexsonografie (Farbdoppler)

Bei diesem Verfahren werden durch den piezoelektrischen Kristall im Schallkopf kontinuierlich Ultraschallwellen von konstanter Frequenz ausgesandt; treffen diese auf eine sich bewegende Grenzfläche, wird ein Teil der Wellen mit geänderter Frequenz (Dopplereffekt) reflektiert. Die gemessene Interferenz der Frequenzen kann als niederfrequenter Ton hörbar gemacht werden. Außerdem ist die Berechnung von Geschwindigkeit und Richtung des bewegten Objekts in Bezug auf die Schallkopfposition möglich, z.B. die Beurteilung von Strömungsverhältnissen.

So können die Nabelschnurgefäße sowie die versorgenden uterinen Gefäße lokalisiert und die z.B. die Perfusion dargestellt werden.

Im Rahmen der Schwangerenvorsorge sind in Deutschland entsprechend den AWMF-Richtlinien (015/044) regulär 3 sonografische Untersuchungen im Verlauf vorgeschrieben.¹ Die erste Sonografie erfolgt meist in der 11.-16. SSW, die zweite in der 21.-24. SSW und die letzte dann in der 29.-32.SSW.

Frühzeitig wird der Ultraschall meist schon zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer intakten Schwangerschaft eingesetzt. Jede Untersuchung hat ihre spezielle Indikation (www.dggg.de, Stand August 2008).

Körperliche Besonderheiten oder Missbildungen des Ungeborenen können so bereits in utero erkannt werden. Weiterhin ist eine Geschlechtsbestimmung auf Wunsch der Eltern möglich. Wachstumsverzögerungen, die Kindslage und die Menge des Fruchtwassers können im Verlauf kontrolliert werden.

Zur Erkennung von chromosomalen Aberrationen wie z.B. der Trisomie 21 (Downsyndrom) dient neben der genetischen Untersuchung von durch Amniozentese gewonnenem Material die im ersten Trimester stattfindende Nackentransparenzdichtemessung (NT) mittels Ultraschall (Chudleigh et al. 2007, S.43). Für Detailbilder einzelner Organe und Körperpartien des Fötus ist die im zweiten Trimester stattfindende Feindiagnostik (auch als Organscreening bezeichnet) indiziert.

1.3 Diagnostik der Zervix uteri

Im Folgenden werden einige diagnostische Verfahren für Veränderungen an der Zervix uteri erläutert. Hierbei wird sowohl auf schwangere als auch nicht schwangere Patientinnen eingegangen.

1.3.1 Problematik des Zervixkarzinoms

Das Robert-Koch-Institut gibt 2008 die Schätzung von jährlich 6.190 neu an Zervixkarzinom erkrankten Frauen (Erhebung 2004) in Deutschland an. Dies

¹

Ultraschallrichtlinien. Dt. Ärztebl. 92 (1995) 311-313.

bedeutet eine Zahl von 5-28 Neuerkrankungen altersabhängig von 100.000 Frauen (RKI 2008).

Die Inzidenz schwergradiger zervikaler Dysplasien und Präkanzerosen ist steigend und liegt zurzeit bei ca. 1%. Durch die flächendeckende Einführung der Krebsvorsorge mittels PAP-Abstrichtest konnte die Früherkennung des Zervixkarzinoms entscheidend verbessert werden. Jede Frau ab dem 20. Lebensjahr hat 1x jährlich Anspruch auf eine Krebsvorsorgeuntersuchung des Genitale. Während Dysplasien vorwiegend im jüngeren Alter auftreten, sind Karzinome häufiger im höheren Lebensalter um den Zeitpunkt der Menopause herum anzutreffen.

Da der Anteil an jüngeren Frauen mit Präkanzerosen der Zervix uteri ansteigt, hat sich auch das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose des Zervixkarzinoms auf mittlerweile etwa 52 Jahre gesenkt. Das Zervixkarzinom steht trotz guter Möglichkeiten der Früherkennung an 8. Stelle der Krebserkrankungen bei Frauen, die Letalität beträgt ca. 30% (Beckmann 2004; Beckmann et al. 2005; Fischer et al. 2001).

Die meisten Zervixkarzinome (ca.80%) sind Plattenepithelkarzinome, etwa 20% sind Adenokarzinome (Riethdorf 2001). Dysplasien treten häufig an der Transformationszone zwischen Zylinderepithel und nicht verhornendem Plattenepithel auf sowie im Zervikalkanal (Kiechle 2008). Des Weiteren ist die Infektion der Zervix uteri mit humanen Papillomviren (HPV 16,18,31,45,51 und 58) als nötiger Faktor für die Entwicklung eines Gebärmutterhalskrebses nachgewiesen worden (Winter et al. 2001). Seit Mitte 2007 steht in Deutschland eine Impfung gegen HPV 16 und 18 zur Verfügung.

1.3.2 Diagnostik der normalen und pathologischen Zervix uteri am nicht graviden Uterus

In der Frauenheilkunde und Geburtsmedizin ist die Erkennung und Therapie von malignen Tumoren der Brust und der Zervix uteri von besonderem Interesse. Während in der Mammadiagnostik manuelle Palpation, Mammografie und Sonografie ihren festen Platz zur Erkennung von tumorösen Veränderungen der Brust haben, gibt es zur Früherkennung des Zervixkarzinoms lediglich den zytologischen PAP-Abstrichtest unter Spiegeleinstellung von der Portiooberfläche

und äußerem Zervikalkanal sowie Inspektion, Kolposkopie und bimanuelle Palpation. Dafür ist eine regelmäßige Teilnahme an einer Krebsfrüherkennungsuntersuchung (1-mal jährlich) erforderlich. Bei fortgeschrittenen Stadien eines zervikalen Tumors kommen neben der Inspektion der Vagina und Portio uteri durch Spiegeleinstellung die bimanuelle vaginale und rektovaginale Tastuntersuchung, die Kolposkopie und zur Sicherung der Verdachtsdiagnose eine gezielte Biopsie für eine histologische Bestimmung hinzu. An bildgebenden Verfahren stehen die transvaginale Sonografie, Sonografie der Nieren und der Leber sowie Zystoskopie, Rektoskopie und Hysteroskopie zur Verfügung. Abhängig vom Stadium (ab FIGO IB2) sollte zur ergänzenden Bestimmung der Tumorausbreitung eine Kernspintomografie (MRT) erfolgen. Sonografisch oder CT-gesteuert können von Infiltraten, z.B. im kleinen Becken, Stanzbiopsien entnommen werden (Hillemanns et al. 2004, Petru et al. 2011).

Trotz aller verfügbaren Verfahren ist ein weiteres diagnostisches Zusatzkriterium wünschenswert. Dieses sollte zeitnah und überall durchführbar, kostengünstig und vor allem für die Patientin wenig belastend sein. Die Elastografie stellt also eine viel versprechende Methode zur Gewebebeurteilung auch der Zervix dar.

Eine wichtige Eigenschaft von Gewebe und Organen ist wie oben dargestellt die Eigenelastizität. Durch Entzündungen, Reifungsprozesse aber auch maligne Prozesse kann diese verändert werden oder verloren gehen. Bei tumorös verändertem Gewebe ist daher eine Veränderung der Elastizität zu erwarten (siehe Kapitel 1.2). In experimentellen Studien ex-vivo und an Patientenkollektiven konnte gezeigt werden, dass sich Tumoren von Organen wie Leber, Mamma und Schilddrüse, fester und weniger komprimierbar als gesundes Gewebe zeigen, d.h. ihre Elastizität nimmt ab (Frey 2003; Mazza et al. 2006; Lorenzen et al. 2003; Kemper et al. 2004; Thomas et al. 2006).

1.3.3 Diagnostik der normalen und pathologischen Zervix uteri am graviden Uterus

In der Pränatalmedizin spielt die Erkennung von Zervixpathologien, wie der Zervixinsuffizienz bei Frühgeburten, eine entscheidende Rolle. Frühgeburtlichkeit stellt noch immer die häufigste Ursache für perinatale Morbidität und Mortalität dar. Trotz der intensiven Vorsorgemaßnahmen während einer Schwangerschaft nimmt

die Rate an Frühgeburten (vor der 37.SSW) in den Industrienationen zu. Die Ursachen sind multifaktoriell, ein komplexes Zusammenspiel zwischen Zervixinsuffizienz, Wehentätigkeit, Infektion und Membranaktivierung wird angeschuldigt (Goldenberg et al. 2008; Schneider et al. 2011).

Zervixinsuffizienz ist definiert als ein Eröffnen der Zervix ohne Wehentätigkeit, klaffendem äußeren Muttermund und erweitertem Zervikalkanal und ist eine Ursache für aufsteigende Infektionen (ACOG 2004; Schneider et al. 1998; Pschyrembel 1998, S. 1716). Durch die gesteigerte Prostaglandinsynthese bei einer Amnionitis wird gleichzeitig auch die Wehentätigkeit gefördert. Zervixinsuffizienz ist häufig auch Ursache von Spätaborten. Inwieweit das Alter der Schwangeren oder auch die Schwangerschaftsdauer einen Einfluss auf die Gewebeelastizität haben, ist noch ungeklärt.

Die Zervix uteri besteht anatomisch aus kollagenen Fasern mit geringem muskulären Anteil. Physiologischerweise werden die Kollagene während der Schwangerschaft durch PGS2 (Decortin) stabilisiert und durch PGS1 (Biglykan) im letzten Trimenon aufgelöst. Diese physiologischen Prozesse können gestört werden und damit zu einer frühzeitigen Zervixreifung führen.

Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass die Zervixlänge im Schwangerschaftsverlauf abnimmt und dafür die Weite zunimmt. Je kürzer jedoch die Zervix im 2. Trimenon ist oder je weiter das Os internum (Trichterbildung), umso größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt (Arabin et al. 2001; Iams et al. 1996; Guzman et al. 1998; Leitich et al. 1999; Husslein 2001; Doyle et al. 2004).

Zur Messung der Zervixlänge wird routinemäßig der transvaginale Ultraschall (5-8,5 MHz) im Sagittalschnitt eingesetzt (Kiechle 2000; Meijer-Hoogeveen et al. 2006). Er ist das bislang genaueste Messverfahren verglichen mit der klinischen Untersuchung (bimanuelle Palpation) und der abdominalen Sonografie. Die Anwendung ist für Mutter und Kind ungefährlich, da keine Strahlenbelastung vorliegt und nur eine geringe Infektionsgefahr besteht. Auch kann der Zervikalkanal mit einer eventuell bestehenden Trichterbildung beurteilt werden.

Bei drohenden Aborten erfolgt neben der palpatorischen Ermittlung der Muttermundweite ebenfalls die sonografische Beurteilung. Zur Kontrolle des Therapieverlaufs kann der Ultraschall als nicht invasives, bildgebendes Verfahren angewandt werden. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist durch

Bilddokumentation gegeben.

1.4 Die Elastografie als neues sonografisches Verfahren

In den letzten 10 Jahren wurden mehrere sonografische Methoden zur Ermittlung des Zusammenhangs von Gewebestruktur und Elastizitätseigenschaften entwickelt und auf ihre Eignung zur Tumordiagnostik überprüft. Die möglichst non-invasive Erkennung von Tumoren und ihrer Dignität ist dabei Forschungsinhalt verschiedener Arbeitsgruppen.

Mit der real-time Elastografie können die viskoelastischen Eigenschaften von Gewebe abgebildet werden (Srinivasan et al. 2002). Extern einwirkende mechanische Veränderungen auf ein entsprechendes Gewebe bewirken Dehnungsänderungen, die mithilfe von Hochfrequenz-Ultraschallscannern aus der Verschiebung des Gewebes aufgezeichnet und anhand von Korrelationsmethoden geschätzt werden (Ophir et al. 1991; Frey 2003).

Da Gewebeeigenschaften über den Elastizitätsmodul charakterisiert werden können, ist es möglich, über Messungen zur Elastizität Unterschiede zwischen gesundem und Tumor-Gewebe darzustellen. Elastizität ist die Fähigkeit eines Körpers oder Gewebes, durch äußere Kräfte verursachte Form- und Volumenänderungen nach Beendigung der Krafteinwirkung rückgängig zu machen. Der Elastizitätsmodul ist das Verhältnis der erforderlichen Spannung (Druck) zur erzielten relativen Längenänderung (Dehnung). Tumoren sind oftmals rigider als das sie umgebende Gewebe, der Unterschied zwischen weichem gesundem Gewebe und hartem tumorgenem Gewebe zeigt sich darin, dass letzteres geringere Dehnungswerte aufweist (Cespedes et al. 1993; Frey 2003; Thomas et al. 2006a).

Die Elastografie bietet über den Vergleich der Reflexion der Ultraschallwellen eines normalen Gewebes mit einem Tumorgewebeareal daher die Möglichkeit, die Gewebeeigenschaften zu beurteilen.

Während der Untersuchung wird das Organ oder Gewebe unter standardisierten Bedingungen mit dem Schallkopf leicht komprimiert. Anschließend wird im Dual-Bild der zu untersuchende Bereich farbcodiert überlagert. Die real-time Elastografie stellt eine ideale Kombination der visuellen Darstellung über farbige Ultraschallbilder analog der Doppler-Sonografie mit Daten der mechanischen Eigenschaften des Gewebes dar, um pathologische Gewebeveränderungen in

Echtzeit zu erkennen (Ophir et al. 1991; Konofagou et al. 1998).

Ohne größeren technischen Aufwand ist die Elastografie neben der üblichen palpatorischen Beurteilung (bimanuelle, klinische Untersuchung) in den Arbeitsablauf integrierbar. Farbiges Elastografiebild und der B-Bild-Modus können gleichzeitig nebeneinander betrachtet werden.

Nach der Entwicklung der Methode am Kompetenzzentrum Medizintechnik Ruhr KMR, Bochum 1991, gab es 2001 erste Ergebnisse zur Diagnose des Prostatakarzinoms mittels Hochfrequenz-Ultraschall (Ermer 2002; Rhymer 2003). Anwendungen in der Leber-Diagnostik und zur Untersuchung von Mammakarzinomen wurden kürzlich beschrieben (Bercoff et al. 2003; Thomas et al. 2004; Varghese et al. 2004). Viel versprechende Anwendungsgebiete der real-time Elastografie mit hoher Sensitivität und Spezifität bestehen zurzeit vor allem in der Schilddrüsen-, Leber-, Prostata- und Mammadiagnostik (Matsumura et al. 2004; Thomas et al. 2006; Sumura et al. 2007; Friedrich-Rust et al. 2008; Pallwein et al. 2007; Saftoiu et al. 2006).

Für die Untersuchung der Zervix uteri mit der real-time Elastografie liegen derzeit orientierende Ergebnisse vor (Thomas et al. 2007).

2. Aufgabenstellung

Mit der real-time Elastografie als modernes Ultraschallverfahren sollte erstmals die Elastizität der Zervix uteri in vivo erfasst werden. Hierzu wurden insgesamt 169 Frauen im Alter von 17 bis 79 Jahren transvaginal sonografiert. Es erfolgte eine Einteilung in 113 nicht schwangere und 56 schwangere Frauen.

Im Rahmen dieser Kollektivbildung stellten wir uns folgende Fragen zur Zervixelastografie am nicht graviden Uterus:

1. Ist eine Veränderung der Zervixelastizität altersabhängig? (z.B. Erfassung der natürlichen Veränderung der Zervix durch Alterungsprozesse, mögliche Einflüsse einer postmenopausalen Hormoneinnahme im Vergleich zu prämenopausalen Frauen).
2. Sind anamnestische Faktoren eine signifikante Einflussgröße für die Zervixelastografie? (Wie wirken sich z.B. häufige chirurgische Manipulationen oder mechanische Belastungen der Zervix auf die Gewebeelastizität aus?)
3. Besteht eine signifikante Veränderung der Farbverteilung beim Vergleich zwischen Zervixpathologien zum Normalkollektiv?
4. Ist die subjektive Einteilung der Zervixelastografie gleichwertig der computergestützten Analyse?

An dem Schwangerenkollektiv stellten wir uns entsprechend die Fragen:

1. Ist die Zervixelastografie am schwangeren Uterus abhängig vom Alter der Graviden?
2. Verändert sich die Zervix in ihren elastischen Eigenschaften mit zunehmender Schwangerschaftsdauer?
3. Gibt es anamnestische Daten, welche das Risiko für eine Veränderung der Elastizität erhöhen?
4. Ausblick: Führt die Zervixelastografie zur besseren Einschätzung einer drohenden Frühgeburtlichkeit bei bestehender Zervixinsuffizienz?

3. Methoden

3.1 Technische Grundlagen und Untersuchungsgeräte

In den letzten Jahren wurden sonografische Verfahren zur Darstellung der Gewebeelastizität entwickelt und im Experiment evaluiert. Da Tumorerkrankungen oftmals zu einer pathologischen Veränderung des Gewebes, meist zu einer Verhärtung führen, liefert eine Abbildung und Einschätzung der Elastizität u. U. wichtige Hinweise auf die Dignität eines Tumors.

Das konventionelle B-Bild basiert auf Echosignalen, welche ein Gewebe durchtreten und reflektiert werden. Bei der real-time Elastografie werden einem vorher festgelegtem Areal des B-Bildes die Ergebnisse der Elastizitätsberechnung farbcodiert überlagert, ähnlich wie bei der Farbdoppler-Sonografie. Die drei Basisfarben sind rot, blau und grün. Somit stellen sich weiche, gut deformierbare Gewebe als rote Areale dar; härtere, schlecht komprimierbare Gewebeanteile erscheinen blau. Gelb- und türkisfarbene Farbanteile wurden standardmäßig einer der Basisfarben zugeordnet.

Abbildung 1 gibt ein Beispiel eines real-time-Elastogramms einer prämenopausalen gesunden 29-jährigen Frau. Anamnestisch wurde nach einem PAP III D - Befund eine Biopsie und Laserkoagulation durchgeführt, außerdem Einnahme eines oralen Kontrazeptivums.

Das rechts gezeigte B-Bild gibt eine normale Zervix wieder, das linke Elastogramm die Farbverteilung. Farbverteilung: Rot: 1,91%, Blau: 11,22%, Grün: 86,87%;

Um eine Darstellung der Gewebeelastizität in Echtzeit zu ermöglichen, sind die „kombinierte Autokorrelationsmethode“ und die „finite-Elemente-Methode“ eingesetzt worden.

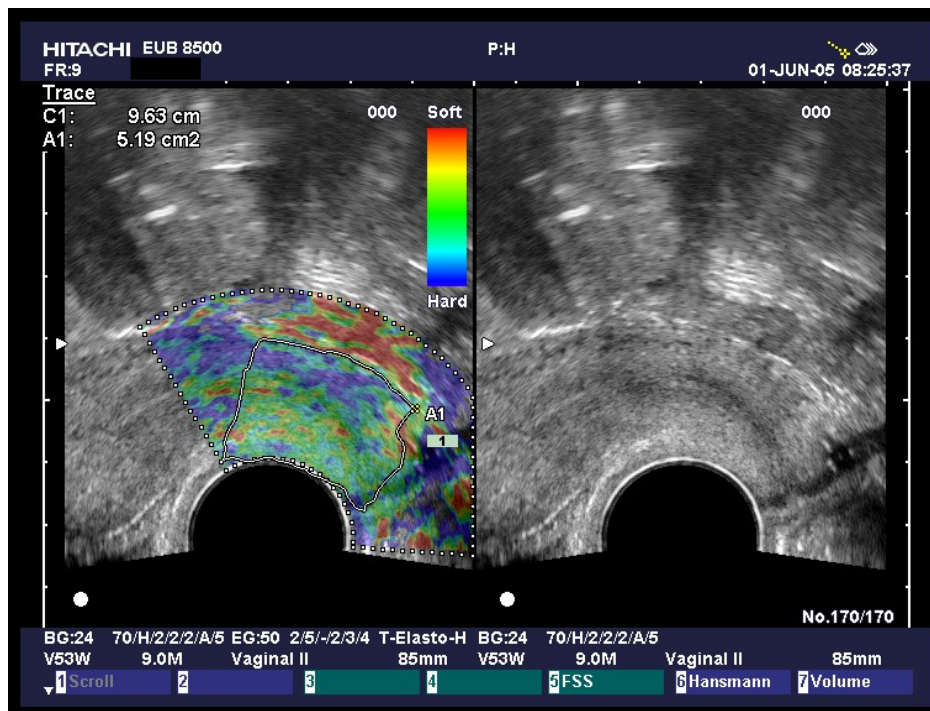


Abbildung 1: Beispiel eines real-time Elastogramms

Bei der kombinierten Autokorrelationsmethode werden die Echofrequenzmuster entlang eines Ultraschallstrahls über die Zeit verglichen. Eine gleichzeitige Erfassung nebeneinander liegender Ultraschallstrahlen kompensiert die seitliche Verschiebung von verhärtetem Gewebe bei Kompression. Aus den ermittelten Verschiebungen lässt sich das Dehnungsfeld rekonstruieren, daher kann man Rückschlüsse auf die Elastizität ableiten. In Verbindung mit der finite-Elemente-Methode (FEM) gelingt eine noch präzisere Erfassung der Elastizitätswerte.

Die FEM ist ein mathematisches Verfahren, mit dessen Hilfe sich Verformungen unter Belastung und komplexe Strömungs- und Fließverhalten berechnen lassen. Komplexe geometrische Strukturen, z. B. Organe, werden in kleine, „einfache“ Teilchen (finite Elemente) mit bekanntem Verhalten unterteilt. An einem solchen Teilchen (z.B. Würfel) wird nun die auftreffende Kraft mit der daraus resultierenden Deformation berechnet. Leistungsfähige Computer berechnen daraus das Zusammenwirken der einzelnen Elemente und damit das Verhalten der gesamten komplexen Struktur.

Die Erfassung, Messung und Visualisierung der Gewebeelastizität erfolgt in Echtzeit.

Für die Untersuchung der Patientinnen wurde der HITACHI EUB-8500 mit einer vaginalen Schallkopfsonde (EUP-V 53W, HITACHI) von 9 MHz verwendet. Er

verfügt über die dazu notwendige Rechnerplattform. Zusätzliche Vorrichtungen oder Sensoren sind nicht nötig. In der normalen klinischen Routine ist sowohl der B-Bild-Modus als auch die real-time Elastografie ohne größeren Aufwand verfügbar. Beide Bilder können zeitgleich nebeneinander betrachtet werden (Dual-Mode). Eine Bilddokumentation sowie kurze Videoaufzeichnungen sind möglich.

3.2 Patientenkollektiv

Im folgenden Kapitel werden die Rekrutierung der Patientinnen und die Zusammensetzung der verschiedenen Kollektive beschrieben.

3.2.1 Einteilung des Kollektivs

Alle untersuchten Frauen waren Patientinnen der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in der Charité-Campus Mitte. Im Rahmen der stationären Aufnahme wie auch der Schwangerenvorsorge wurden die Patientinnen transvaginal sonografiert. Der zusätzliche Zeitaufwand im Rahmen der Routineuntersuchung betrug für die Elastografie lediglich einige Minuten. Zur Durchführung der Elastografie wurde das Einverständnis der informierten Patientin im Vorfeld eingeholt. Die einzigen primären Ausschlusskriterien waren der Zustand nach Hysterektomie (HE) bzw. Nichteinwilligung der Patientin. Eine Selektion erfolgte nicht.

Wir untersuchten insgesamt 169 Patientinnen (n=169), davon 47 postmenopausale Frauen (n=47) sowie 66 prämenopausale Frauen (n=66) und 56 Schwangere. Von insgesamt 165 Patientinnen war eine Datenauswertung möglich. Aufgrund schlechter Bildqualität und Artefaktüberlagerung sowie nicht sicher abgrenzbarer anatomischer Strukturen wurden 4 Patientinnen aus der Datenauswertung ausgeschlossen.

Das Alter der Patientinnen lag im Bereich zwischen 17 und 79 Jahren, im Mittel bei 45 Jahren.

Weiterhin wurden die Frauen wie folgt unterteilt:

1. Postmenopausal ohne Zervixpathologie: 40 Patientinnen (n=40), das mittlere Alter lag bei 62,5 Jahren
2. Prämenopausal ohne Zervixpathologie: 49 Patientinnen (n=49), das mittlere Alter lag bei 39 Jahren
3. Patientinnen mit Zervixpathologie: 24 (n=24), davon 17 prämenopausale und 7 postmenopausale Frauen; das mittlere Alter lag bei 42 Jahren
4. Schwangere: insgesamt 52 Frauen, das mittlere Alter lag bei 30 Jahren, bei 11 (n=11) von ihnen bestand eine Zervixpathologie.

Abbildung 2 zeigt die Verteilung.

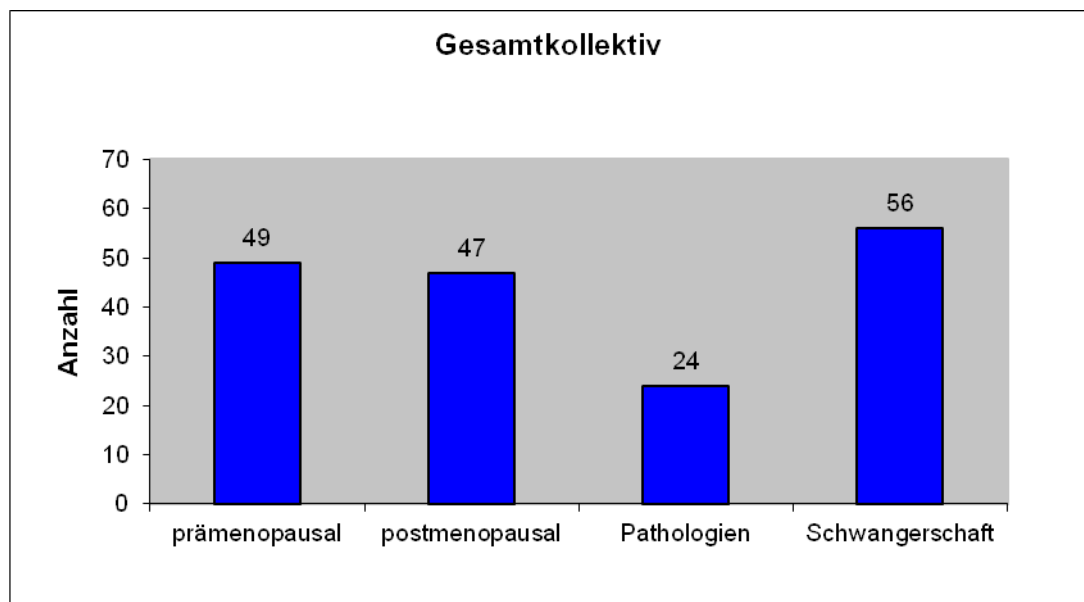


Abbildung 2: Verteilung des Gesamtkollektivs

Die Einteilung der Zervixpathologien erfolgte nach folgendem Schema:

1. leichte Dysplasien CIN I (cervikale intraepitheliale Dysplasie)
2. mittelschwere Dysplasien CIN II
2. schwere Dysplasien CIN III → Wertung als Präkanzerose
3. Carcinoma in situ → Präkanzerose
4. Zervixkarzinom; Stadieneinteilung nach FIGO

Die Stadieneinteilung der Zervixpathologien erfolgte unter Verwendung medizinischer Fachliteratur (Schmidt-Matthiesen, „Gynäkologie und Geburtshilfe“, Schattauer Verlag, 8. Auflage 1994, S. 463 ff.).

Alle untersuchten Frauen wurden in 2 Hauptgruppen unterteilt: schwangere Frauen und nicht schwangere Frauen. Eine weitere Unterteilung der nicht Schwangeren erfolgte in prämenopausale und postmenopausale Patientinnen. Bei den Schwangeren wurde das Normalkollektiv mit der Untergruppe der Frauen mit Zervixinsuffizienz verglichen.

Für das Normalkollektiv der nicht schwangeren Frauen ist die Untergruppe der Patientinnen mit pathologischen Zervixveränderungen bzw. Zervixkarzinom zum Vergleich herangezogen worden. (s. Abb.2)

3.3.2 Anamnese

Die Anamnese ist, neben der körperlichen Untersuchung, das erste und wichtigste nicht invasive Diagnoseverfahren. In dieser Studie wurden die eigenen Angaben der Patientinnen zu Beschwerden und Krankheitssymptomen sowohl für das Gesamtkollektiv als auch modifiziert für das Kollektiv der Schwangeren erhoben.

Gesamtkollektiv

Alle Patientinnen wurden um folgende anamnestische Daten gebeten:

- ⌚ Alter
- ⌚ Menarche, regelmäßiger Menstruationszyklus ja/nein
- ⌚ stattgehabte vaginale Geburten
- ⌚ stattgehabte Schnittentbindungen (Z.n. Sectio caesarea)
- ⌚ stattgefundene Aborte
- ⌚ durchgeführte Interruptiones, Kürettagen oder Hysteroskopien (Eingriffe, bei denen eine Zervikalkanalaufdehnung nötig ist)
- ⌚ andere Zervixoperationen wie Konisationen, Laserbehandlungen, PE's etc.
- ⌚ Hormoneinnahme (zur Kontrazeption, zur hormonellen Stimulation bei Kinderwunschbehandlung oder als postmenopausale Hormonersatztherapie).

Ein großer Anteil der nicht schwangeren Frauen kam primär wegen eines Mammakarzinoms zur stationären Aufnahme (n=24), weitere 24 Frauen wiesen ein Zervixkarzinom auf, 6 Frauen (n=6) suchten die Station zur Abklärung gutartiger Veränderungen der Brust auf, bei den restlichen Patientinnen standen vor allem urogynäkologische Probleme wie Uterus/Ovarienveränderungen (n=27), Unterbauchschmerzen, Blutungen und Sterilität (n=24) im Vordergrund. Drei Probandinnen waren völlig gesund und meldeten sich freiwillig zur Teilnahme (Abb. 3).

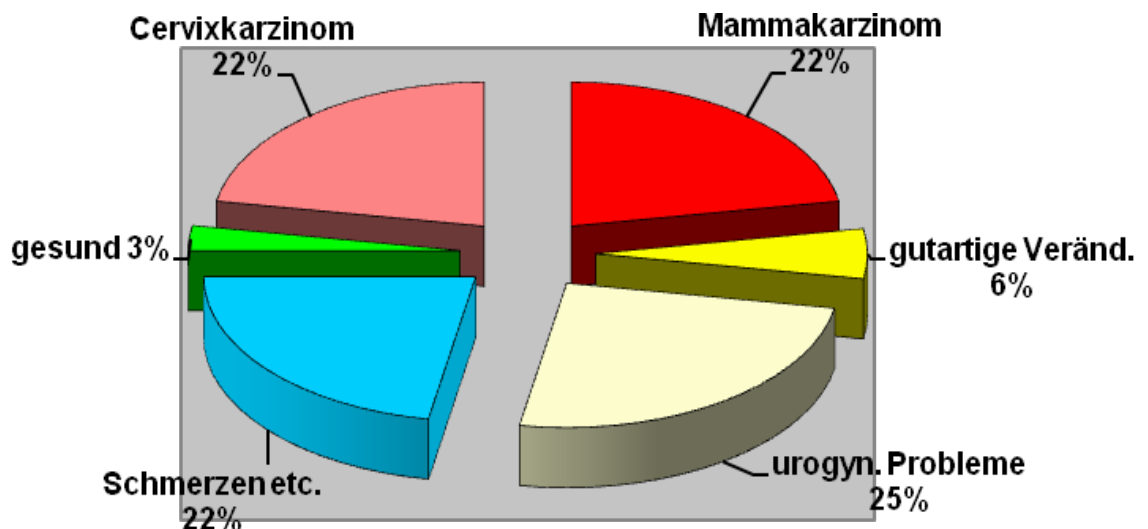


Abbildung 3: Diagnose bei Aufnahme

Schwangere Patientinnen

In die Gruppe der schwangeren Frauen konnten insgesamt 52 Patientinnen eingeschlossen werden. Es wurden sowohl Patientinnen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf als auch mit Risikoschwangerschaften und Zervixinsuffizienz untersucht. Zusätzlich wurden anamnestische Daten wie Raucherstatus, vaginale Infektionen während der aktuellen Schwangerschaft, das Stadium der Schwangerschaft (SSW) und die Anzahl vorausgegangener Frühgeburten erhoben.

Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Anzahl der stattgehabten Schwangerschaften.

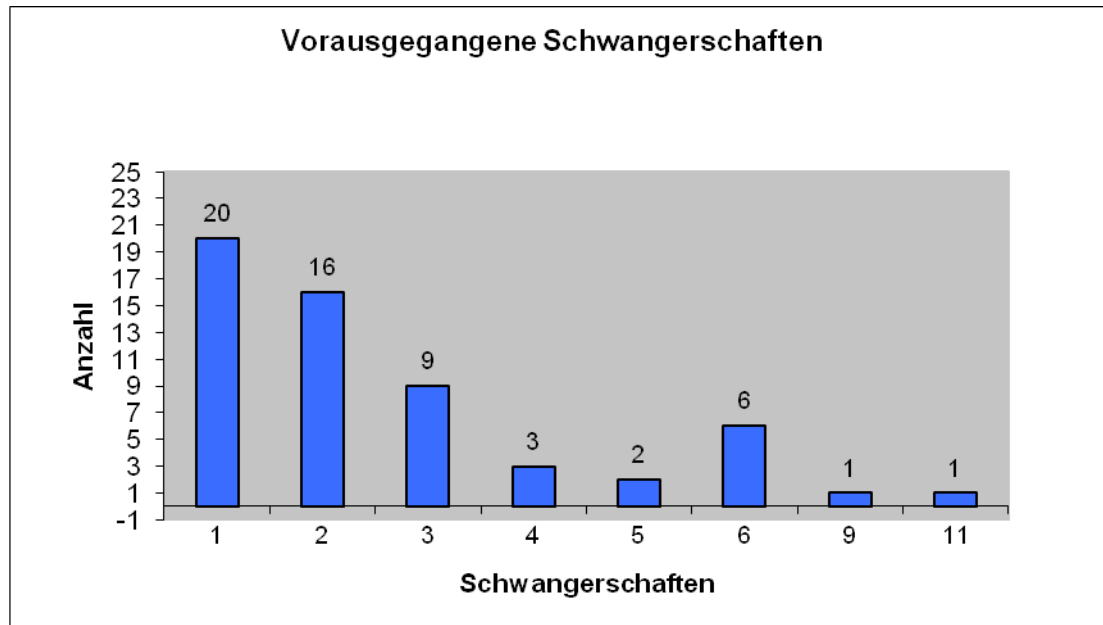


Abbildung 4: Vorausgegangene Schwangerschaften

Das Alter der Patientinnen betrug zwischen 17 und 42 Jahren, im Mittel 30 Jahre. 3 Patientinnen waren Raucherinnen, 17 der Frauen, die bereits mehrere Schwangerschaften erlebten, hatten darunter auch Fehlgeburten. Weitere 17 nannten eine vaginale Infektion während der Schwangerschaft. Die Dauer der Schwangerschaft lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 11 bis 40,2 Schwangerschaftswochen (SSW), im Mittel bei 28 SSW.

Abbildung 5 zeigt die Altersverteilung, Abbildung 6 die Verteilung der Schwangerschaftsdauer.

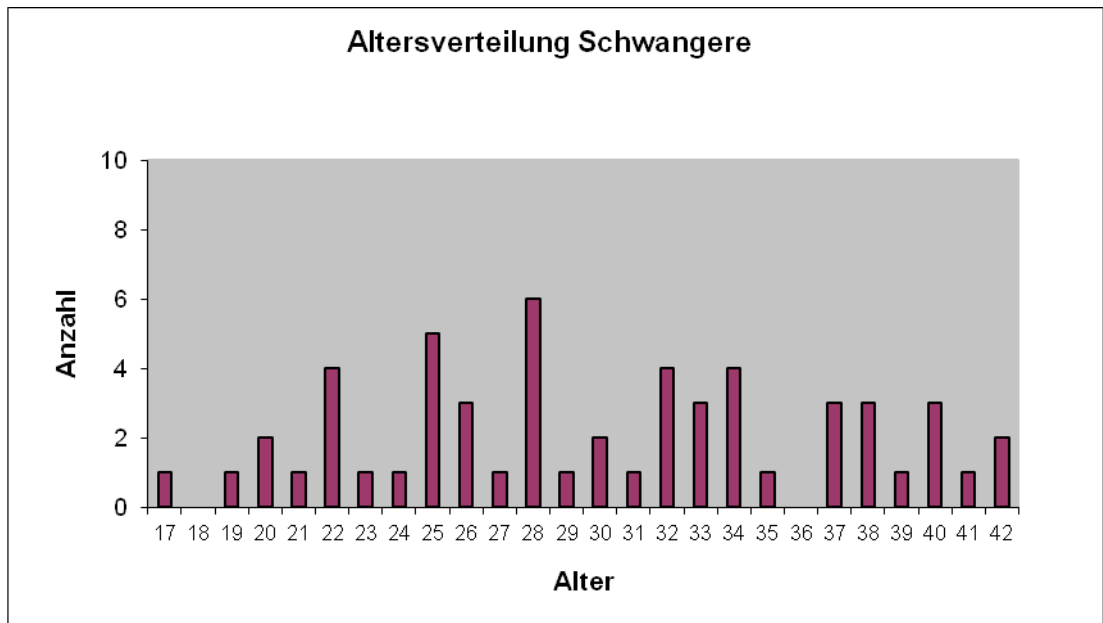


Abbildung 5: Altersverteilung der Schwangeren

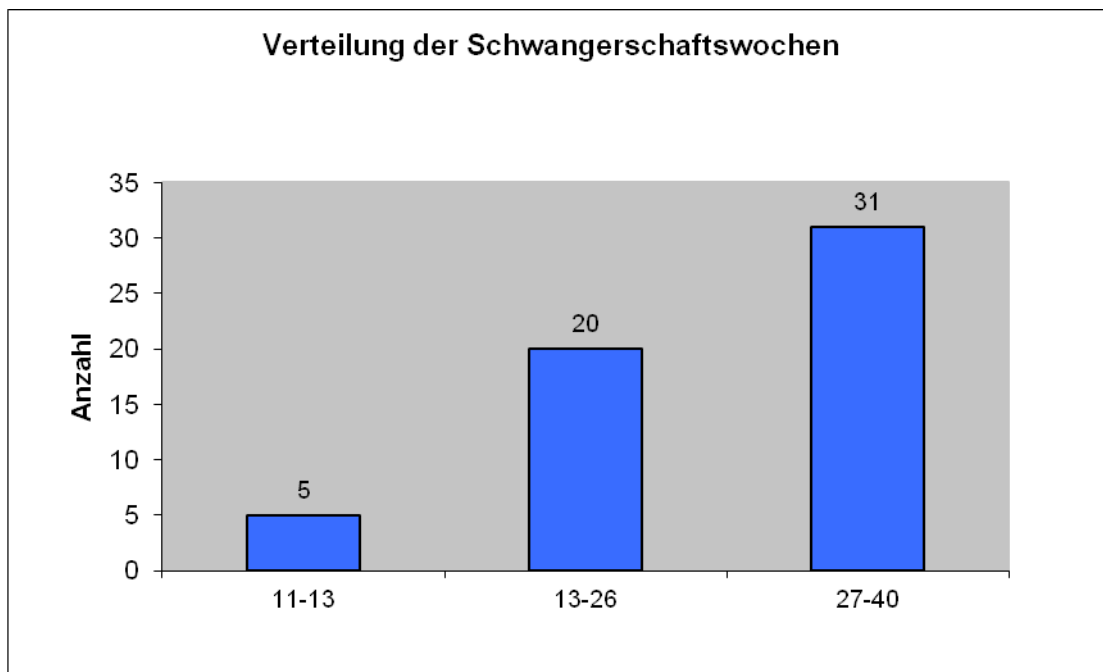


Abbildung 6: Schwangerschaftswochen der Patientinnen

Bei 10 von ihnen (n=10) war eine Zervixinsuffizienz klinisch nachgewiesen worden, definitionsgemäß als Zervixlänge unter 3 cm im 2. Drittel bzw. im letzten Drittel der Schwangerschaft sowie Eröffnung des Muttermundes ohne Wehentätigkeit.

Eine Trichterbildung des Zervikalkanals wurde nach folgender Skala bewertet: kein Trichter=0, T-förmiger Trichter=1, V-/Y-förmiger Trichter=2, U-förmiger Trichter=3.

Bei einem Teil der Schwangeren (n=30) konnten auch der Zeitpunkt, Geburtsverlauf und die Art der Entbindung eruiert werden. Ferner waren die Geburtsdauer, Muttermundweite bei Aufnahme, ein künstlich herbeigeführter Blasensprung und eine Einleitung mit vaginalem Gel von Interesse. Hierzu wurden die Entlassungsberichte bzw. Krankenakten aus dem Archiv der Charité oder von den behandelnden Gynäkologen angefordert und ausgewertet.

3.2.3 Durchführung und Bildanalyse

Nach Erhebung der Anamnese und körperlichen Untersuchung erfolgte eine transvaginale Sonografie bei leerer Blase. Die Vaginalsonde wurde ohne Druck eingeführt, zur gleichmäßigen Farbdarstellung war jedoch ein leichter Druck nötig ohne die anatomischen Strukturen zu stark zu komprimieren. Die Zervix uteri wurde im B-Bild Modus sagittal eingestellt und in ihrer Länge vermessen. Der Zervikalkanal stellte sich dabei als sichtbare Linie zwischen innerer und äußerer Öffnung dar. Die Region of interest (ROI) wurde umfahren, markiert und dokumentiert (in allen Fällen die Zervix uteri in gesamter Ausdehnung mit Umgebung). Bei Zuschaltung der Elastografiefunktion wurde die ROI farblich überlagert. B-Bild und Elastografiebild konnten so zeitgleich nebeneinander im Dual Mode betrachtet und ebenfalls eine Bildspeicherung vorgenommen werden. Auch eine kurze Videoaufzeichnung der Sonoelastografie ist in allen Fällen dokumentiert worden.

Alle Befunderhebungen sind von eingewiesenen Untersuchern vorgenommen worden. In die computerassistierte Auswertung gingen nur die elastografischen Bilder ein. Die verwendete Software, „Leica QWin Standard“, (Leica Microsystems Imaging Solutions Ltd, PO Box 86, 515 Coldhams Lane, Cambridge, CB1 3XJ, United Kingdom) berechnete die prozentualen Anteile der drei Basisfarben im Verhältnis zur Gesamtfläche. Außerdem erfolgte eine subjektive Analyse der

verhältnismäßigen Anteile von rot, grün und blau an der Gesamtfläche. Die Bewertung durch 2 unabhängige Betrachter basierte auf folgender Analogskala:

0	0%
1	1-10%
2	10-20%
3	20-30%
4	30-40%
5	40-50%
6	50-60%
7	60-70%
8	70-80%
9	80-90%
10	90-100%

Beide Betrachter mussten sich in der subjektiven Bewertung eines normalen oder pathologischen Befundes anhand der Farbverteilung in der ROI im Konsens befinden. Gemäß eines Klassifikationssystems für Brusttumoren nach Matsumura et al. wurde folgende Skala verwendet:

1 = sicher Normalbefund,

2= wahrscheinlich Normalbefund,

3= unbestimmt

4= wahrscheinlich pathologischer Befund,

5= sicher pathologischer Befund,

um das Aussehen bzw. die Form der Zervix zu beschreiben. Somit konnten normale und pathologische Veränderungen, auch anhand der Farbverteilung, standardisiert beschrieben werden.

Die Betrachter hatten zum Zeitpunkt ihrer Analysen keine Kenntnisse über die Diagnosen der Patientinnen oder sonstige klinische Untersuchungsbefunde, welche durch Inspektion, manuelle Palpation und Histologie von Biopsiematerial gewonnen wurden.

Auf den folgenden Seiten sind zur besseren Visualisierung jeweils Originalbilder, bestehend aus B-Bild und dazugehörigem farblichen Elastogramm, sowie schematische Zeichnungen mit Erläuterungen versehen worden.

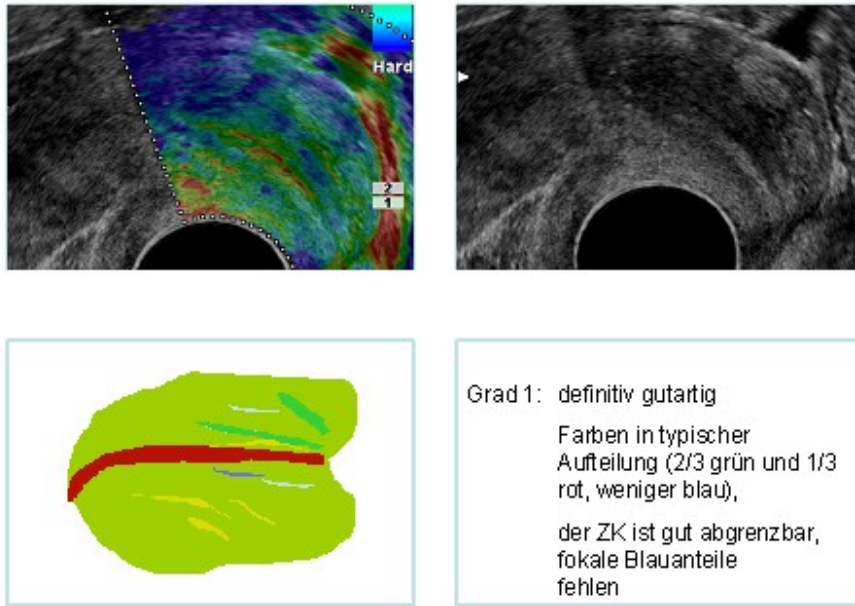


Abbildung 7: Normalbefund (sicher) (Thomas et al, 2007)

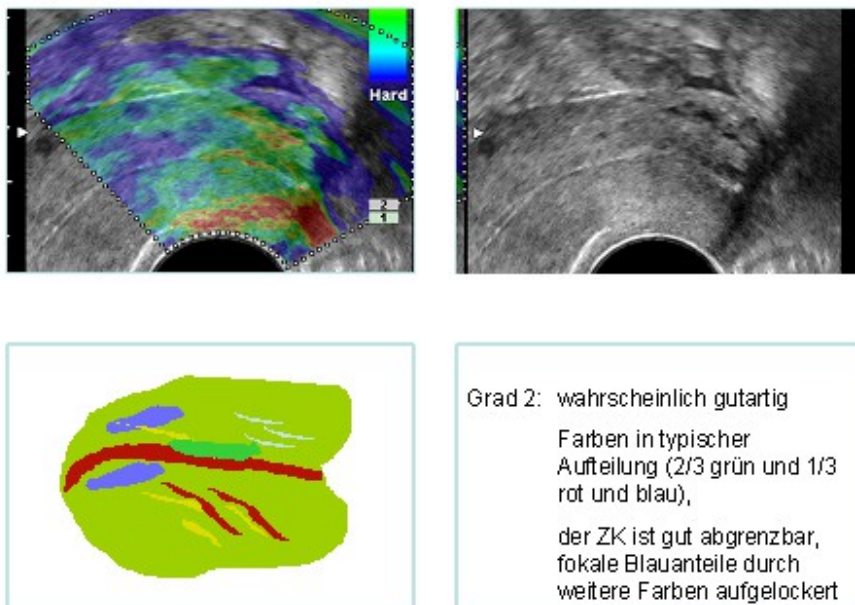
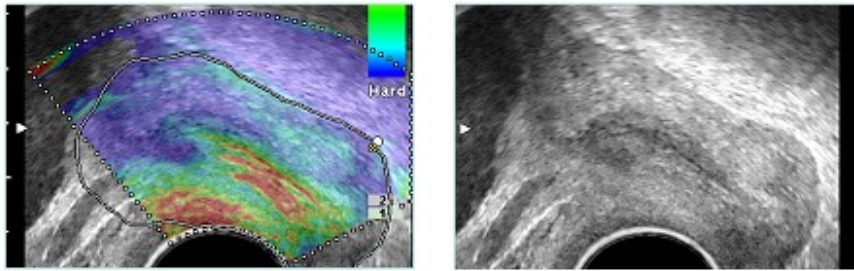
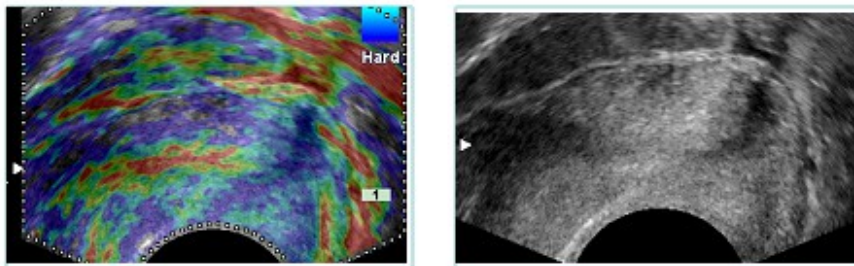


Abbildung 8: Normalbefund (wahrscheinlich) (Thomas et al, 2007)



Grad 3: indifferent
 Farben in typischer
 Aufteilung (2/3 grün und 1/3
 rot und blau),
 der ZK ist noch abgrenzbar,
 umschriebener fokaler
 Blauanteil möglich

Abbildung 9: indifferenten Befund (Thomas et al, 2007)



Grad 4: wahrscheinlich pathologisch
 Farben mit pathologischer
 Aufteilung (blau>rot),
 der ZK ist nicht vollständig
 abgrenzbar, fokal suspekter
 Blauanteil, Organkontur
 noch erhalten

Abbildung 10: Pathologie (wahrscheinlich) (Thomas et al, 2007)

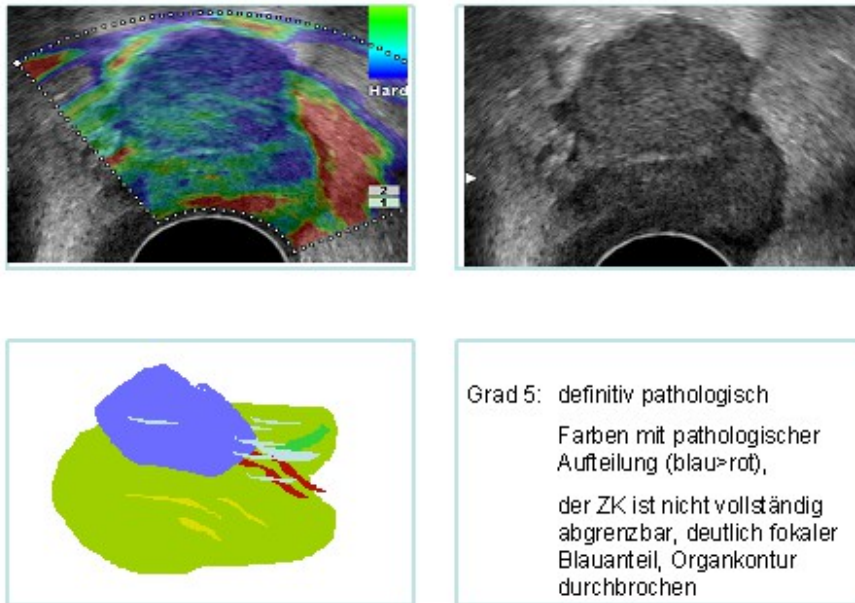


Abbildung 11: Pathologie (sicher) (Thomas et al, 2007)

3.4 Statistik

Zuerst wurde die prozentuale Verteilung der drei Basisfarben rot, blau und grün bei Normalbefunden und Zervixpathologien berechnet.

Zur Erfassung subtiler Unterschiede in der Elastizität wurde aus den Rot- und Grünanteilen ein Elastizitäts-Gewebe-Quotient (EGQ) gebildet. Er berechnet sich wie folgt: $EGQ = \%rot / \%grün$.

Eine Analyse der Varianz (Analysis of Variance → ANOVA) wurde zur Korrelation des EGQ mit Alter und Schwangerschaftsdauer verwendet. Das Normalkollektiv der Schwangeren wurde in 2 Untergruppen geteilt: Frauen vor und einschließlich der 26. Schwangerschaftswoche und nach der 26.SSW. Zur Erfassung von Beziehungen zwischen Gewebselastizität und Schwangerschaftsdauer wurden die erhobenen Daten mit dem Mann-Whitney Test und ANOVA verglichen. Die Kollektive der Patientinnen mit bzw. ohne Zervixinsuffizienz wurden statistisch mit dem Wilcoxon-Test und Mc Nemars-Test ausgewertet.

In der Gruppe der nicht schwangeren Patientinnen wurden die Resultate für jede Farbe mit dem Mann-Whitney U Test verglichen. Die Ergebnisse der subjektiv erhobenen Scores wurden mit dem Wilcoxon Reihen-Test verglichen; die subjektiven Scores der pathologischen Zervixveränderungen wurden mit Pearsons-

Korrelations-Koeffizient mit den histologischen Befunden abgeglichen. Auch hier erfolgte die Beurteilung einer Korrelation zwischen EGQ und Patientinnenalter mit Hilfe von ANOVA.

Die statistischen Softwareprogramme StatXact, SAS, SPFC und SPSS fanden Anwendung.

4. Ergebnisse

4.1 Zervixelastografie am Normalkollektiv

In dem nun folgenden Kapitel wird auf die Ergebnisse der Zervixelastografie eingegangen, welche am zervixgesunden Kollektiv erhoben worden sind. Um eventuelle altersabhängige Veränderungen der Zervix uteri zu erfassen und vergleichen zu können, sind die Patientinnen daher jeweils der prämenopausalen oder der postmenopausalen Gruppe zugeordnet worden.

4.1.1 Gesamtkollektiv

Von insgesamt 113 untersuchten Frauen gehörten 89 Patientinnen zum Normalkollektiv.

4.1.1.1 Prämenopausale Gruppe

Innerhalb des Normalkollektivs (n=89) konnten 49 Frauen der prämenopausalen Gruppe zugeordnet werden, das Alter lag im Mittel bei 39 Jahren (17-53 Jahre). Abbildung 12 zeigt die Altersverteilung.

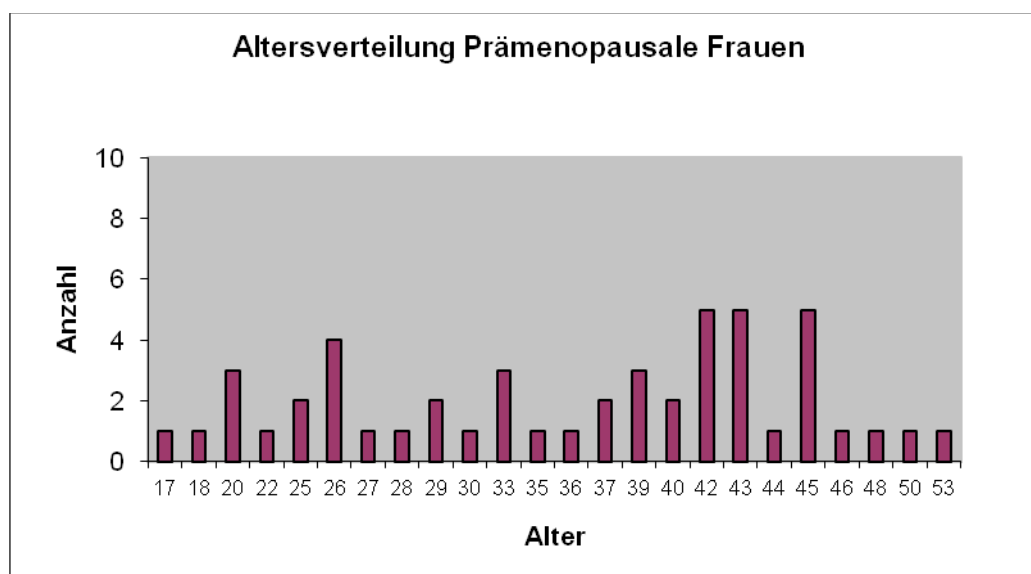


Abbildung 12: Altersverteilung prämenopausale Gruppe

Alle drei Basisfarben (rot für weiches, grün für intermediäres und blau für festes Gewebe) traten in diesem Kollektiv auf. Auffallend war ein Vorherrschen des Grünanteils. Es zeigte sich folgende Farbverteilung in der computergestützten Analyse (Abb. 13):

Intermediäres Gewebe (Grün): 66,4%± 13,1%

Festes Gewebe (Blau): 25,8%± 13,7%

Weiches Gewebe (Rot): 7,6%± 5,2%

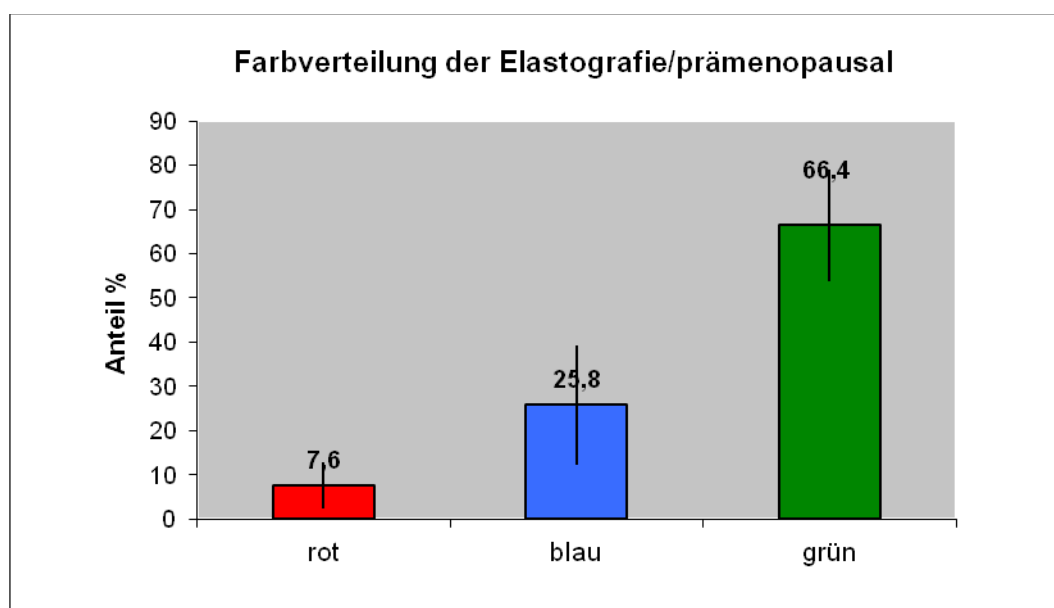


Abbildung 13: Ergebnis der Echtzeit-Elastografie prämenopausale Gruppe.

Die meisten Patientinnen suchten aufgrund altersentsprechender Beschwerden die Sprechstunde auf oder wurden von ihren ambulanten Frauenärzten überwiesen. Im Vordergrund standen Krankheitsbilder wie Ovarialtumoren, primäre Sterilität, unklare Unterbauchschmerzen, Endometriose, Zyklusstörungen, Entzündungen aber auch Brusttumoren in Einzelfällen.

4.1.1.2 Untergruppen: Hormonbehandlung, Geburten und Operationen

Insgesamt nahmen nur 10 (20,4%) der 49 Patientinnen regelmäßig *Hormone* ein. In die Untergruppe der Frauen mit *Spontangeburt* konnten 21 Patientinnen (42,8%) eingeschlossen werden. *Operationen* (Konisation, Biopsie etc.) bzw. Manipulationen

am Zervikalkanal (Interruptiones, Kürettagen, Hysteroskopien) erfolgten bei insgesamt 25 Patientinnen. (51%). Allerdings wiesen 19 Frauen gleichzeitig auch Spontangeburt bzw. eine Hormoneinnahme auf.

Abbildung 14 stellt die Ergebnisse dieser Untergruppen gegenüber.

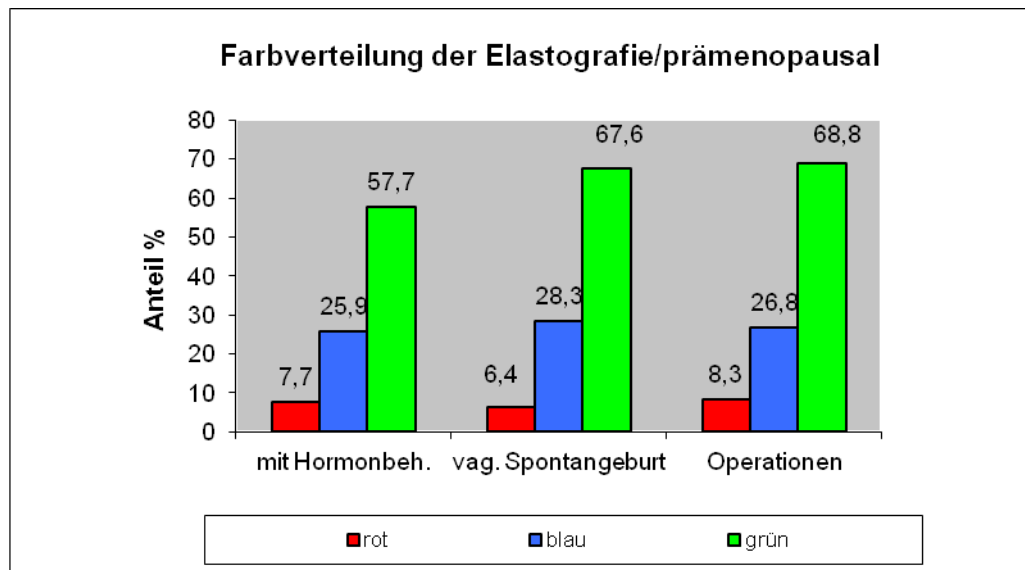


Abbildung 14: Ergebnisse der Elastografie spezifischer Gruppen prämenopausaler Frauen

In der Gruppe der Frauen mit Hormoneinnahme zeigten sich nur geringe auffällige Unterschiede ohne statistische Signifikanz in der Farbverteilung in Bezug auf die prämenopausalen Frauen ohne Hormoneinnahme (grün: 57,7%, blau: 25,9%, rot: 7,7%). Die Farbverteilung der Gruppe mit *Spontangeburt* gestaltete sich wie folgt: Grün: 67,6%, Blau: 28,3%, Rot: 6,4%. Es zeigten sich zum Teil große interindividuelle Unterschiede bezüglich des Anteils an Blau und Rot, so betrug der geringste Rotanteil bei einer Patientin nur 0,19%, der höchste Rotanteil lag bei 16,32%. Der geringste Blauanteil lag bei 7,17%, der höchste bei 51,04%. Ungefähr ausgeglichen war der Anteil an Grün. Insgesamt überwog zwar das weichere Gewebe (Grün- und Rotanteil zusammen), die Tendenz scheint aber in Richtung eines festeren Gewebes bzw. einer rigideren Zervix zu gehen.

Bei den Frauen, die bereits *Operationen* hinter sich hatten, war der Rotanteil mit 8,34% am höchsten, 26,86% betrug der Blauanteil und 68,8% der Grünanteil. Erneut gab es relativ große interindividuelle Unterschiede bezüglich des Blauanteils mit

einer Schwankungsbreite von 6,72% bis zum höchsten Wert von 54,04%.

Die Unterschiede in der Farbverteilung innerhalb der Untergruppe waren ohne statistische Signifikanz. Tendenziell scheinen Frauen mit Spontangeburt mittelfestes Zervixgewebe zu besitzen.

Bei den 21 Frauen mit *Spontangeburt* ergab sich folgende Verteilung der bisherigen Schwangerschaften: Erstpara n=14 (66,7%), Zweitpara n=6 (28,6%) und n=1 Multipara (4,76%). Die Anzahl der vaginalen Geburten zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Zervixelastizität, allerdings ist das untersuchte Patientinnenkollektiv sicherlich zu klein. Vorherrschend war auch hier der Anteil an mittelfestem Gewebe (grün) (Abb. 15).

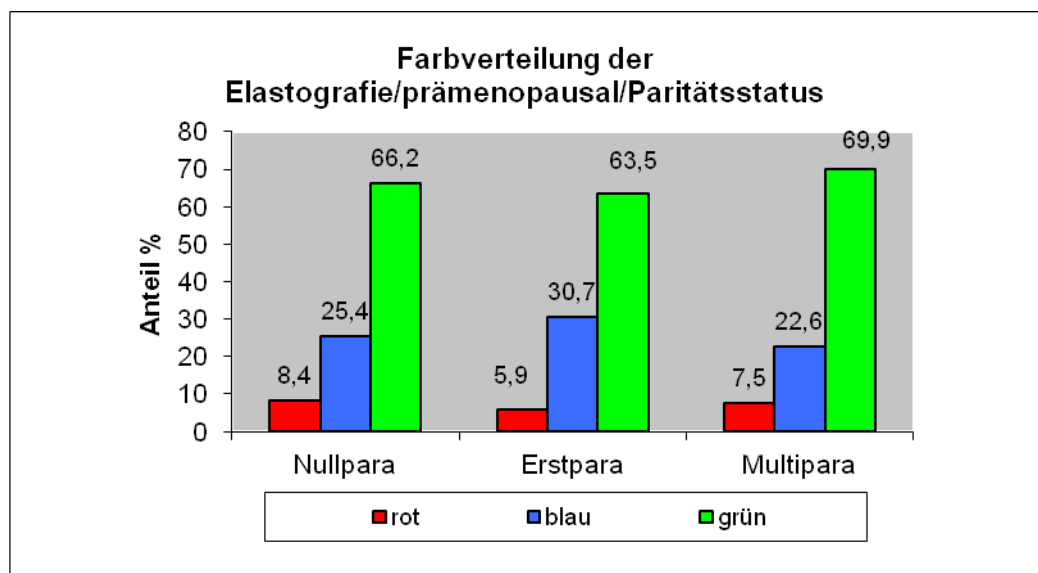


Abbildung 15: Ergebnisse der Elastografie prämenopausaler Frauen: Paritätsstatus

4.1.2 Postmenopausale Patientinnen

Von den insgesamt 113 untersuchten Frauen konnten 89 Frauen dem Normalkollektiv zugeordnet werden, davon gehören 40 Patientinnen zur postmenopausalen Gruppe. Die postmenopausale Gruppe schließt all jene Frauen ein, deren letzte spontane Regelblutung ein Jahr und länger zurückliegt.

Das Durchschnittsalter betrug 62,5 Jahre mit einem Altersgipfel bei 65 – 68 Jahren (39-79 Jahre).

Abbildung 16 gibt einen Überblick über die Altersverteilung dieser Gruppe.

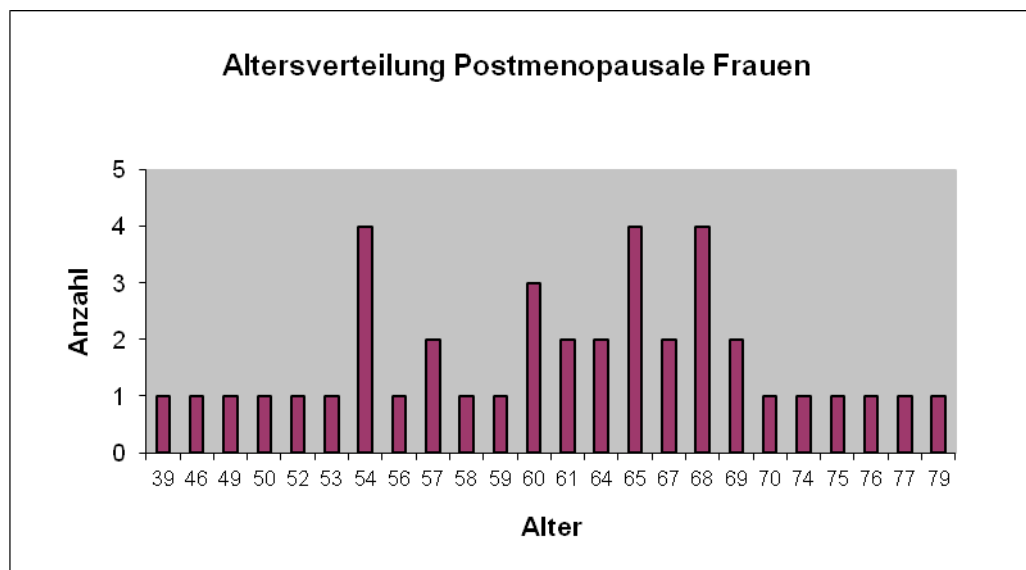


Abbildung 16: Altersverteilung der postmenopausalen Frauen

Die Patientinnen wurden größtenteils wegen Brusttumoren, meist Mammakarzinom, stationär aufgenommen oder kamen zur Abklärung unklarer Veränderungen des Endometriums, postmenopausaler Blutungen, Stressinkontinenz oder ovariellen Prozessen.

Abbildung 17 gibt beispielhaft das Elastografie-Bild einer postmenopausalen Frau mit Mammakarzinom wieder.

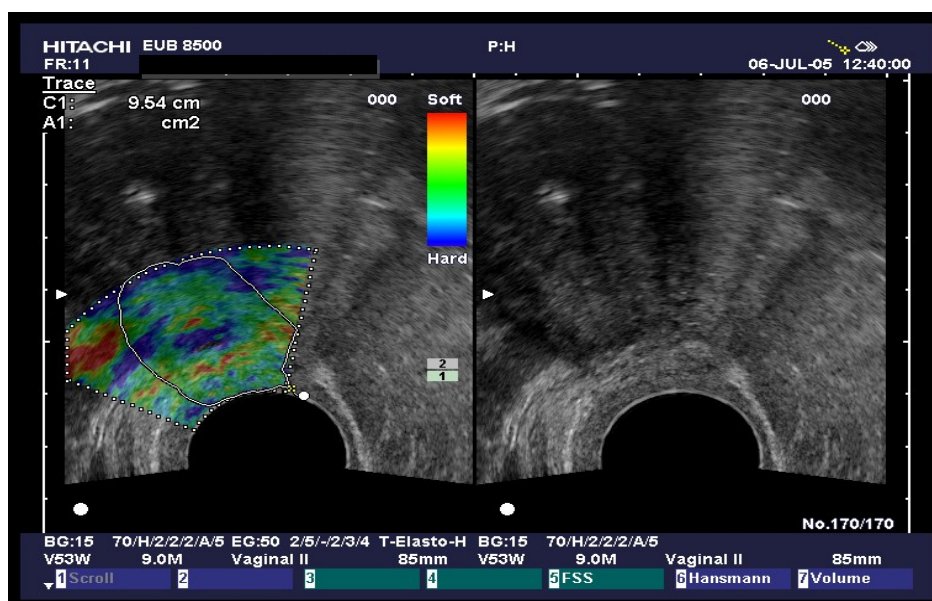


Abbildung 17: Elastografie bei einer postmenopausalen Patientin

links Elastografie, rechts B-Bild-Modus. 58-jährige Frau, Invasiv-lobuläres Mammakarzinom. 2 Spontangeburt, Z.n. Zervixoperationen, Hormoneinnahme. Rot: 8,73%; Blau: 34,08%; Grün: 57,19%

Auch in diesem Frauenkollektiv waren alle Basisfarben vorhanden. Die computergestützte Analyse zeigt folgendes Ergebnis (Abb. 18):

Grün: 67,7%+/-12%; Blau: 25%+/-13%; Rot: 7,2%+/-6%.

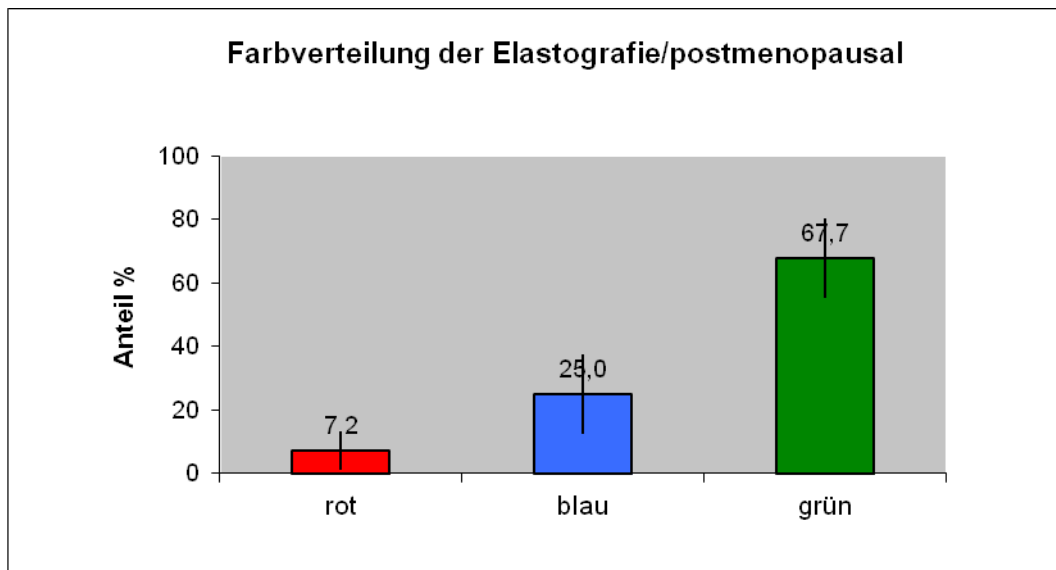


Abbildung 18: Farbverteilung der Elastografie/postmenopausal

Insgesamt nahmen nur 9 Patientinnen dieser Gruppe Hormone ein (22,5%).

In die Untergruppe der Frauen nach stattgehabten vaginalen Geburten wurden 28 Patientinnen (70%) eingeschlossen.

Bei 21 Patientinnen (52,5%) war anamnestisch ein operativer Eingriff an der Zervix notwendig in Form einer Kürettage, HSK, Konisation o.ä.. Nur 3 Frauen nahmen keine Hormone ein, hatten weder Spontangeburt noch Zervixoperationen/Eingriffe in der Anamnese.

Abbildung 19 zeigt die Ergebnisse dieser Untergruppen.

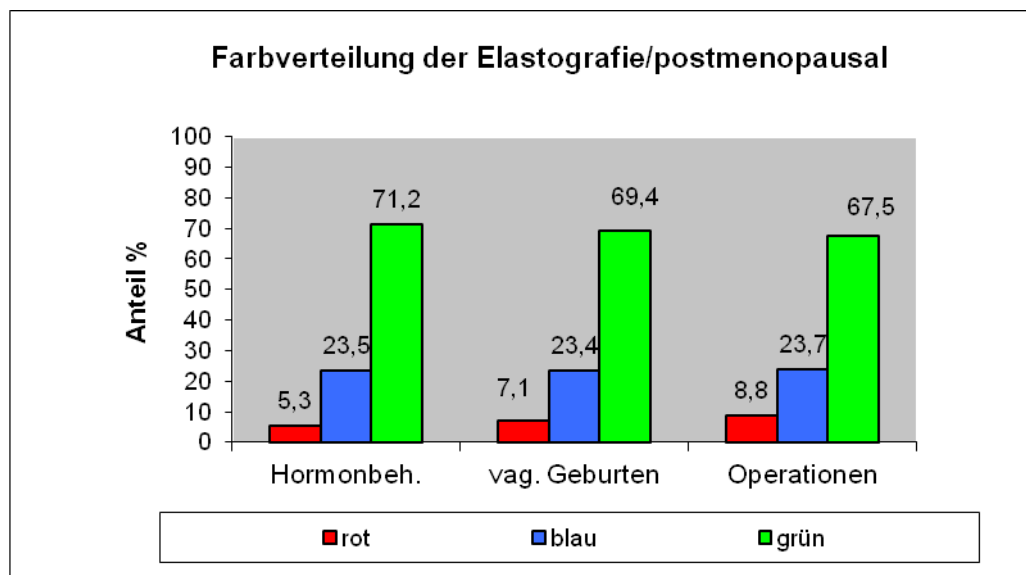


Abbildung 19: Ergebnisse der Elastografie spezifischer Gruppen postmenopausaler Frauen

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Farbverteilung: Der Rotanteil der Gruppe mit *Hormoneinnahme* lag bei 5,3%, der Blauanteil bei 23,5%, der Grünanteil betrug 71,2%. Auffällig waren nur zwei Werte in der interindividuellen Verteilung des Rotanteils, so betrug der geringste Wert nur 0,61%, der höchste Rotwert lag bei 12,72%. Blau und Grün waren auch in dieser Subgruppe relativ konstant.

Die Farbverteilung der Frauen mit *vaginalen Geburten* zeigte folgendes Bild: Rot 7,1%, Blau 23,4%, Grün 69,4%.

Bei den Frauen, die bereits *Operationen* hinter sich hatten, war folgendes Farbenspektrum zu sehen: Rotanteil 8,8%, Blauanteil 23,7%, Grünanteil 67,5%. Allerdings muss hier einschränkend bemerkt werden, dass es bei 37 Frauen (92,5%) zu Überschneidungen mit allen 3 Subgruppen kam. Auffallend war insgesamt die große Schwankungsbreite in der Rotverteilung zwischen 0% und 36,6%.

Zusammenfassend zeigte die Analyse der Verteilung der 3 Basisfarben in Relation zum Menopausenstatus keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientinnen in den normalen Gruppen. Tendenziell weiches Gewebe überwog in den Farbanteilen (grün: 66+/-13% prämenopausaler Status vs. grün: 68+/-12%

postmenopausaler Status). Auch die Blau- und Rotverteilung war in beiden Normalkollektiven konstant, die erwähnten Ausreißer blieben ohne statistische Signifikanz.

4.1.3 GQ-Ermittlung

Der kalkulierte Elastizitäts-Gewebs-Quotient (GQ) basiert auf der computerassistierten Analyse der Farbverteilung. Hier war ebenso kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen prämenopausalen (GQ=0,118) und postmenopausalen Frauen (GQ=0,114) erkennbar.

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen Hormoneinnahme, stattgehabten Schwangerschaften/Aborten, vaginalen Geburten oder chirurgischen Eingriffen an der Zervix und dem Farbenspektrum. Diese Beobachtungen lassen schlussfolgern, dass es bei der normalen Zervix zu allenfalls geringen altersabhängigen Veränderungen in der Farbverteilung kommt. In der Tendenz überwiegt daher der Anteil an mittelhartem Gewebe sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Frauen.

4.2 Zervixelastografie am Kollektiv mit Pathologien

In diese Untergruppe wurden alle Frauen mit krankhaften Veränderungen der Zervix uteri eingeschlossen. Diese reichten vom auffälligen PAP-Befund des Zervixabstriches bis zum manifesten Zervixkarzinom (Zervix-Ca).

4.2.1 Ergebnisse der Elastografie

Ein anderes Bild zeigt sich jedoch bei Patientinnen mit zumeist bösartigen Veränderungen der Zervix. Hier finden zunächst Dysplasien auf zellulärer Ebene statt, welche spontan regredient als auch weiter maligne bis zum Zervixkarzinom entarten können. Von den insgesamt 113 untersuchten Patientinnen wurden 24 Frauen inklusive eine schwangere Patientin dem Kollektiv mit Zervixpathologien zugeordnet. In dieser Gruppe (n=24) waren sowohl prä- als auch postmenopausale Frauen vertreten.

Die Verteilung der Pathologien zeigt Abbildung 20.

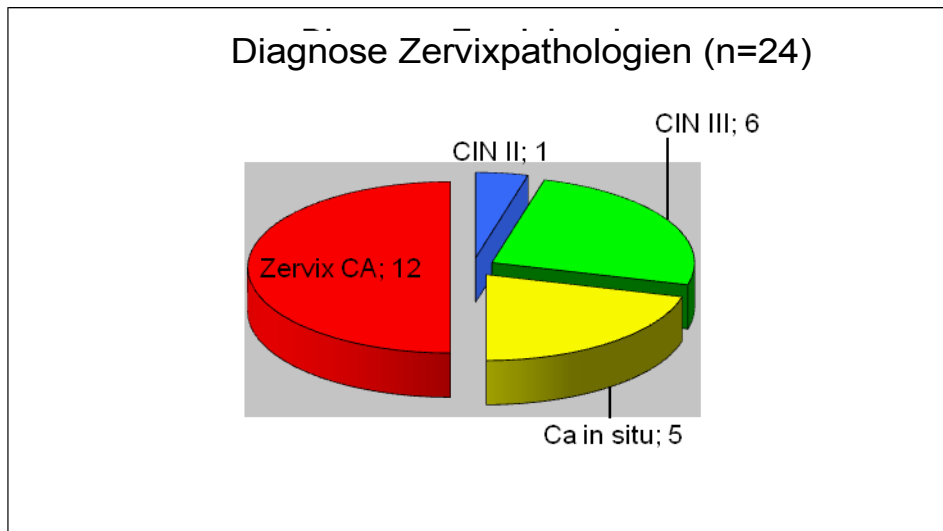


Abbildung 20: Diagnose der Zervixpathologien

In Abbildung 21 wird die Zervix einer 33-jährigen Patientin mit CIN III Läsion gezeigt mit einem Blauanteil im Elastogramm von 24,61%.

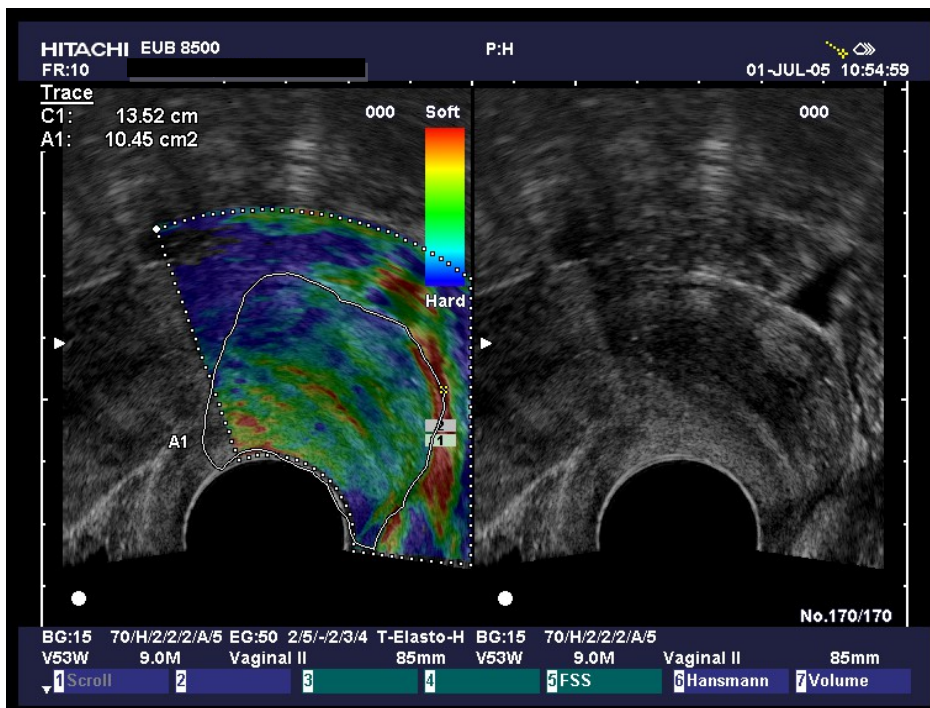


Abbildung 21: Elastografie einer Zervixdysplasie

links Elastografie, rechts B-Bild-Modus, 33-jährige Frau mit CIN III-Läsion. Hormoneinnahme, Anamnese leer, Rot: 5,89%, Blau: 24,61%, Grün: 69,5%

Am Beispiel einer Patientin mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom sieht man deutlich im B-Bild einen großen unscharf berandeten Herdbefund (rechte Bildseite), der sich im Elastogramm auf der linken Bildseite nicht komprimieren lässt. Diese fehlende Komprimierung zeigt sich in einem Blauanteil von 44,37%.

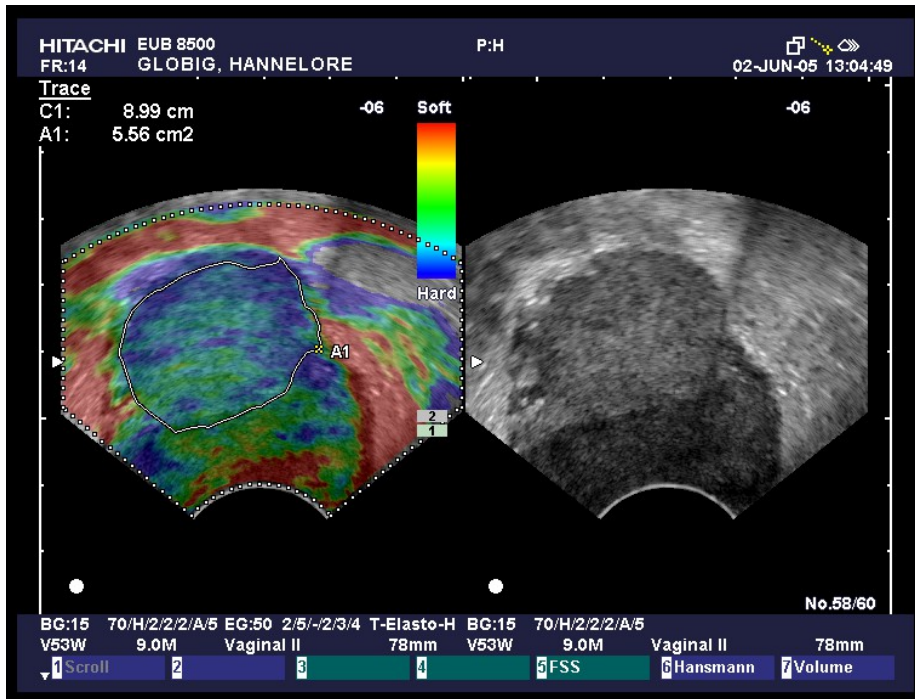


Abbildung 22: Elastografie eines Zervixkarzinoms

links Elastografie, rechts B-Bild-Modus, 66-jährige Frau mit Zervixkarzinom. 3 spontane Geburten, Anamnese leer. Rot: 1,96%, Blau: 44,37%, Grün: 53,67%

Es ergab sich folgende Farbverteilung in der computergestützten Analyse (Abb. 23) als Zervixpathologien:

Rot: 8,4 +/- 6%, Blau: 28 +/-16%. Grün: 64 +/-15%.

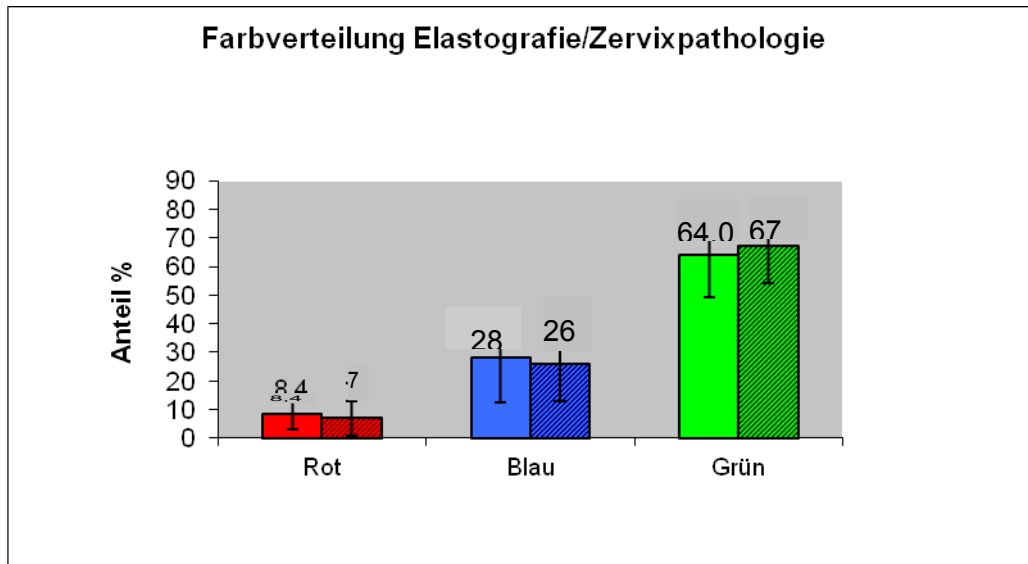


Abbildung 23: Ergebnis der Echtzeit-Elastografie Gruppe mit Zervixpathologien im Vergleich zum Normalkollektiv (schraffiert)

Dieses Farbspektrum unterscheidet sich nicht signifikant von dem des Normalkollektivs, in der Abbildung schraffiert gezeichnet (n=89; Rot: 7+/-6%, Blau: 26+/-13%, Grün: 67+/-13%). Insgesamt betrachtet überwog daher die Summe aus rotem und grünem Farbanteil gegenüber dem blauen Farbanteil in beiden Gruppen (Normalkollektiv, Pathologienkollektiv).

Erst die Subgruppenanalyse zeigte signifikante Unterschiede im Blauanteil (p=0,025). In Abbildung 24 werden die Unterschiede zwischen den Stadien deutlich.

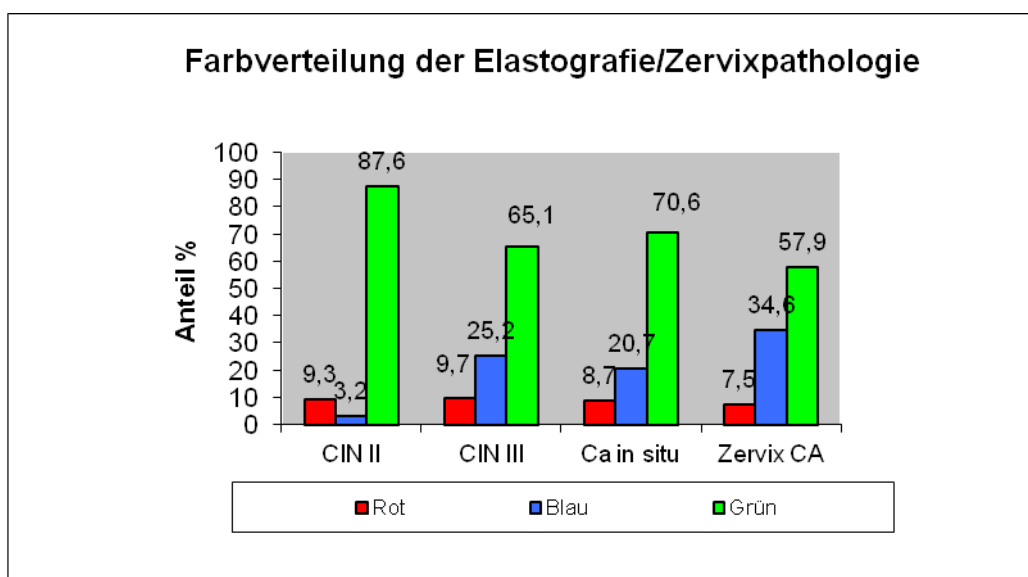


Abbildung 24: Gegenüberstellung der Ergebnisse der malignen Stadien

Hier lässt sich eine Tendenz erkennen, dass malignes Gewebe mit höherem Blauanteil korreliert ist:

Bei Patientinnen mit Zervixkarzinom (n=12, Stadium FIGO Ib bis IV) lag der Blauanteil mit 34+/-15% gegenüber 26+/-13% in der Normalgruppe. Von den 12 Patientinnen mit Zervixkarzinom waren 6 Frauen noch im gebärfähigen Alter (28-49 Jahre) und 6 Frauen postmenopausal (Alter 50-73 Jahre).

In die Untergruppe mit zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN Stadium II und III) und Carcinoma in situ konnten 13 Patientinnen (n=13) eingeschlossen werden. Hiervon waren 12 Frauen prämenopausal inklusive einer Schwangeren (Durchschnittsalter: 30 Jahre im Bereich von 18-47 Jahre). Bei der Patientin mit CIN Stadium II sowie den Frauen mit Carcinoma in situ zeigte sich der geringste Blauanteil von 3,2 bzw. 20,7 +/-14% im Vergleich zur Normalgruppe (26+/-13%). Dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant ($p>0,05$). Eine Patientin (n=1) mit Carcinoma in situ der Zervix war im Alter von 67 Jahren im postmenopausalen Status. Hier ergab sich folgende Farbverteilung: Rot: 9,04%, Blau: 44,41%, Grün: 46,55%.

Den höchsten Blauanteil wiesen die 6 (n=6) postmenopausalen Patientinnen mit 42+/-11% auf, es bestand ein signifikanter Unterschied ($p=0,007$) zur normalen postmenopausalen Gruppe (n=40, 25+/-13%).

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse zeigen den höchsten Blauanteil bei der Gruppe mit Zervixkarzinomen an, und damit eine höhere Rigidität der Zervix uteri. Die schon vermutete Malignität eines Tumors kann daher mit den Ergebnissen der Elastografie weiter bestätigt werden.

Für die Untergruppe mit CIN und Carcinoma in situ kann dagegen keine Klassifikation als malignes Gewebe erfolgen, weil die Farbverteilung und damit die Gewebeelastizität weitestgehend dem Normalkollektiv entspricht. Eine Tendenz zu einem etwas höheren Rotanteil ist erkennbar (siehe auch Kapitel 4.3.3).

4.2.2 Analoge Score-Ermittlung

Zur subjektiven Einschätzung der Farbverteilung wurde eine Analogskala von 1-5 genutzt (1=sicher normal, 2=normal, 3=unsicher, wahrscheinlich normal,

4=wahrscheinlich pathologisch, 5=sicher pathologisch). Bei der Bildbetrachtung wurde besondere Aufmerksamkeit auf nicht sicher abgrenzbare Zervixkonturen, fehlende anatomische Strukturen sowie fokale Blaubereiche gelegt. Die subjektiv erhobenen Scores unterschieden signifikant ($p=0,000089$) zwischen normal ($1,8\pm 0,7$) und pathologisch ($3,5\pm 0,9$). Pearsons Korrelationskoeffizient ($r^2=0,744$) zeigte eine gute Korrelation zwischen dem subjektiv ermittelten Score und der histologisch gestellten Diagnose einer fokalen Läsion. Deutlich höhere Scores wurden den Bildern mit Zervixkarzinom zugeordnet, meist ein Score von 4 oder 5 als Ausdruck einer wahrscheinlichen bzw. sicheren pathologischen Erscheinung. Dagegen wurden die Scores bei CIN-Veränderungen/ Carcinoma in situ in allen Fällen als wahrscheinlich normal bis unbestimmt klassifiziert (Score 2 oder 3). Somit konnte wie in der computergestützten Analyse eine CIN-Veränderung nicht als fokale Zervixläsion und damit als bösartig verändert erkannt werden.

4.3 Zervixelastografie an Schwangeren

Entsprechend der Aufgabenstellung wurden schwangere Frauen in allen Schwangerschaftsstadien untersucht, um altersabhängige bzw. von der Tragzeit abhängige Veränderungen der Zervixelastizität zu erfassen. Die real-time Elastografie konnte sowohl in der Gruppe der Patientinnen mit normal verlaufender Schwangerschaft als auch im Kollektiv mit Zervixpathologien eingesetzt werden.

4.3.1 Ergebnisse des Gesamtkollektivs

Von 52 Frauen ($n=52$) der insgesamt 56 untersuchten schwangeren Frauen konnten die Ergebnisse in die Auswertung einbezogen werden. Das Durchschnittsalter betrug 30 Jahre in einem Bereich von 17-42 Jahren (Abb. 25).

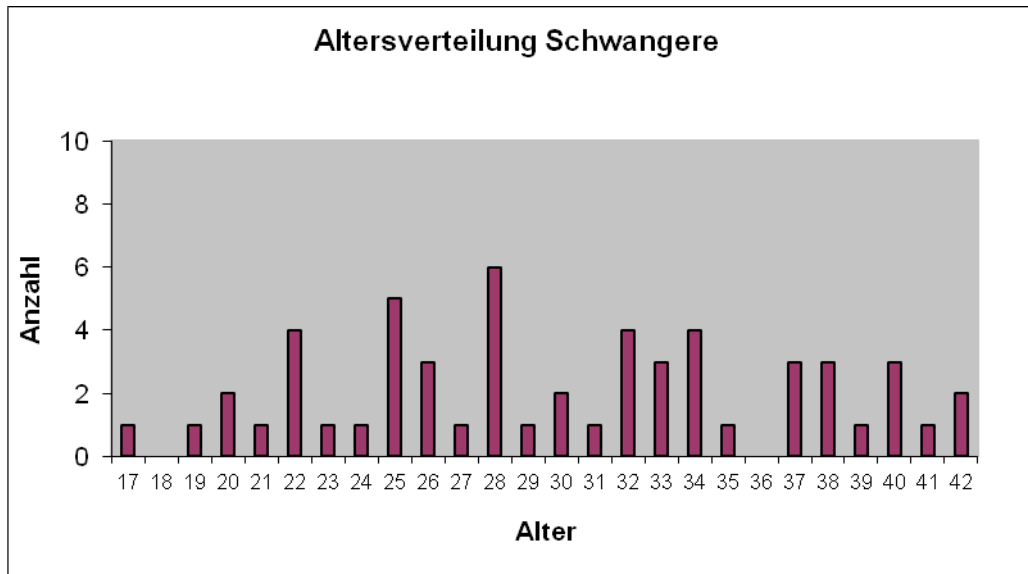


Abbildung 25: Altersverteilung der Schwangeren

Abbildung 26 zeigt im B-Bild eine regelrechte Zervix von 36 mm Länge mit festem Gewebe, das mit einem hohen Blauanteil (40,13%) im Elastogramm korreliert.

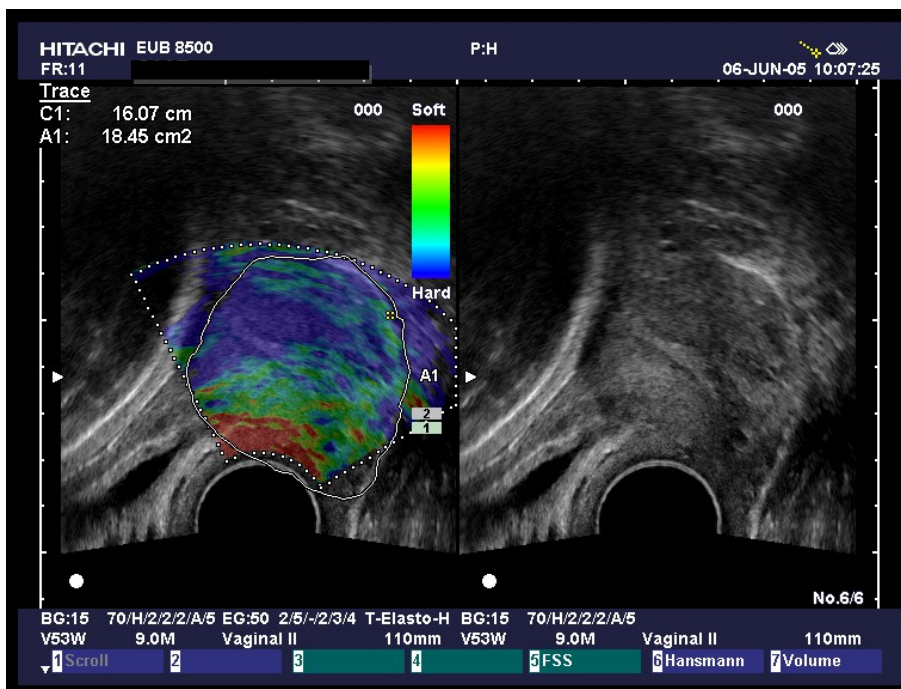


Abbildung 26: Elastografie bei normaler Schwangerschaft

links Elastografie, rechts B-Bild-Modus, 26-jährige Frau, II. Gravida, 0 Para in 36,3 SSW, Normale Schwangerschaft. Rot: 7,76%, Blau: 40,13%, Grün: 52,11%.

Im Gegensatz dazu, sieht man in Abbildung 27 im B-Bild eine verkürzte Zervix mit V-förmigen Trichter in 21/5 SSW: Auf der linken Bildseite im Elastogramm stellt sich die Zervix mittelhart dar, mit einem geringen Blauanteil von 9,21%.

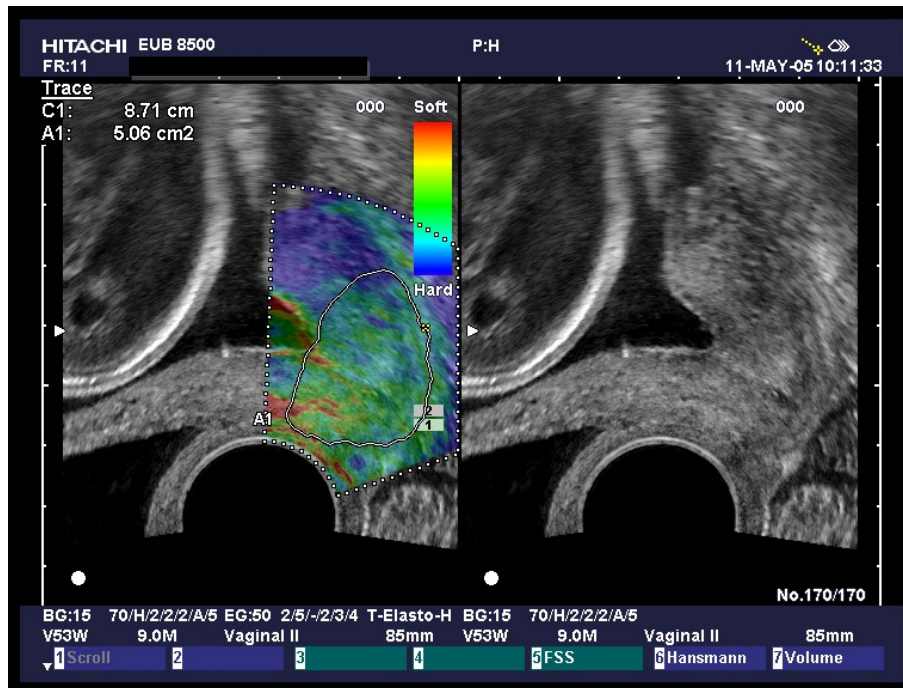


Abbildung 27: Elastografie bei Zervixverkürzung

links Elastografie, rechts B-Bild-Modus, 42-jährige Frau, I. Gravida in 21/5 SSW. Zervixinsuffizienz und Trichterbildung, Raucherin, Harnwegsinfekt. Rot: 6,13%, Blau: 9,21%, Grün: 84,66%.

Die meisten Frauen suchten die Ultraschallsprechstunde für die routinemäßigen Kontrollen während der Schwangerschaft auf, waren aufgrund eines pathologischen Befundes (oftmals beim Ungeborenen) schon stationär aufgenommen worden oder kamen als Notfall in die Ambulanz.

Die Schwangerschaftsdauer reichte von 11-40,2 SSW und lag durchschnittlich bei 28 SSW. Im 1. Trimenon (bis einschließlich 13. SSW) befanden sich 7 Frauen (n=7), im 2. Trimenon (bis einschließlich 26. SSW) 18 Frauen (n=18) und im letzten Trimenon (bis zur 39. SSW und länger) befanden sich 27 Frauen (Abb. 28).

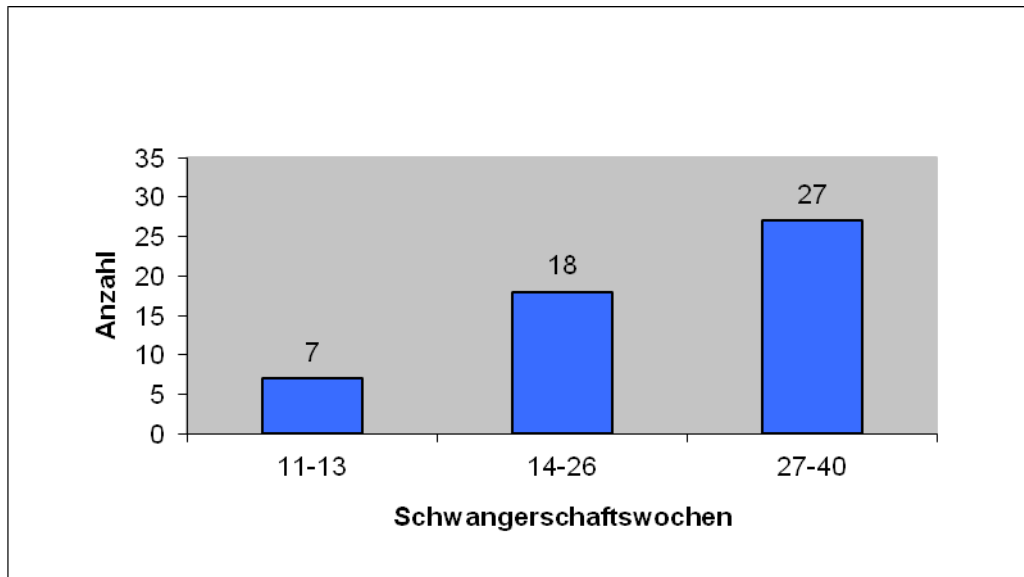


Abbildung 28: Verteilung der Schwangerschaftsdauer

Mehr als die Hälfte der Patientinnen (n=28, 53,8%) waren Erstgebärende, 17 Patientinnen (n=17, 32,7%) Zweitpara und 7 Frauen (n=7, 13,5%) hatten bereits mehr als 2 Kinder geboren. Die Anzahl der Schwangerschaften war bedingt durch Frühgeburten und Aborte höher. In Abb. 29 ist die prozentuale Verteilung der Schwangerschaften dargestellt.

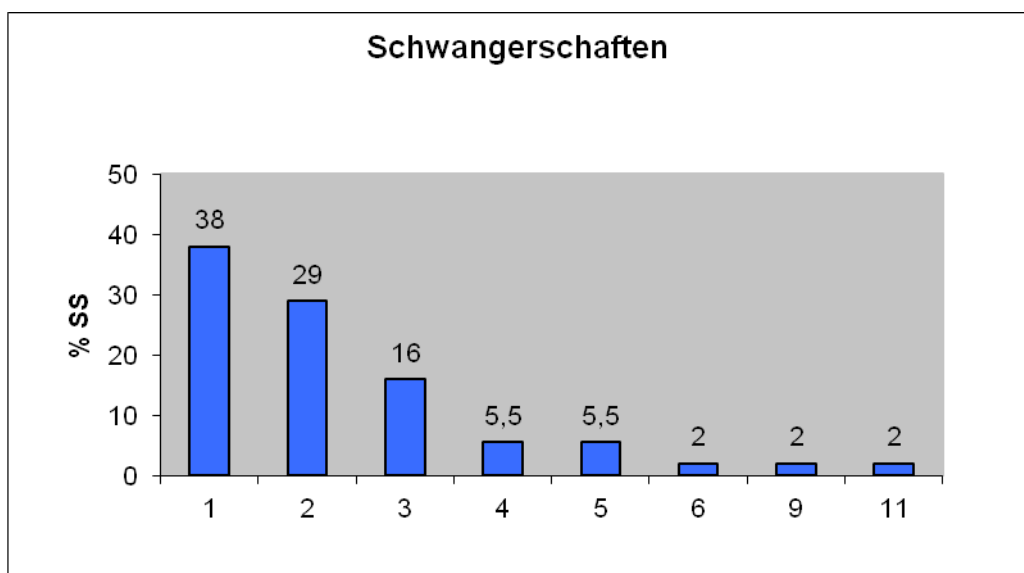


Abbildung 29: Prozentualer Anteil der Schwangerschaften

Relativ hoch lag der Anteil der Schwangeren mit spontanen Aborten (n=18), vier Patientinnen (n=4) hatten sogar mehr als 1 Abort angegeben. Eine Hormoneinnahme konnte bei 7 (n=7) Frauen eruiert werden, es handelte sich dabei um Präparate zur hormonellen Stimulation bzw. um eine Schwangerschaft aufrecht zu erhalten. Unter einer behandelten vaginalen Pilzinfektion oder bakteriellen Vaginose litten 10 Schwangere (n=10).

Andere Erkrankungen wie Harnwegsinfekte, Scharlach, Herpes oder Parvo-Virus-Infektion wurden zwar erfasst, aber nicht gesondert bewertet. Nur 3 Patientinnen (n=3) gaben eine Zervixoperation an (Konisation, Cerclage, PE's aus der Zervix uteri). Aktive Raucherinnen waren 6 (n=6) Frauen. Fünf Schwangere (n=5) hatten eine Interruptio in der Anamnese, nur 4 (n=4) eine Frühgeburt (vor Vollendung von 37 SSW).

Insgesamt konnten 41 Gravide (n=41) dem Normalkollektiv zugeordnet werden. Die gesunden Schwangeren (n=41) wurden in 2 Gruppen unterteilt; der cut-off erfolgte bei 26+/-0 SSW.

Die Farbanteile der drei Basisfarben in der computergestützten Analyse zeigten in diesem Kollektiv im Mittel folgende Verteilung:

Rot: 6,4+/-3,7%, Blau: 26,5+/-12,9, Grün: 67,1+/-12,5%.

Abbildung 30 gibt die Übersicht im Vergleich zum Normalkollektiv (schraffiert).

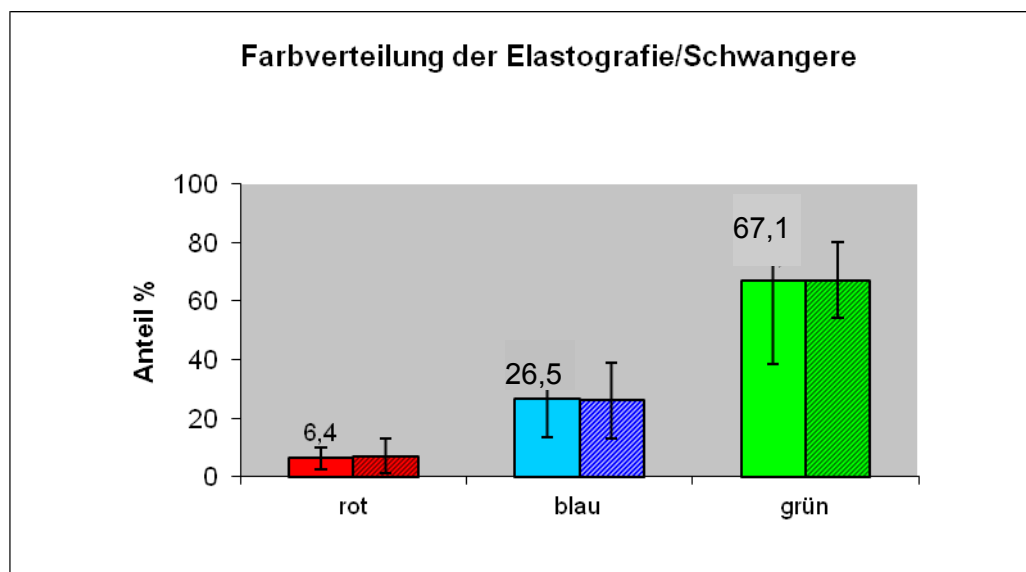


Abbildung 30: Ergebnisse der Elastografie, Gruppe der Schwangeren im Vergleich zum Normalkollektiv (schraffiert)

Somit dominierte das weichere Gewebe (rot und grün in der Farbverteilung).

Das Farbenspektrum (Rot: 6,4%, Blau: 27,2%, Grün: 66,4%) war nahezu identisch mit dem der Gesamtgruppe, hier schraffiert dargestellt (n=52).

Nach vollendeten Gestationswochen unterteilt, gehörten 18 (n=18) schwangere Frauen zur Gruppe bis einschließlich 26 SSW, 23 (n=23) waren über 26 SSW Tragzeit. Es bestand keine Korrelation zwischen der Schwangerschaftsdauer und der Farbverteilung, Grün war dominant in beiden Kollektiven (63,8% vs 67,6%). Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den GQ und die SSW (Dauer der Tragzeit) erkannt werden (p=0,233).

Eine Auswertung hinsichtlich des Alters der Graviden lässt hier einen Zusammenhang erkennen, der in Abbildung 31 grafisch festgehalten ist.

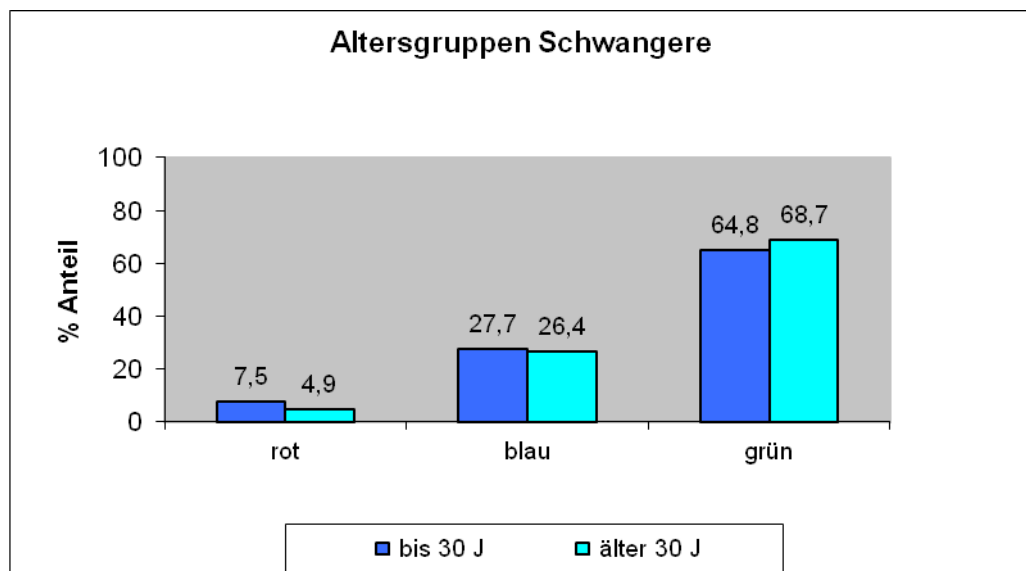


Abbildung 31: Ergebnisse in Bezug auf das Alter der Schwangeren

Es ergibt sich der Eindruck, dass ältere Frauen ein weniger elastisches Gewebe aufweisen: Bei den Schwangeren unseres Kollektivs bis einschließlich 30 Jahre (blau, n=24) zeigte sich folgende Farbverteilung: Rot: 7,5%, Blau: 27,7%, Grün: 64,8%. Bei den Schwangeren ab 31 Jahren (n=17) wurde ein etwas niedrigerer Rotanteil von 4,9% gefunden, ferner Blau 26,4% und Grün 68,7% gegenüber 64,8 % bei den jüngeren Frauen.

Der EGQ (Elastizitätsgewebsquotient) ist hier der entscheidende Faktor, er sinkt in der Normalpopulation signifikant mit dem Alter der schwangeren Frauen (0,123 vs. 0,074) ($p=0,026$). Die Korrelation der Parameter SSW und Alter mit dem GQ ist signifikant ($p=0,008$) im Rank-Summen-Test.

4.3.2 Ein erster Vergleich mit Zervixinsuffizienzen

Von den insgesamt 52 Schwangeren ($n=52$) konnten 11 Frauen ($n=11$) der Gruppe mit einer Zervixpathologie zugeordnet werden. Als Zervixpathologie wurde eine Trichterbildung des Zervikalkanals (CK), eine Verkürzung des CK sowie eine vorzeitige Wehentätigkeit mit Zervixinsuffizienz gewertet. In einem Fall wies eine Gravide im Abstrich einen PAP III D und eine CIN III als pathologischen Befund auf, daher erfolgte ihre Zuordnung zu dem Kollektiv mit Zervixveränderungen. Das Durchschnittsalter betrug 33 Jahre (im Bereich von 27-42 Jahren).

Alle Patientinnen wurden um dieselben anamnestischen Angaben gebeten wie die Frauen des Normalkollektivs. Es gab nur eine Patientin ($n=1$) mit Hormoneinnahme, eine Frau ($n=1$) wies eine vaginale Pilzinfektion auf, 5 Schwangere ($n=5$) berichteten von einem Abort vor der aktuellen SS. Keine Gravide hatte bisher eine Frühgeburt erlitten, 2 Patientinnen ($n=2$) waren Raucherinnen. Infektionen wie ein Harnwegsinfekt, Herpes oder Scharlach wurden erfasst, aber nicht gesondert bewertet. Auffällig, aber zu erwarten, war bei 5 Schwangeren ($n=5$) eine anamnestische Zervixoperation wie Biopsie (PE), Cerclage nach Konisation, Interruptio, Nachkürettage. Tendenziell hatten die Frauen ein höheres Alter und schon Schwangerschaften und Geburten erlebt.

Bei 5 Frauen ($n=5$) war es die erste Schwangerschaft, bei 2 Graviden ($n=2$) die zweite SS und immerhin 4 Patientinnen hatten 2 und mehr Schwangerschaften in der Vorgeschichte. Im Kollektiv mit Zervixinsuffizienzen lag die mittlere Schwangerschaftsdauer bei 25 SSW (im Bereich von 18-34 SSW).

Die computergestützte Farbanalyse zeigte überwiegend Grün mit 71,4+/- 9,3%, gefolgt von Blau mit 22,6+/-9,6% und Rot: 6,1+/-3,7% (Abb. 32).

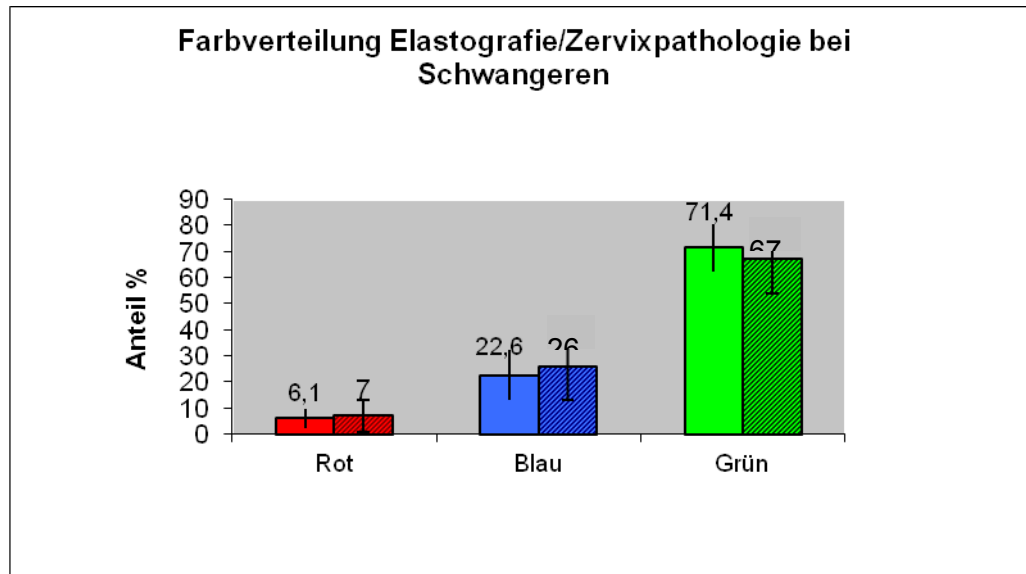


Abbildung 32: Ergebnisse der Elastografie, Gruppe der Schwangeren mit Pathologien im Vergleich zum Normalkollektiv (schraffiert)

Auch hier überwog das weichere Gewebe als Anzeichen für eine höhere Elastizität (Grün und Rot zusammen mit 77,5%). In der normalen Population betrug der Anteil des weicheren Gewebes zusammen 73,5%. Dieses Ergebnis ist zwar nicht statistisch signifikant, zeigt aber eine Tendenz zu einer höheren Gewebselastizität bei schwangeren Patientinnen mit Zervixinsuffizienz.

Das Vorliegen einer Trichterbildung der Zervix wurde sowohl mit dem B-Bildmodus als auch mit der Elastografie zuverlässig erfasst. Veränderungen in der Trichterform konnten durch eine semiquantitative Analogskala bestimmt werden. Zervikalkanal und Trichter stellten sich elastografisch als weich (rote Farbe) dar. Die Länge des Zervikalkanals (CK) wurde im B-Mode gemessen. Die reduzierte CK-Länge (im Mittel bei 20 mm) korrelierte gut mit einer Formveränderung des Trichters. Beide Betrachter teilten der Insuffizienzgruppe signifikant höhere Scores als dem Normalkollektiv zu (Betrachter 1: 0,5+/-0,7 vs. 1,8+/-1,1; Betrachter 2: 0,5+/-0,8 vs. 1,7+/-1,1; $p < 0,05$). Der Rotanteil wurde subjektiv von beiden Betrachtern mit 1,6+/-0,8 (10-20%) bewertet. Leicht höhere Scores wurden dem Blauanteil zugeteilt (2,7+/-1,5 und 2,4+/-1,4; 20-30%). Grün dominierte mit dem höchsten Score von 5,8+/-1,5 (50-60%) und 6,0+/-1,5 (60-70%).

Die subjektive Einschätzung der Betrachter zeigte ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit den Resultaten der Computeranalyse. Der Rank-Summen-Test ergab eine Übereinstimmung zwischen dem Trichter-Score und dem Rotanteil ($p < 0,05$).

Patientinnen mit einer Trichterbildung von 3 auf der Skala entbanden vor der 37.SSW.

4.3.3 Auswertung von Geburtsverläufen

Bei insgesamt 30 Frauen ($n=30$) konnten Angaben zum Geburtsverlauf eruiert werden. Die ehemaligen Patientinnen entbanden entweder in der Charite-Frauenklinik, so dass anhand der Entlassungsbriefe Informationen gewonnen werden konnten, oder die Entbindungskliniken bzw. betreuenden Gynäkologen wurden um entsprechende Angaben gebeten. Folgende Daten sind erfragt worden:

- Zeitpunkt der Entbindung (welche SSW)
- Art der Geburt (spontan oder Kaiserschnitt)
- War eine Geburtseinleitung notwendig?
- Die Muttermundsweite (MMW) bei Krankenhausaufnahme
- Dauer der Geburt (Wehenbeginn bis Nachgeburtsperiode).

Leider konnten nicht alle Daten bei allen Frauen vollständig erfasst werden.

Von den 30 Frauen ($n=30$) hatten 17 Patientinnen ($n=17$) eine vaginale Geburt, 13 Frauen ($n=13$) wurden per Sectio entbunden. Der Zeitpunkt der Entbindungen lag im Durchschnitt bei 36/4 SSW (Bereich 19-41/3 SSW). Zwölf Patientinnen ($n=12$) erlitten eine Frühgeburt, der mittlere Zeitpunkt lag bei 32/7 SSW (Bereich 19-36/4 SSW).

Bei insgesamt 5 Frauen ($n=5$) wurde eine Einleitung mit vaginalem Gel nötig, 5 Frauen ($n=5$) hatten einen künstlichen Blasensprung. Der Muttermund war bei Aufnahme 0-6 cm geöffnet. Die durchschnittliche Geburtsdauer betrug 7 h 36 min (Bereich 3 h 35 min.-15 h). Bei den Patientinnen mit einer Frühgeburt (vor Vollendung von 37 SSW) lagen die Gründe sowohl bei der Mutter selbst (Zervixpathologie, vorzeitige Wehen) als auch bei den Kindern (z.B. Fehlbildungen, Unreife, Totgeburten).

15 Frauen (n=15) konnten dem Normalkollektiv mit einer zeitgerechten Entbindung zugeteilt werden. Hier traten auch keine Pathologien seitens der Mutter auf.

Die Farbverteilung in Abbildung 33 zeigt die Unterschiede im Vergleich Normalkollektiv, Pathologienkollektiv und Frühgeburten.

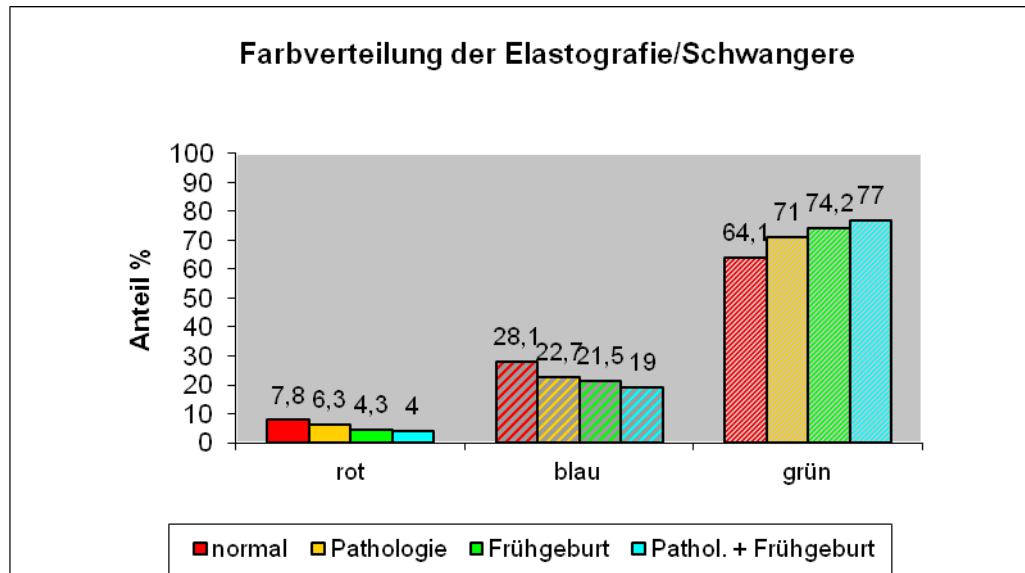


Abbildung 33: Ergebnisse im Zusammenhang mit unterschiedlichen Geburtsverläufen

Die Patientinnen des *Normalkollektivs* haben im Mittel die Verteilung Rot: 7,8%, Blau: 28,1%, Grün: 64,1%. Bei den Patientinnen im *Pathologienkollektiv* der Schwangeren (n=6) lag folgende Farbverteilung vor: Rot: 6,3%, Blau: 22,7%, Grün: 71%. In der Gruppe mit *Frühgeburten* (n=12) sah das Farbspektrum wie folgt aus: Rot: 4,3%, Blau: 21,5%, Grün: 74,2%. Ein doppeltes Risiko aus *Frühgeburten* und *Pathologie* hatten 3 Frauen (n=3), hier zeigte sich der Anteil an intermediärem Gewebe am deutlichsten; der Rotanteil lag bei nur 4%, der Blauanteil bei 19%, der Grünanteil betrug 77%.

Damit ist ein deutlicher Trend erkennbar, dass eine Zervixpathologie bzw. eine Frühgeburt mit einer Veränderung der Elastizität vergesellschaftet sind. Zwar sinkt der Rotanteil (weiches Gewebe), aber ebenso nimmt auch der Blauanteil (festes Gewebe) ab. Insgesamt überwiegt daher intermediäres Gewebe (Grünanteil), wobei sich der Zervikalkanal oftmals als weiches Gewebe (rot) darstellt. Die Gewebeelastizität nimmt also zu. Diese Tendenz sollte jedoch an einem größeren Kollektiv überprüft werden.

5. Diskussion

5.1 Zervixelastografie des Normalkollektivs bei prä- und postmenopausalen Frauen

Im Rahmen dieser Arbeit sind erstmalig Daten über die Gewebeelastizität der Zervix uteri bei Frauen im prämenopausalen und postmenopausalen Status erhoben worden. Insgesamt konnten von 89 (n=89) transvaginal sonografisch untersuchten Patientinnen 49 Frauen (n=49) der prämenopausalen und 40 Frauen (n=40) der postmenopausalen Gruppe zugeordnet werden. Diese Patientinnen bildeten das Normalkollektiv; neu war die Anwendung eines farbcodierten Ultraschallverfahrens, der real-time Sonoelastografie. Insbesondere die Frage nach natürlichen, altersabhängigen Veränderungen der Zervix sowie der Einfluss anamnestischer Faktoren und Risiken sollte beantwortet werden.

Die Sonoelastografie ermittelt die Gewebeelastizität in Echtzeit und gibt diese in drei Basisfarben wieder. Ein blauer Farbanteil ist hierbei kennzeichnend für ein festes Gewebe, rot für weiches Gewebe und grün zeigt ein intermediäres Gewebe an. Als Erstes wurde in dieser Arbeit die Farbverteilung im Normalkollektiv ermittelt. Dieses geschah mittels einer computergestützten und einer subjektiven Analyse durch zwei unabhängige Betrachter. Im Ergebnis zeigte sich ein Vorherrschen des grünen Farbanteils sowohl bei den Frauen vor (66,4%± 13,1%) als auch nach (67,7%± 12%) der Menopause. Auch in den beiden anderen Farbenspektren rot (7,6%± 5,2% vs. 7,2%± 6%) und blau (25,8%± 13,7% vs. 25%± 13%) war zwischen den Altersgruppen kein Unterschied auszumachen. Altersabhängige Veränderungen der Gewebeelastizität der Zervix uteri (beurteilt anhand der Farbverteilung) konnten in diesem Normalkollektiv nicht gesehen werden. In beiden Gruppen war der Grünanteil mit >60% als Ausdruck eines intermediären Gewebes dominant und stabil. Der Elastizitäts-Gewebs-Quotient (EGQ) war ebenfalls keiner altersabhängigen Variation unterworfen (Thomas et al, 2007).

Anscheinend spielen sich altersabhängige, natürliche Veränderungen der Elastizität der Zervix eher auf zellulärer Ebene ab und werden sozusagen „makroskopisch“ nicht erfasst oder zeigen keine dauerhaften strukturellen Effekte. Veränderungen der

Zervix wurden in der wissenschaftlichen Forschung bisher schwerpunktmäßig auf den Schwangerschaftsstatus bezogen. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2010 stellt mit Immunhistochemie und Histomorphometrie fest, dass Kollagengehalt und Steifheit der Zervix mit dem Alter steigen, die Zugspannung sich aber nicht verändert (Oxlund et al. 2010).

Die Erfassung individueller anamnestischer Daten wie Hormoneinnahme, stattgehabte vaginale Entbindungen oder kleinere Zervixoperationen zeigte höchstens im Einzelfall einen geringen Einfluss auf die Gewebeelastizität.

5.2 Zervixelastografie am Kollektiv mit Zervixpathologien

Die Elastografie hat sich insbesondere bei der Detektion von Prostatakarzinomen (König et al. 2005; Salomon et al. 2008; Walz et al. 2011), chronischen Lebererkrankungen (Tatsumi et al. 2008; Kato et al. 2008; Morikawa et al. 2011; Wiggermann et al. 2011), Mammakarzinomen (Fischer et al. 2012; Wojcinski et al. 2010; Thomas et al. 2010; Zhu et al. 2008; Itoh et al. 2006; Adamietz et al. 2011), pathologische Veränderungen der Schilddrüse (Rago et al. 2007) und in jüngster Zeit auch zur Differenzierung von Lymphknoten (Saftoiu et al. 2006; Ying et al. 2011) bewährt. Wir stellten uns ebenfalls die Frage, inwieweit pathologische Veränderungen der Cervix uteri mit der Sonoelastografie erfasst werden können und ob ggf. Unterschiede in der Farbverteilung auszumachen sind.

Als Zervixpathologie wurde sowohl eine intraepitheliale zervikale Neoplasie (CIN) wie auch ein Carcinoma in situ und invasive bösartige Tumoren gemäß der FIGO-Einteilung gewertet. Obwohl seit Einführung einer Früherkennungsuntersuchung (PAP-Test) in Deutschland und anderen Industriestaaten die Zahl von Gebärmutterhalskrebskrankungen und -Todesfällen abgenommen hat, spielt das Zervixkarzinom weltweit immer noch eine große Rolle (Fischer et al. 2001; Arbyn et al. 2010). Das Zervixkarzinom steht derzeit an 11. Stelle aller malignen Erkrankungen, die besonders Frauen betreffen (www.krebsgesellschaft.de). Der Altersgipfel hat sich auf ca. 52 Jahre gesenkt, ein weiterer liegt zwischen 25 und 35 Jahren (Deutsche Krebshilfe 2005), dementsprechend ist auch der Anteil jüngerer Patientinnen mit Zervixdysplasien und Präkanzerosen gestiegen.

Eine Infektion mit high risk HPV (bes. mit den Typen 16 und 18 u.a.) begünstigt das Auftreten des Zervixkarzinoms bzw. seiner Vorstufen (Beckmann et al. 2005). Das für genitale Infektionen verantwortliche humane Papillomvirus wird durch sexuelle Kontakte übertragen; vorrangig infizieren sich die Frauen daher beim ungeschützten Geschlechtsverkehr mit wechselnden Partnern. Eine Impfung gegen HPV ist möglich; erste Langzeitergebnisse bezüglich einer Senkung der Inzidenz von Genitalwarzen, Präkanzerosen und Zervixkarzinomen liegen vor (Strathaus, Regine Schulte, „HPV-Impfung: Effektivität wird statistisch evident“; Dtsch Aertztebl 2013; 110(23-24): A-1207).

Aufgrund der Screeningmaßnahmen (1x jährliche Untersuchung und Abstrich vom weiblichen Genitale für Frauen ab 20 Jahre) können Zervixdysplasien bzw. –karzinome rechtzeitig erkannt und ggf. einer (kurativen) Therapie zugeführt werden.

Umso wichtiger ist weiterhin eine flächendeckende, regelmäßige Früherkennungsuntersuchung. Diese beinhaltet neben Zytologie (Pap-Abstrichtest) auch die Inspektion, Kolposkopie und bimanuelle Palpation (Hillemanns et al. 2004). Anders als z.B. in der Brustkrebsvorsorge ist der Ultraschall in der frühen Zervixdiagnostik keine Routine.

Insgesamt 24 Patientinnen (n=24) wurden in der vorliegenden Arbeit dem Kollektiv mit pathologischen Veränderungen der Zervix uteri zugeordnet (eine Patientin war gleichzeitig schwanger). Es waren sowohl Frauen im gebärfähigen Alter als auch postmenopausale Patientinnen vertreten. In unserer Arbeit fanden wir folgendes Farbenspektrum für das Kollektiv mit Zervixpathologien: Rotanteil: 8,4%+/- 6%; Blauanteil: 28%+/- 16%; Grünanteil: 64%+/- 15%. Auf den ersten Blick ist diese Verteilung sehr ähnlich der des Normalkollektivs (rot: 7%, blau: 26%, grün: 67%). Wenn man jedoch die Subgruppen betrachtet, zeigt sich ein anderes Bild.

In die Untergruppe der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom (Stadien FIGO Ib bis IV) wurden 12 Frauen (n=12) eingeschlossen, davon waren noch 6 Frauen (n=6) prämenopausal und 6 Patientinnen (n=6) postmenopausal. Hier zeigte sich in der computergestützten Analyse der höchste Blauanteil in der Farbverteilung überhaupt: für die prämenopausalen Frauen mit 34%+/-15%, bei den 6 Patientinnen im postmenopausalen Status betrug er sogar 42%+/-11%. Dieser Unterschied ist signifikant (p<0,05) verglichen mit dem blauen Farbanteil im Normalkollektiv (26% +/-13%).

Dementsprechend sind der grüne und besonders der rote Farbanteil reduziert.

Somit konnte die Vermutung einer höheren Rigidität der Zervix uteri bei invasivem Karzinom bestätigt werden. Da tendenziell eine verminderte Gewebeelastizität oft auch mit einer Malignität eines Tumors einhergeht, ist daher der Blauanteil im Farbenspektrum als Ausdruck eines festen Gewebes erhöht. Auch in der subjektiven Analyse (Bildauswertung) wurde dieses Ergebnis bestätigt.

Bei der Subgruppe der Patientinnen mit Präkanzerosen (CIN II, CIN III, Carcinoma in situ) (n=13) zeigte die Sonoelastografie dagegen ein anderes Bild. Fast alle Frauen (n=12) waren im gebärfähigen Alter (inklusive einer Graviden); nur eine Frau (n=1) war im postmenopausalen Status. Die Farbverteilung (in der gesamten Untergruppe) gestaltete sich wie folgt: rot: 9,2%, grün: 74,4%, blau: 16,3% (die Ergebnisse sind detailliert in Abb. 18 aufgeschlüsselt). Interessanterweise lag hier der Blauanteil niedriger als im Normalkollektiv (26%+/-13%), dieser Unterschied war allerdings insgesamt gesehen nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$).

Die Sonoelastografie ist deshalb ungeeignet, um Vorstufen des Zervixkarzinoms bzw. fokale Zervixläsionen zu erkennen. Weder in der computergestützten noch in der subjektiven Analyse konnten die Dysplasien sicher identifiziert werden. Weshalb die Tendenz sogar eher in Richtung eines weicheren Gewebes geht, ist derzeit noch unklar. Da die meisten Frauen mit Dysplasien der Zervix uteri noch im fertilen Alter sind, spielt möglicherweise doch der Hormonstatus eine Rolle (Beckmann et al. 2005). Auch gehen nicht alle Dysplasien in Präkanzerosen und invasiven Gebärmutterhalskrebs über, sondern können spontan regredient sein. Eine dauerhafte Metaplasie besteht noch nicht und die Gewebeelastizität ist daher unverändert gegenüber Frauen aus dem Normalkollektiv.

Für die Patientinnen bringt die Sonoelastografie in den Vorsorgeuntersuchungen deshalb keinen zusätzlichen Nutzen. Bei der Beurteilung von invasiv wachsenden Tumoren ist sie aber sinnvoll zur weiteren Sicherung der Diagnose (Dignität) sowie zum Staging und ggf. in der Nachsorge. Diese Ergebnisse bestätigen bisherige Untersuchungen (Holst 2010; Thomas et al. 2006).

Sicherlich sollte in der Gesamtbeurteilung der Ergebnisse auch die Anzahl der untersuchten Patientinnen berücksichtigt werden; ggf. sind Studien mit größeren Fallzahlen nötig.

5.3 Zervixelastografie am Kollektiv der schwangeren Frauen

Erstmalig wurde in dieser Arbeit die Sonoelastografie zur Beurteilung der Gewebeelastizität der Zervix uteri bei Graviden eingesetzt. Insgesamt 41 Frauen (n=41) bildeten das Normalkollektiv. Es waren alle Gestationsalter einer Schwangerschaft (11-40 SSW) vertreten. Wir stellten uns die Fragen, ob bei schwangeren Frauen mit zunehmendem Alter bzw. Schwangerschaftsdauer Änderungen der gewebeelastischen Eigenschaften auftreten und welche anamnestischen Daten/Risiken eine Veränderung der Elastizität fördern können.

Auch in der Gruppe der schwangeren Patientinnen wurde zuerst die Farbverteilung an einer gesunden Zervix ermittelt (bei Frauen mit bis dahin unauffälligem Schwangerschaftsverlauf). Das Farbenspektrum zeigte ebenfalls das Vorkommen aller drei Basisfarben mit einem Vorherrschen des Grünanteils. Im Detail lag der Rotanteil bei 6,4% \pm 3,7%, der Blauanteil bei 26,5% \pm 12,9% und es dominierte der Grünanteil mit 67,1% \pm 12,5%. Bezüglich der Schwangerschaftsdauer erfolgte die Unterteilung des Normalkollektivs in zwei Untergruppen: Frauen bis einschließlich der vollendeten 26. SSW (n=18) und Schwangere ab 27 SSW (n=23). In der Auswertung der erhobenen Daten zeigte sich keine Korrelation der Tragzeit mit der Farbverteilung, Grün dominierte in beiden Subgruppen (63,8% vs. 67,6%). Ebenso bestand kein Zusammenhang zwischen EGQ (elastischer Gewebs-Quotient) und der SSW (p=0,233). Folglich konnten keine Änderungen der Gewebeelastizität der Zervix uteri mit zunehmender Schwangerschaftsdauer beobachtet werden. Es überwog ein intermediär-weiches Gewebe (Rot- und Grünanteil zusammen 73,5%).

Bei Betrachtung der Daten in Bezug auf das Alter der graviden Frauen dagegen konnte eine Korrelation zwischen Alter und altersabhängigen Veränderungen in der Elastizität festgestellt werden. Die Schwangeren wurden in zwei Untergruppen eingeteilt: 24 Frauen (n=24) gehörten zu der Gruppe einschließlich 30 Jahre und 17 Frauen (n=17) waren 31 Jahre und älter. Bei den jüngeren Patientinnen zeigte sich folgende Farbverteilung: Rot: 7,5%, Blau: 27,7%, Grün: 64,8% vs. Rot: 4,9%, Blau: 26,4% und Grün: 68,7% im Kollektiv der älteren Patientinnen. Der Eindruck einer geringeren Gewebeelastizität mit zunehmendem Alter wird durch den EGQ bestätigt; er sinkt mit dem Alter der Schwangeren (0,123 vs. 0,074; p= 0,026). Auch im Rank-Summen-Test bestand ein Zusammenhang der Parameter Tragzeit (SSW) und Alter mit dem EGQ (p=0,008).

Dieses Ergebnis scheint im Widerspruch zu den Ergebnissen aus der Normalpopulation der nicht schwangeren Frauen zu stehen; dort waren keine altersabhängigen Veränderungen der Elastizität gesehen worden. Möglicherweise werden physiologische Alterungsprozesse der Zervix uteri durch den veränderten Hormonspiegel während einer Schwangerschaft sozusagen demaskiert; auch eine Abnahme des Anteils an Kollagenfasern ist zu diskutieren. Sollte dieses der Fall sein, ist es eine mögliche Erklärung für eine vulnerablere Zervix mit daraus folgender höherer Rigidität und Anfälligkeit für Frühgeburtlichkeit, Infektionen und Insuffizienz. In einer anderen kleinen Studie mit 14 Patientinnen wurde ebenfalls festgestellt, dass Änderungen des Elastizitätsmoduls proportional dem Alter der Frauen sind (Kiss et al. 2005). Zur Klärung der noch offenen Fragen könnten weitere Studien an größeren Patientinnen-Populationen durchgeführt werden.

Individuelle Risikofaktoren wie Rauchen, vaginale Infektionen, Hormoneinnahme oder bereits erfolgte Aborte, Frühgeburten und zervikale Eingriffe zeigten in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Gewebselastizität, allerdings sind die Fallzahlen gering.

5.4 Zervixelastografie am Kollektiv mit Zervixinsuffizienz bzw. Zervixpathologie

Weltweit sind Komplikationen während der Schwangerschaft, unter der Geburt und postpartal eine führende Todesursache sowohl bei Müttern als auch bei den Säuglingen. Nach einer umfangreichen Untersuchung über den Zeitraum 1990 bis 2009 sind die Hauptursachen für Säuglingssterblichkeit nach wie vor Frühgeburt und Infektionen (Oestergaard et al. 2011). Mütter- und Kindersterblichkeit sind gute Indikatoren für den allgemeinen Gesundheitszustand einer Bevölkerung (Bergmann et al. 2003). Der Zugang zu Gesundheitsleistungen und traditionelle Einstellungen zu Geburt und Tod beeinflussen ebenfalls die Anzahl der Frühgeburten (Goldenberg et al. 2008; Schneider 2011). Vorzeitige Entbindungen sind deshalb auch in den industrialisierten Ländern der häufigste Grund für perinatale Morbidität und Mortalität. Die Gründe (Mehrlingsschwangerschaften Hormonbehandlungen, Fertilitätstherapien) werden unterschiedlich diskutiert (Goldenberg et al. 2008; OECD 2010; Ärzteblatt 2009; Schneider et al. 2011). So ist zwar in den USA als einer Industrienation ein modernes Gesundheitswesen vorhanden, durch den

eingeschränkten Zugang für bestimmte Bevölkerungsgruppen verzeichnet man dort jedoch den höchsten Anteil an Frühgeburten in der westlichen Welt (Goldenblatt 1996; Ärzteblatt 2009).

Ein zuverlässiges diagnostisches Kriterium, um Risiken bzw. drohende Frühgeburt zu erkennen, ist momentan die transvaginale Sonografie zur Messung der Länge des Zervikalkanals (Iams et al. 1996; Kagan et al. 2006; Meijer-Hoogeveen et al. 2006; Crane et al. 2008; Domin et al. 2010). Diese Untersuchung in sagittaler Ansicht im B-Bild-Modus ist leicht durchführbar, reproduzierbar, non-invasiv mit geringem Infektionsrisiko und kann bildlich dokumentiert werden. Die gleichzeitig erfolgende klinische Untersuchung wird durch die real-time Sonoelastografie sinnvoll ergänzt, der Palpationsbefund („fühlt sich weich an“) praktisch visualisiert.

Eine Verkürzung der Zervix und eine Zunahme in der Weite sind im Verlauf des letzten Trimenons der Schwangerschaft durchaus physiologisch (Gomez et al. 1994; Iams et al. 1996; Arabin et al. 2001; Doyle et al. 2004; Schneider et al. 2011). Es zeigte sich jedoch, dass die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt zunimmt, wenn sich die Zervix schon im zweiten Trimenon verkürzt und das Os internum weitet (Trichterbildung). Dazu sind bisher zahlreiche Untersuchungen veröffentlicht worden (Andersen et al. 1990; Iams et al. 1996; Berghella et al. 1997; Guzman et al. 1998; Leitich et al. 1999; Leitich et al. 1999; Andrews et al. 2000; Husslein 2001; Arabin et al. 2001; Yost et al. 2004; Bayramoglu et al. 2005; Schneider et al. 2011).

Der klinische Verdacht auf eine Zervixinsuffizienz wird durch die Anamnese der Patientin (Angabe von Wehen, Blutung, Unterleibsschmerzen) erhärtet. Wenn die Frau jedoch keine Beschwerden während der Schwangerschaft angibt, wird auch routinemäßig keine transvaginale Sonografie durchgeführt. Die real-time Sonoelastografie ist daher nur bei der Diagnosestellung und in der Verlaufsbeurteilung nützlich, nicht aber als Vorsorgemaßnahme, solange eine transvaginale Ultraschalluntersuchung nicht routinemäßig zur CK-Messung im zweiten und dritten Trimenon eingesetzt wird.

Eine Gruppe von insgesamt 11 Patientinnen (n=11) bildete das Kollektiv mit pathologischen Veränderungen der Zervix uteri. Eine Schwangere wies im PAP-Abstrichtest eine III D-Veränderung und eine CIN III auf, die übrigen Frauen zeigten eine klinisch manifeste Zervixinsuffizienz, definiert als vorzeitige Wehentätigkeit, Trichterbildung und Verkürzung des Zervikalkanals. Das mittlere Alter lag bei 33

Jahren (Bereich von 27-42 Jahren) und damit leicht über dem Durchschnitt (30 Jahre im Normalkollektiv). Die mittlere Schwangerschaftsdauer lag bei 25 SSW. Die Farbanalyse ergab folgendes Bild für diese Untergruppe: Rotanteil: 6,1%+/-3,7%, Blauanteil: 22,6%+/-9,6% und der Grünanteil betrug 71,4%+/- 9,3%. Insgesamt überwog das intermediär-weiche Gewebe (rot und grün) mit 77,5% vs. 73,5% in der Normalpopulation. Der Zervikalkanal (CK) wurde bereits im B-Bild Modus vermessen und ein vorhandener Trichter beurteilt. Insbesondere der Zervikalkanal und eine eventuell vorhandene Trichterbildung wurden in der real-time Sonoelastografie farbcodiert rot und damit als weiches Gewebe dargestellt. Tendenziell scheint die Gewebeelastizität zuzunehmen, auch als Ausdruck einer „Erweichung“ der Zervix uteri.

Ob das Alter der Frau per se ein Risiko für Zervixinsuffizienz darstellt (wie tendenziell anhand der Veränderung der Elastizität in unserer Arbeit gezeigt wurde) oder ob es ein statistischer Effekt ist (bei höherer Anzahl älterer Patientinnen dadurch auch vermehrt Zervixinsuffizienz und Frühgeburt in diesem Kollektiv), sollte in einer größeren Studie untersucht werden.

5.5 Zervixelastografie in der Auswertung von Geburtsverläufen

Als Ursachen des multifaktoriellen Geschehens der Frühgeburtslichkeit werden u.a. aufsteigende Infektionen mit sekundärer Amnionitis durch ein Eröffnen des CK, Aktivierung der Prostaglandinsynthese, Zervixinsuffizienz und vorzeitige Reifungsprozesse der Zervix vermutet (Uldbjerg et al. 1982; Osmers et al. 1995; AGOC 2004; Goldenberg et al. 2008; Schneider et al. 2011). Frauen mit Risikoschwangerschaften (Alter > 35 Jahre/< 18 Jahre, Mehrlingsschwangerschaften, stattgehabte Frühgeburten, vorzeitige Wehen, habituelle Aborte) sollten engmaschig überwacht werden (Raio 2002; Bergmann et al. 2003; Schneider et al. 2011). Der Anteil älterer Erstgebärender in westlichen Industrienationen ist ansteigend, ebenso Zwillings- und Mehrlingsschwangerschaften u.a. auch aufgrund von Hormonbehandlungen bei Kinderwunsch (Brüning 1997; Goldenberg et al. 2008; Karl et al. 2009; Schneider et al. 2011).²

² <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/GeburtenSterbefaelle.psml>

Das gesamte Kollektiv der untersuchten schwangeren Frauen umfasste 52 Patientinnen (n=52); 41 (n=41) bildeten das Normalkollektiv, bei 11 Graviden (n=11) trat eine Zervixpathologie, fast immer (n=10) als Zervixinsuffizienz bzw. als Zervixdysplasie (n=1) imponierend, auf. Von insgesamt 30 Schwangeren (n=30) konnten Daten zum Geburtsverlauf ausgewertet werden. Die detaillierten Ergebnisse sind in Kapitel 4.3.3 mit Abb. 28 dargestellt. Auch in dieser Gruppe erfolgte die Zuordnung zur Normalpopulation (n=15) mit zeitgerechter Entbindung und zum Pathologienkollektiv bzw. mit Frühgeburten (n=6 und n= 12). Eine Frühgeburt (vor der vollendeten 37.SSW) war nicht zwangsläufig mit einer Zervixinsuffizienz assoziiert; teilweise waren die Gründe auch auf Seiten des Kindes zu suchen.

Eine Trichterbildung konnte sehr gut sowohl im B-Bild-Modus als auch in der real-time Sonoelastografie beurteilt werden. Insgesamt überwog das intermediär-weiche Gewebe mit 81% (Grünanteil 77%) in der Subgruppe der Patientinnen mit Frühgeburt und Pathologie vs. 71,9% (Grünanteil 64,1%) im Normalkollektiv. Alle Patientinnen mit einer Trichterbildung Skala 3 entbanden vor der 37. SSW.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine Zervixpathologie/-insuffizienz bzw. Frühgeburtslichkeit mit einer Veränderung der Gewebeelastizität i.S. einer Zunahme verbunden ist. Die Sonoelastografie kann hier als ein nützliches Instrument zum Monitoring bei Hochrisikoschwangerschaften eingesetzt werden. Zur Bestätigung unserer Annahmen sollten jedoch weitere Untersuchungen an größeren Patientinnenkollektiven durchgeführt werden.

5.6 Die Beurteilung der Farbverteilung in der subjektiven vs. der computergestützten Analyse

Im Anschluss werden die Auswertungen der Farbverteilung aus der subjektiven und der computergestützten Analyse gegenüber gestellt.

5.6.1 am nicht graviden Uterus

Eine Fragestellung in dieser Studie befasste sich mit der Gleichwertigkeit der subjektiven Einschätzung der Farbverteilung im Vergleich zur computergestützten Analyse. Die objektive Einteilung erfolgte mit der morphometrischen Leica QWin Standard Software (Leica Microsystems Imaging Solutions Ltd, Cambridge, United

Kingdom). Diese berechnete die einzelnen Farbanteile bezogen auf die gesamte Fläche. Die Zervix uteri wurde zuerst im B-Bild-Modus eingestellt, dann eine vorher festgelegte Region (ROI) umfahren und markiert. Diese umfasste die gesamte Zervix uteri mit Zervikalkanal und unmittelbarer Umgebung. Danach wurde die real-time Elastografie-Funktion dazugeschaltet und die ROI farblich überlagert (rot, blau, grün). Selten vorkommende Farben wie gelb oder türkis wurden standardisiert einer der drei Basisfarben zugeordnet. Diese Analyse war hilfreich zur genauen Bestimmung der Farbverteilung bei der gesunden bzw. pathologischen Zervix in Relation zum Alter.

Der transvaginale Ultraschall wurde von zwei eingewiesenen Untersucherinnen durchgeführt. Die subjektive Beurteilung übernahmen zwei unabhängige Betrachter, welche nicht mit den Untersucherinnen identisch und zum Zeitpunkt der Analyse verblindet waren in Bezug auf die Diagnose der Patientin und den histologischen Befund. Beide Bilder (B-Bild und Elastogramm) konnten zeitgleich nebeneinander auf dem Monitor betrachtet werden. Erforderlich waren anatomische Kenntnisse sowie eine gewisse klinische Erfahrung, um eine qualifizierte Einschätzung abgeben zu können. Zuerst wurde auf eine normale anatomische Struktur geachtet sowie auf eventuell vorhandene Abweichungen (CK durchgehend darstellbar, Randbegrenzung der Zervix mit/ohne Unterbrechung usw.). In die subjektive Bewertung gingen auch Unterschiede in der Farbverteilung ein. Für die Analyse wurde eine Analogskala genutzt, mit welcher die Betrachter die Morphologie der Zervix wie folgt charakterisieren konnten:

1= deutlich normal

2= vermutlich normal

3= ergebnislos, nicht schlüssig, unbestimmt

4= vermutlich pathologisch

5= deutlich pathologisch

Um die subjektive Bildanalyse zu standardisieren, wurde für fokale Zervixläsionen eine Evaluationsskala gemäß dem Klassifikationssystem nach Matsumura et al. für das Mammakarzinom verwendet. Analogskala und das subjektive Klassifikationsschema verhielten sich äquivalent zueinander. Dieses System war die Grundlage für eine übereinstimmende Evaluation durch die Betrachter, welche ihre Ergebnisse als

beschreibenden Score darlegten. In zwei Fällen kamen die Betrachter zu keinem übereinstimmenden Ergebnis aufgrund von Artefaktüberlagerungen von anatomischen Strukturen; diese beiden Fälle wurden daher von den Analysen ausgeschlossen.

In ihrer Bewertung legten die Betrachter besondere Aufmerksamkeit auf Strukturanomalien der Zervix, Darstellbarkeit des CK und Areale mit einem hohen Blauanteil. Der subjektive Score konnte signifikant zwischen der Normalpopulation (1,8+/- 0,7) und den Patientinnen mit Zervixkarzinom (3,5+/-0,9) unterscheiden ($p=0,000089$). Der histologische Befund und der subjektive Score zeigten gleichfalls eine gute Korrelation (Pearson's Korrelationskoeffizient $r^2=0,744$). Deutlich höhere Scores (4-5, vermutlich bzw. deutlich pathologisch) wurden dem Zervixkarzinom zugeordnet; während CIN-Läsionen mit 2-3 (vermutlich normal bzw. nicht schlüssig) klassifiziert wurden. Folglich konnte auch die Computeranalyse CIN-Läsionen nicht als fokale Zervixveränderungen erkennen.

Beide Betrachter empfanden die Grading-Klassifikation für die Bewertung der Zervix uteri als praktisch und gut integrierbar in den klinischen Alltag. Die real-time Sonoelastografie lässt sich gleichzeitig mit geringem zusätzlichem Zeitaufwand in der klinischen Untersuchung der Patientinnen durchführen. Die Gleichwertigkeit der computergestützten Analyse und subjektiver Einschätzung der Zervixelastografie ist in dieser Arbeit für den nicht-graviden Uterus erwiesen worden.

5.6.2 am graviden Uterus

Am Kollektiv der schwangeren Frauen sollte u.a. geklärt werden, ob die Zervixelastografie ein geeignetes Instrument zur Einschätzung einer drohenden Frühgeburt bei bestehender Zervixinsuffizienz ist. Auch hier wurde die Zervix uteri im Sagittalschnitt im B-Bild-Modus dargestellt, die ROI umfasste die gesamte Zervix einschließlich CK. Das farbcodierte Bild des Elastogramms zeigte alle drei Basisfarben. Oft stellte sich der Zervikalkanal (CK) rotfarbig dar i.S. eines weichen Gewebes. Der CK wurde in der gesamten Länge von Os internum bis Os externum vermessen. Die Analyse der Farbverteilung erfolgte computergestützt und mittels subjektiver Bewertung. Betrachter und Untersucherinnen waren nicht identisch. Das verwendete morphometrische Computerprogramm, QWin Standard, kam ebenfalls im Kollektiv der nicht graviden Frauen zum Einsatz. Folgende Skala wurde zur

subjektiven Einschätzung verwendet:

0= 0%, 1= 1-10%, 2= 10-20%, 3= 20-30%, 4= 30-40%, 5= 40-50%, 6= 50-60%,
7= 60-70%, 8= 70-80%, 9= 80-90%, 10= 90-100%.

Mithilfe dieser Skala wurde der maximale prozentuale Anteil jeder Basisfarbe am gesamten Areal abgeschätzt. Außerdem wurde durch die Betrachter eine vorhandene Trichterbildung nach der Form des Trichters bewertet:

0= kein Trichter, 1= T-förmiger Trichter, 2=V-/Y-förmiger Trichter, 3= U-förmiger Trichter.

Beide Betrachter trafen ihre subjektiven Einschätzungen übereinstimmend. Die Gleichwertigkeit der subjektiven vs. der computergestützten Analyse konnte anhand des Wilcoxon –Tests gezeigt werden. Zur Bewertung aller Ergebnisse wurden Gewebeschichten entworfen und durch den McNemars Test evaluiert.

Da ein transvaginaler Ultraschall häufig zur Verlaufsbeurteilung einer Risikoschwangerschaft bei Zervixinsuffizienz eingesetzt wird, erforderte die Elastografie auch im Schwangerenkollektiv nur einen geringen Zeitaufwand. Die Integration in die Routineabläufe erwies sich als praktikabel.

5.7 Die Anwendung der real-time Elastografie in der Diagnostik des Zervixkarzinoms im Vergleich zu anderen Methoden

Gemäß den S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie wird ein standardisiertes Vorgehen zur Prävention und Früherkennung von zervikalen Dysplasien, Präkanzerosen und Zervixkarzinomen empfohlen (www.dggg.de). Die primäre Prävention ist auf die Vermeidung einer Infektion mit high-risk HPV durch Impfung und /oder safer Sex bzw. sexuelle Abstinenz ausgerichtet. Zur sekundären Prävention gehört die regelmäßige Krebsfrüherkennungsuntersuchung, welche eine zytologische Abstrichentnahme unter Spiegeleinstellung von der Portiooberfläche und aus dem CK beinhaltet. Der zytologische Befund ist abhängig von der Qualität der Abstrichentnahme und der Erfahrung des untersuchenden Labors. Fakultativ kann Patientinnen mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen einer high-risk HPV Infektion ein Test (Hybrid-Capture-2-Assay oder PCR) angeboten werden, um die

Entwicklung einer höhergradigen Zervixdysplasie zeitnah erfassen zu können (Beckmann 2005).

Auffällige Befunde bzw. symptomatische Patientinnen sollten eine klinische Untersuchung mit Inspektion, bimanueller vaginaler und rektovaginaler Untersuchung und ggf. Kolposkopie erhalten. Ergänzend können eine Kürettage der Zervix uteri und eine gezielte Biopsie unter kolposkopischer Sicht durchgeführt werden.

Goldstandard zur Diagnose des Zervixkarzinoms bzw. der Dysplasien und Präkanzerosen ist der histologische Befund. Leider ist die Sensitivität der Zytologie allein bei der Früherkennungsuntersuchung mit 60-90% unzureichend; eine Hinzunahme der Kolposkopie würde die Sensitivität auf 85-95% steigern, die Spezifität läge bei 90-93%. Eine Kombination von Zytologie und HPV-DNA Nachweis mittels Hybrid-Capture-Assay konnte die Sensitivität (insbesondere bei CIN II/III) ebenfalls signifikant erhöhen (Petru et al. 2011).

Die Stadieneinteilung eines Zervixkarzinoms erfolgt gemäß der FIGO-Klassifikation „klinisch-diagnostisch“ und ist untersucherabhängig (klinische Erfahrung). Zusätzliche bildgebende Diagnostik beinhaltet eine Röntgenaufnahme des Thorax, Sonografie der Leber, der Nieren und transvaginal, Zystoskopie und Rektoskopie (jeweils zur Metastasensuche bzw. Einschätzung der Tumorausdehnung) (Hillemanns et al. 2004; Petru et al. 2011). Bei endozervikalem Prozess wird eine Kürettage, auch des Uterus, und eventuell eine Hysteroskopie durchgeführt.

Als bildgebendes Verfahren erlaubt die präoperative Sonografie (transvaginal, transrektal, transabdominal) eine Einstufung der Tumorgröße und eine Ausdehnung in die benachbarte Regionen. Zum präoperativen Staging werden auch die MRT und das CT eingesetzt (Schneider et al. 2011). Mit der MRT gelingt eine genaue Tumorgrößenermittlung, welche mit dem histomorphometrischen Ergebnis des Operationspräparates korrelierte. Gute Hinweise werden auch auf eine mögliche Invasion des Parametriums mit einer Sensitivität bis zu 94% geliefert. In der Nachsorge ist die Unterscheidung eines Tumorrezidives von einer Narbenfibrose wichtig. Die Kernspintomografie (MRT) scheint nach Studienlage der CT und dem Ultraschall überlegen in der Beurteilung des Stadiums und der Operabilität (Hillemanns et al. 2004; Petru et al. 2011). Zur präoperativen Erfassung des pelvinen Lymphknotenstatus und von Lymphknotenmetastasen können Lymphografie, CT

oder MRT gleichwertig eingesetzt werden. Bei der Suche nach Fernmetastasen in der Lunge, in der Leber sowie in den paraaortalen und ggf. Skalenus-Lymphknoten ist die CT sehr hilfreich. Ihre Sensitivität beträgt 75% und die Spezifität 81% bei der Erfassung der paraaortalen Lymphknotenmetastasen. Lungenmetastasen werden in der CT mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 95% erkannt; damit ist die CT der Röntgenaufnahme des Thorax überlegen (Sensitivität 85%, Spezifität 59%). (Daten aus dem Manual Zervixkarzinom 2004 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München; „Prätherapeutische Diagnostik“, R. Kürzl, C. Höß).

Die real-time Elastografie ist ein modernes Verfahren zur Darstellung der Gewebeelastizität in Echtzeit (Frey 2003; Mazza et al. 2006; Thomas et al. 2006a+b; Thomas et al. 2007). Am Gewebemodell und in einer ex-vivo Studie konnten Veränderungen der Elastizität erkannt und bei der Zervix uteri gemessen werden. Die Elastografie als sonografisches Verfahren eignet sich gut für den Einsatz an soliden Organen wie Prostata, Schilddrüse, Leber und weibliche Brust und hat dort schon ihre Eignung als diagnostisches Instrument bewiesen. In den Rahmen des transvaginalen Ultraschalls kann sehr gut eine real-time Sonoelastografie integriert werden. In fortgeschrittenen Stadien (ab FIGO IB 2) sollte eine MRT erfolgen; hiermit lässt sich gut die Ausdehnung des Tumors im kleinen Becken, seine Größe, die Beziehung zu den Nachbarorganen und die Infiltrationstiefe sowie eine Abflussstörung der Nieren diagnostizieren. Ein operatives Staging mittels Laparoskopie oder Laparotomie kann nötig sein zur Bestimmung einer lokoregionären Tumorausdehnung, Abklärung einer Tumordinfiltration von Harnblase oder Rektum sowie zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen (Petru et al. 2011). Auf Laboruntersuchungen, wie z. B. die Bestimmung von speziellen Tumormarkern, soll hier nicht näher eingegangen werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der klinischen Untersuchung und den Zytologiebefunden bzw. den Ergebnissen der (ggf. multiplen) Biopsien ein hoher Stellenwert in der Diagnostik der Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen zukommt. Eine größere klinische Erfahrung ist notwendig bei den Untersuchungen und der Ergebnisauswertung sowie zur Therapieplanung. Die transvaginale Sonografie und damit auch die real-time Elastografie lassen sich relativ rasch in der klinischen Routine erlernen; es besteht eine gute Übereinstimmung zwischen der subjektiven

und der computergestützten Analyse. Die Sonografie kann jederzeit, praktisch überall, ohne große Vorbereitungen erfolgen und ist für die Patientin wenig belastend. Allerdings ist die real-time Elastografie als diagnostisches Verfahren beim Zervixkarzinom noch nicht validiert.

Zunehmend erlangen auch chirurgische Verfahren für das Staging und die anschließende Therapieplanung an Bedeutung. Zusätzliche invasive und non-invasive Verfahren sollten nicht routinemäßig, sondern gezielt zu bestimmten Fragestellungen eingesetzt werden.

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde erstmalig die Zervix uteri mittels der real-time Sonoelastografie untersucht; das Ziel der Arbeit war die Ermittlung der Gewebeelastizität einer gesunden Zervix und ggf. altersabhängiger Veränderungen. Als Vergleich wurde ein Kollektiv mit Zervixpathologien herangezogen. Es wurden ebenfalls schwangere Frauen in unterschiedlichen SSW untersucht; hier sollte eine Veränderung der Gewebeelastizität in Korrelation zum Alter der Graviden und zur Tragzeit erkannt werden. Als Vergleich mit der normalen Zervix diente ein Kollektiv mit Zervixinsuffizienz.

Insgesamt wurden 169 Frauen transvaginal bei leerer Blase mittels Ultraschall untersucht. Es wurden drei Kollektive gebildet: eine prämenopausale (n=66) und eine postmenopausale Gruppe (n=47) sowie das Kollektiv der schwangeren Frauen (n=56). Das Alter der Frauen lag zwischen 17 und 79 Jahren. Von 164 Patientinnen konnten die erhobenen Daten verarbeitet und ausgewertet werden. Während der routinemäßigen transvaginalen Sonografie wurde im B-Bild Modus eine Region of Interest (ROI, umfasste die gesamte Zervix uteri) markiert und diese nach Zuschalten der Elastografiefunktion farblich überlagert; in allen Fällen gelang eine Bilddokumentation und eine kurze Videoaufzeichnung. Zwei unabhängige, nicht mit den Untersucherinnen identische Betrachter analysierten die Farbverteilung subjektiv und verwendeten Analogskalen zur Bildauswertung. Bei der statistischen Auswertung wurden die Softwareprogramme StatXact, SAS, SPFC, SPSS sowie die „Leica QWin Standard“ verwendet. Zum Einsatz kamen auch der Mann-Whitney Test, ANOVA, Pearson`s Korrelation, der McNemars und der Wilcoxon Test.

Im Ergebnis zeigte sich im Kollektiv der *nicht schwangeren Patientinnen* (n=112) kein Unterschied in der Gewebeelastizität in Abhängigkeit vom Alter. Dominierende Farbe war grün als Ausdruck eines intermediären Gewebes. Als Vergleich zur normalen Zervix uteri diente ein Kollektiv mit Zervixpathologien (CIN II, CIN III, Carcinoma in situ, Zervixkarzinom lt. FIGO-Stadieneinteilung). Bei diesen Patientinnen (n=25) ergab erst die Subgruppenanalyse ein eindeutigeres Ergebnis. Hier konnte bei den Frauen mit einem histologisch gesicherten Zervixkarzinom (n=12) der höchste Blauanteil (34%+/-15%) als Ausdruck eines verhärteten Gewebes ermittelt werden. Bösartige Veränderungen der Zervix uteri gingen also mit einem

Verlust an Gewebeelastizität einher. Dysplasien und Präkanzerosen dagegen konnten weder in der computergestützten noch in der subjektiven Analyse als maligne Veränderungen der Zervix uteri erkannt werden. Hier zeigte sich ein ähnliches Bild in der Farbverteilung wie im gesunden Kollektiv. Daher kann der Einsatz der real-time Elastografie bei der routinemäßigen Krebsvorsorgeuntersuchung derzeit nicht befürwortet werden. Ein mögliches Einsatzgebiet allerdings zeigt sich bei der Umfelddiagnostik des Zervixkarzinoms. Hier kann die Sonoelastografie wertvolle Hinweise auf die Dignität eines Tumors liefern.

Im Kollektiv der *schwangeren Frauen* (n=52) zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in der Farbverteilung in Abhängigkeit von der Tragzeit. Auch hier dominierte der grüne Farbanteil (67,1%+/-12,5%) als Ausdruck eines intermediären Gewebes. Tendenziell gab es jedoch eine Veränderung der Gewebeelastizität in Abhängigkeit vom Alter der Graviden. Im Vergleich mit der Gruppe der Patientinnen mit Zervixinsuffizienz (n=10) zeigten diese Frauen ein weicheres Gewebe als Ausdruck einer Zunahme der Elastizität (Rotanteil und Grünanteil zusammen 77,5%). Oft war auch nur der Zervikalkanal (CK) farbcodiert rot dargestellt. Ein Zusammenhang zwischen Zervixinsuffizienz und Frühgeburt zeigte sich bei einer Trichterbildung der Zervix uteri. Diese Schwangeren entbanden vor der 37. SSW. Ein mögliches Einsatzgebiet der real-time Elastografie in der Schwangerenvorsorge ist daher bei einer engmaschigen Überwachung und Kontrolle von Patientinnen mit bestehender Zervixinsuffizienz und/oder drohender Frühgeburt gegeben.

Die real-time Elastografie ist ein modernes Verfahren zur Darstellung der Gewebeelastizität in Echtzeit. Basierend auf den Methoden des konventionellen Ultraschalls wird das B-Bild farbcodiert überlagert. Mithilfe der Finite-Elemente-Methode (FEM) und der Autokorrelationsmethode werden in 3 Basisfarben (rot, grün und blau) das Elastogramm und das konventionelle B-Bild nebeneinander auf dem Monitor dargestellt.

Die praktische Anwendung der real-time Sonoelastografie erfolgt v.a. bei einer Untersuchung schwer zugänglicher Organe und als ergänzendes Diagnostikum. Da beispielsweise Tumoren oftmals mit einer Veränderung der Gewebeelastizität einhergehen (im Sinne einer Abnahme der Elastizität), kann die real-time Elastografie wertvolle Hinweise bezüglich der Dignität liefern. Auch die Zervix uteri scheint für die Elastografie prädestiniert; bislang lagen jedoch noch keine Studien hierzu vor.

Zu allen Fragestellungen können jedoch weiterführende Studien mit einer größeren Anzahl von Patientinnen durchgeführt werden, da sicherlich die hier erhobenen Daten teilweise auf geringen Fallzahlen basieren.

Aktuelle Ergebnisse aus Studien von 2012 und 2013 wurden in der vorliegenden Arbeit jedoch noch nicht berücksichtigt.

7. Literaturverzeichnis

- ACOG practice bulletin cervical insufficiency. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 85: 81-89
- Adamietz BR, Kahmann L, Fasching PA, Schulz-Wendtland R, Uder M, Beckmann MW, Meier-Meitingen M. Differentiation Between Phyllodes Tumor and Fibroadenoma Using Real-Time Elastography. *Ultraschall Med.* 2011; 32(S 02):E75-E79
- Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:859-867
- Andrews WW, Copper R, Hauth JC, Goldenberg RL, Neely C, Dubard M. Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early spontaneous delivery. *Obstet Gynecol* 2000; 95(2):222-6
- Arabin B, Hübener M, van Eyck J. Zervixinsuffizienz-diagnostische, präventive und therapeutische Ansätze. *Der Gynäkologe* 2001; 34:715-725
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann Oncol* 2010;21(3): 448-58
- Bayramoglu O, Arslan M, Yazici FG, Erdem A, Erdem M, Bayramoglu K, Camdeviren H. Prediction of spontaneous onset of labor at term: the role of cervical length measurement and funneling of internal cervical os detected by transvaginal ultrasonography. *Am J Perinatol* 2005; 22(1):35-9
- Beckmann MW, Mehlhorn G, Thiel F, Breuel C, Fasching PA, Ackermann S. Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102(14): A-979/ B-825/ CC-773
- Beckmann MW. S2-Leitlinien Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Zuckschwerdt-Verlag Darmstadt 2004
- Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Krebs in Deutschland 2003-2004. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. RKI Berlin, 6. Auflage 2008

Bercoff J, Chaffai S, Tanter M, Sandrin L, Catheline S, Fink M, Gennisson JL, Meunier M. In vivo breast tumor detection using transient elastography. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2003; 10 (29):1387–1396

Berghella V, Kuhlmann K, Weiner S, Texeira L, Wapner RJ. Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:161-166

Bergmann RL, Dudenhausen JW. Prädiktion und Prävention der Frühgeburt. *Der Gynäkologe* 2003; 36(5):391-402

Bollinger A, Franzeck U, Hoffmann U. Zur Geschichte der Doppler-Sonographie. *Ultraschall Klin Prax* 1996; 10:197-204.

Büdingen HJ von, Reutern G von. *Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien.* Thieme Verlag, Stuttgart 1993

Bühring P. Künstliche Befruchtungsmethoden führen zur Zunahme von Mehrlingsschwangerschaften. *Deutsches Ärzteblatt* 94, Heft 18, 2. Mai 1997, A-1202, Autor:

Céspedes I, Ophir J. Reduction of Image Noise in Elastography. *Ultrason. Imaging* 1993; 15:73-88

Chudleigh T, Thilaganathan B. *Ultraschalldiagnostik in der Geburtshilfe.* Urban&Fischer Verlag 2007

Crane JM, Hutchens D. Use of transvaginal ultrasonography to predict preterm birth in women with a history of preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32(5):640-5

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht. *Ultraschalldiagnostik im Rahmen der Schwangerenvorsorge.* Stand August 2008. www.dggg.de

Die OECD in Zahlen und Fakten 2010 © OECD 2010

Domin CM; Smith EJ; Terplan M. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis. *Ultrasound Q* 2010;26(4):241-8

Doyle NM, Monga M. Role of the Ultrasound in screening patients at risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31:125-139

Ermert H. The Ruhr Center of Competence for Medical Engineering (Kompetenzzentrum Medizintechnik Ruhr KMR, Bochum). *Biomed Tech (Berl)* 2002; 47(1/2):886-889

Fischer U, Raptis G, Gessner W, Roschlau U, Dressel K, Bilek K, Horn LC. Epidemiology and pathogenesis of cervical cancer. *Zentralblatt für Gynäkologie* 2001; 123(4):198-205

Frey H, Sohn C. Physikalische Grundlagen. In: Sohn et al. 2003

Frey H. Real-time Elastografie. Ein neues sonografisches Verfahren für die Darstellung der Gewebeelastizität. *Radiologe* 2003; 43:850-854

Friedrich-Rust M, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Reply to Real-time elastography in the assessment of liver fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(2):W164

Giovannini M, Thomas B, Erwan B, et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World J Gastroenterol* 2009; 15:1587-93

Goldenberg R, Cliver S, Mulvihill F et al. Medical, psychosocial and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 175:1317-24

Goldenberg RL, Culhane F, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008; 371:75-84

Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Goncalves L, Treatwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better the cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 956-964

Guzman ER, Mellon C, Vintzileos AM, Ananth CV, Walters C, Gipson K. Longitudinal assessment of endocervical canal length between 15 and 24 weeks gestation in women at risk for pregnancy loss or preterm birth. *Obstet Gynecol* 1998; 92(1):31-37

Hillemanns P, Höß C, Kürzl R. Zervixkarzinom. Manual. Tumorzentrum München. Zuckschwerdt-Verlag, 3. Auflage 2004

Husslein P. Routinemäßige vaginale Untersuchung in der Schwangerschaft-Sinnvolle

Maßnahmen zur Früherkennung einer Zervixinsuffizienz oder historische, kultische Handlung? *Speculum* 2001; 19(2):3-5

Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; 334: 567-572

Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239(2):341-50

Kagan KO, To M, Tsoi E, Nicolaides KH. Preterm birth: the value of sonographic measurement of cervical length. *BJOG* 2006; 113(3):52-6

Karl K, Lack N. Die ältere Erstgebärende - wie hoch ist das Risiko wirklich? *Die Hebamme* 2009; 22: 234–237

Kato K, Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, Takeda S, Nakao A. Intra-operative application of real-time tissue elastography for the diagnosis of liver tumours. *Liver Int* 2008; 28(9):1264-1271

Kemper J, Sinkus R, Lorenzen J, Nolte-Ernsting CC, Adam G. MR-Elastografie der Prostata: Erste In-vivo-Anwendung. *Fortschr Röntgenstr* 2004; 176:1094-1099

Kiechle M. Gut- und bösartige Neubildungen der Cervix uteri Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2000, 585-589

Kiss MZ, Varghese T, Hobson MA, et al. Viscoelastic and ultrasonic properties of the uterus. Proceedings of the Fourth International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity Lake Travis, Texas, 2005 October 16-19

König K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz A, Ermert H, Senge T. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J Urol* 2005; 174 (1): 115-117

Konofagou E, Ophir J. A New Elastographic Method for Estimation and Imaging of lateral Displacements, Lateral Strains, Corrected Axial Strains and Poisson`s Ratios in Tissues. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24(8):1183-1199

Leitich H, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and Dilatation of the internal os detected by vaginal ultrasonography as markers for

preterm delivery: A systematic review". *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1465-1472

Lorenzen J, Sinkus R, Adam G. Elastografie: Quantitative Bildgebung der elastischen Gewebeeigenschaften. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175:623-630

Matsumura T, Tamano S, Shinomura R, Mitakel T, Yamakawa M, Shiina T, Itoh A, Ueno E. Preliminary Evaluation Of Breast Disease Diagnosis Based On Real-Time Elasticity Imaging. Third International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity, Lake Windermere, UK, 2004; Oktober 17-20

Mazza E., Nava A., Bauer M., Winter R., Holzapfel G., Bajka M. Mechanical Behavior of the Human Cervix: an in-vivo study. *Medical Image Analysis* 2006; 10 (2):125-136

Meijer-Hoogeveen M, Stouembeek P, Visser GHA. Methods of sonographic cervical length measurement in pregnancy: a review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19(12):755-762

Oestergaard MZ, Inoue M, Yoshida S, Mahanani WR, Gore FM, Cousens S, Lawn JE, Mathers CD. Neonatal Mortality Levels for 193 Countries in 2009 with Trends since 1990: A Systematic Analysis of Progress, Projections, and Priorities. *PloS Medicine* (doi:10.1371/ journal.pmed.1001080.g007

Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2011; 46(3):350-8.

Ophir J, Céspedes I, Ponneanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A Quantitative Method for Imaging The Elasticity of Biological Tissue. *Ultrason. Imaging* 1991; 13:111-114

Osmers R, Blaser J, Kuhn W, Tschesche H. Interleukin-8 synthesis and the onset of labor. *Obstet Gynecol* 1995; 86:223-229

Oxlund BS, Ortoft G, Bruel A, Danielsen CC, Bor P, Oxlund H, Uldbjerg N. Collagen concentration and biomechanical properties of samples from the lower uterine cervix in relation to age and parity in non-pregnant women. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8:82

Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, Pinggera G, Horninger W, Bartsch G, Aigner

- F, Lorenz A, Pedross F, Frauscher F. Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience. *BJU Int* 2007; 100(1):42-6
- Petru E, Kapp K, Reich O, Winter R, Lang P. Maligne Tumoren der Cervix uteri. In: *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. (Hrsg.) Springer Verlag Berlin Heidelberg 3. Auflage 2011, S. 70 ff.
- Pourcelot L. Realisation d'un debmetre ultrasonique directionnel a effet Doppler. Application a l'etude par voie transcutanee de la vitesse instantanee du sang et de differentes structures. In: *Congres de Genie Biologique et Medical.*, Nancy 1969
- Pschyrembel *Klinisches Wörterbuch*; 258. Auflage, Walter de Gruyter-Verlag 1998, S. 1716
- Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: New Developments in Ultrasound for Predicting Malignancy in Thyroid Nodules. *JCEM* 2007; 92(8):2917
- Raio L. Screeninguntersuchungen auf eine drohende Frühgeburt. *Der Gynäkologe* 2002; 35(7):661-664
- Rhymer JC. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol* 2003; 58(4):337
- Riethdorf L. Morphologie und Tumorbiologie des mikroinvasiven Zervixkarzinoms. *Zentralbl Gynakol* 2001; 123:216-221
- Saftoiu A; Vilmann P; Hassan H; Gorunescu F. Analysis of endoscopic ultrasound elastography used for characterisation and differentiation of benign and malignant lymph nodes. *Ultraschall Med* 2006; 27(6):535-542
- Salomon G, Köllerman J, Thederan I, Chun FK, Budäus L, Schlomm T, Isbarn H, Heinzer H, Huland H, Graefen M. Evaluation of Prostate Cancer Detection with Ultrasound Real-Time Elastography: A Comparison with Step Section Pathological Analysis after Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54(6):1354-1362
- Satomura S. Study of the flow patterns in peripheral arteries by ultrasound. *J Acoust Soc Jap* 1959; 15:151-154
- Schmidt W. Kurjak A. Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag 2006
- Schneider H, Helmer H. Frühgeburt: pränatale und intrapartale Aspekte. In: *Die*

Geburtshilfe, Schneider H, Husslein WP, Schneider KTM (Hrsg). Springer Verlag Berlin Heidelberg 4. Auflage 2011, S. 511-556

Schneider H, Husslein P, Schneider KTM. Die Geburtshilfe, 2. Auflage,; Springer-Verlag 2004, S. 469-470

Sohn C. Geschichtliches. In. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. Sohn C., Holzgreve W., Tercanli S. (Hrsg). Georg Thieme Verlag 2003

Srinivasan S, Kallel F, Souchon R, Ophir J. Analysis of Adaptive Strain Estimation Technique in Elastography. Ultrasonic Imaging 2002; 24(2):109–118

Strandness DE. Duplex scanning in vascular disorders. New York, Raven Press 1990

Sumura M, Shigeno K, Hyuga T, Yoneda T, Shiina H, Igawa M. Initial evaluation of prostate cancer with real-time elastography based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy: a preliminary study. Int J Urol 2007; 14(9):811-816

Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, Kitai S, Takahashi S, Inoue T, Minami Y, Chung H, Maekawa K, Fujimoto K, Akiko T, Takeshi M. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography. Intervirology 2008; 51(1):27-33

Thomas A, Kümmel S, Fischer T, Frey H, Blohmer JU. Darstellung von Mammabefunden mittels der neuen SonoElastographie bei anschließend histologischer Sicherung. 24.Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Onkologie August 2004; 27(suppl. 2): P 68

Thomas A, Fischer T, Frey H, Ohlinger R, Grunwald S, Blohmer JU, Winzer KJ, Weber S, Kristiansen G, Ebert B. Real-time elastography--an advanced method of ultrasound: First results in 108 patients with breast lesions. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006a; 28:335-340,

Thomas A, Kummel S, Fritzsche F, Warm M, Ebert B, Hamm B, Fischer T. Real-time sonoelastography performed in addition to B-mode ultrasound and mammography: improved differentiation of breast lesions? Acad Radiol 2006b; 13(12):1496-1504

Thomas A, Kummel S, Gemeinhardt O, Fischer T. Real-time sonoelastography of the cervix: tissue elasticity of the normal and abnormal cervix. Acad Radiol 2007; 14(2):193-200

Uldbjerg N, Ekman G, Malstrom A. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 147: 662-666

Ultraschallrichtlinien. *Dt. Ärztebl.* 92 (1995) 311-313.

USA: Frühgeburten Ursache für Kindersterblichkeit, *Deutsches Ärzteblatt* 2009; 106(46): A-2282/ B-1954/ C-1906

Varghese T, Shi H. Elastographic imaging of thermal lesions in liver in-vivo using diaphragmatic stimuli. *Ultrason Imaging* 2004; 26(1):18-28

Walz J, Marcy M, Maubon T, Brunelle S, Laroche J, Gravis G, Salem N, Bladou F. Real time elastography in the diagnosis of prostate cancer: comparison of preoperative imaging and histology after radical prostatectomy. *Prog Urol.* 2011; 21(13):925-31.

Wiggermann P, Jung EM, Glöckner S, Hoffstetter P, Uller W, Vasilj A, Schreyer A, Stroszczyński C. Real-time-Elastografie von Leberläsionen bei Thermotherapie in vitro: Korrelation zur Histopathologie. *Ultraschall Med.* 2011 Dec 9

Winter R, Pickel H, Kapp K. Präneoplasien und Neoplasien der Cervix uteri. *Spezielle gynäkologische Onkologie.* Urban & Fischer, 4. Auflage 2001, 101-145

Ying L, Hou Y, Zheng HM, Lin X, Xie ZL, Hu YP. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant superficial lymph nodes: A meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2011 Dec 3

Yost NP; Owen J; Berghella V; MacPherson C; Swain M; Dildy GA; Miodovnik M; Langer O; Sibai B. Second-trimester cervical sonography: features other than cervical length to predict spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004; 103(3):457-62

Zhu QL, Jiang YX, Liu JB, Liu H, Sun Q, Dai Q, Chen X. Real-time ultrasound elastography: its potential role in assessment for breast lesions. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34(8):1232-1238

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Burger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Real-time Elastografie: Erste Messungen von gewebeelastischen Eigenschaften der Zervix uteri“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9. Lebenslauf

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

10. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meiner betreuenden Hochschullehrerin, Frau PD Dr. med. A. Thomas, für die Überlassung des Dissertationsthemas, die sehr gute Betreuung und Hilfestellung bei der Erarbeitung des Themas und ihre große Geduld. Sie hat mich in die Untersuchungstechnik des vaginalen Ultraschalls eingewiesen und war mir jederzeit eine kompetente Ansprechpartnerin für meine Fragen und Probleme.

Weiterhin möchte ich mich bei den Kolleginnen und Kollegen der Abteilung für Gynäkologie des Campus Mitte (Universitätsmedizin Berlin) bedanken für ihre Unterstützung bei der Rekrutierung der Patientinnen. Drei Kolleginnen stellten sich selbst als Probandinnen zur Verfügung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Iduna Matzik und Frau Inka von Fromm für ihre Hilfe und Unterstützung bei Layout, Grafikerstellung, Statistik, Korrekturlesen und die zahlreichen Tipps zur allgemeinen Gestaltung der Dissertation.

Nicht zuletzt gilt mein herzlicher Dank meiner Familie, meinen Eltern und meinem Ehemann, für ihre Geduld und Unterstützung in jeglicher Hinsicht sowie Motivation auch in schwierigen Phasen der Arbeit.