

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin

Direktor Prof. Dr. Dr. h. c. mult. W. Schmidt

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Sonoelastographische Untersuchung von normalem
Brustdrüsengewebe prämenopausaler Frauen**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2010**

vorgelegt von Michael Cassel

geb. am 09.09.1979 in Landstuhl

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung/Abstract	5
1.1 Zusammenfassung	5
1.2 Abstract	7
2 Einleitung	9
2.1 Mammadiagnostik	9
2.1.1 Klinische Untersuchung.....	9
2.1.2 Ultraschall zur Charakterisierung der Mamma	10
2.1.3 Physikalische Grundlagen der Ultraschalltechnik.....	12
2.1.4 Entwicklung von Ultraschallverfahren zur Elastizitätsdarstellung	17
2.2 Sonoanatomie der weiblichen Brust	20
2.2.1 Zyklische Veränderungen der Brustdrüse	21
2.3 Fragestellung	22
3 Material und Methodik	24
3.1 Probandinnen	24
3.1.1 Gruppenzuteilung	24
3.2 Studiendesign	28
3.2.1 Voruntersuchung	28
3.2.2 Sonoelastographische Untersuchung.....	28
3.2.3 Auswertung	32
3.3 Statistik	35
4 Ergebnisse	37
4.1 Haut	37
4.1.1 Elastizität	37
4.1.2 Homogenität	38
4.2 Fettgewebe	39
4.2.1 Elastizität	39
4.2.2 Homogenität	40
4.3 Drüsenkörper	41
4.3.1 Elastizität	41
4.3.2 Homogenität	42
4.4. M. pectoralis	42
4.4.1 Elastizität	42

4.4.2 Homogenität	43
4.5 Ergebniszusammenfassung	44
4.6 Vergleich der Gewebeelastizität zwischen den Gruppen.....	45
4.6.1 Haut	45
4.6.2 Fettgewebe	46
4.6.3 Drüsenkörper	46
4.6.4 M. pectoralis	48
4.6.5 Ergebniszusammenfassung	49
4.7 Beispiel	49
5 Diskussion	51
5.1 Methodendiskussion.....	51
5.2 Diskussion der Ergebnisse.....	54
5.3 Schlussfolgerung.....	58
6 Literaturverzeichnis	59
7 Anhang	66
7.1 Abkürzungsverzeichnis.....	66
7.2 Tabellenverzeichnis.....	67
7.3 Abbildungsverzeichnis.....	67
7.4 Formularvorlagen.....	69
7.4.1 Aufklärungsbogen mit Einverständniserklärung	69
7.4.2 Anamnesebogen mit Studienprotokoll	70
7.5 Publikationen und Präsentationen.....	72
8 Dank	73
9 Lebenslauf	74

1 Zusammenfassung/Abstract

1.1 Zusammenfassung

Die Realtime-Sonoelastographie ist eine mit geringem apparativem Aufwand verbundene Ultraschallmethode zur Darstellung von Gewebeelastizität in Echtzeit [11]. Ähnlich dem Farbdopplerultraschall kann sie mit konventionellen Ultraschallsonden durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden in Farbe dem B-Bild überlagert. Harte Bereiche erscheinen dabei „blau“, weiche Bereiche „rot“. Die Ergebnisse von Phantom-Experimenten zeigen, dass mit den zusätzlichen Informationen verschiedene Läsionen früher und mit höherer Treffsicherheit entdeckt werden können. Teilweise können im B-Bild-Modus nicht sichtbare Befunde mittels Sonoelastographie detektiert werden [36]. Bezogen auf Krebserkrankungen von Schilddrüse oder Prostata gibt es Hinweise, dass mit dieser Technik verschiedene Diagnosen gestützt werden können [28,31]. Die Sonoelastographie ist ebenso zur Darstellung von Brustbefunden einsetzbar [61]. Dabei stellen sich maligne Befunde meist härter dar. Obwohl die Sonoelastographie bereits zur Beurteilung von Herdbefunden eingesetzt wird, sind einige grundlegende Fragestellungen noch nicht ausreichend untersucht. Ziel der Pilot-Studie war es daher zu untersuchen, wie sich normales Brustgewebe in der Sonoelastographie darstellen lässt. Hierbei wurden zudem Veränderungen des Brustgewebes im Menstruationszyklus von Frauen mit oder ohne Einnahme oraler Kontrazeptiva systematisch analysiert. Für den Praxistransfer war es notwendig, den optimalen Zeitpunkt im Menstruationszyklus zu bestimmen, in welchem der Einsatz einer sonoelastographischen Untersuchung empfohlen werden kann.

Es wurden 22 prämenopausale, gesunde Probandinnen (Alter 23 ± 4 Jahre; 18-33 Jahre) ohne Brustkrankungen oder Stillanamnese in die Studie eingeschlossen. Dabei wurde das Gewebe prospektiv einmal wöchentlich über zwei Menstruationszyklen untersucht, so dass insgesamt 176 Messungen durchgeführt wurden. Das Probandengut wurde anhand der bestehenden Kontrazeption in zwei Gruppen eingeteilt. Der ersten Gruppe (n=10) wurden Probandinnen mit hormoneller Kontrazeption, der zweiten Gruppe (n=12) Frauen ohne hormonelle Kontrazeption ein. Alle Probandinnen wiesen, unabhängig von der Kontrazeption, einen regelmäßigen Zyklus auf. Die Messungen wurden mit einem Sonoelastographie-Modul (HITACHI EUB-8500) durchgeführt. Jedes elastographische Bild wurde an einem vorher definierten Brustbereich mit der Linearsonde HITACHI EUP-

L53L aufgenommen (92 mm, 7,5 MHz, mit angepasstem Wasserkissen). Bei der Studie wurde nach Gewebearten differenzierend das Elastizitätsverhalten der Haut, des subkutanen Fettgewebes, des Drüsenkörpers, des präpectoralen Fettgewebes und des M. pectoralis untersucht. Anhand einer zuvor definierten Zahlenskala wurden die Abbildungen visuell analysiert und bewertet. Die Datenanalyse erfolgte deskriptiv und mittels hypothesenprüfender Statistik (nonparametrische Tests für verbundene Stichproben: Friedman-ANOVA, Wilcoxon-Tests post-hoc; für unverbundene Stichproben Mann-Whitney-U-Tests) mit $\alpha=0.05$.

Die Ergebnisse zeigen deutliche, gewebsspezifische Unterschiede in der mittels Sonoelastographie dargestellten Elastizität. Das Drüsengewebe stellte sich dabei weicher als Haut- und Muskelgewebe und härter als Fettgewebe dar. Während sich die Elastizität von Haut-, Muskel- und Fettgewebe im Zyklus überwiegend unverändert zeigte, veränderte sich die Elastizität des Drüsengewebes. Die Haut stellte sich in beiden Gruppen relativ hart dar, ihre Elastizität änderte sich im Menstruationszyklus nicht.

Dagegen konnte eine unterschiedliche Ausprägung in der Verteilung von Elastizität in den untersuchten Gruppen beobachtet werden. Die Haut der Probandinnen, die einer hormonellen Kontrazeption unterlagen (Gruppe 2), wurde gleichmäßiger beschrieben als die Haut der Frauen der ersten Gruppe. Das Fettgewebe erwies sich als relativ weich in der Sonoelastographie. Die Elastizitätsmessung zeigte hier konstante Werte, unabhängig von kontrazeptiver Medikation und Zykluswoche. Die Elastizität des Drüsengewebes veränderte sich im Verlauf des Menstruationszyklus in beiden Gruppen. Das Gewebe zeigte sich dabei in der ersten Woche signifikant weicher als in der vierten Woche. Darüber hinaus bestand zwischen den Gruppen ein signifikanter Härteunterschied des Drüsengewebes in der zweiten Zykluswoche, das Gewebe der zweiten Gruppe kam in beiden Zyklen härter zur Darstellung als das der Probandinnen ohne Hormoneinnahme.

Daraus lässt sich ableiten, dass die Sonoelastographie eine konstante und reproduzierbare Darstellung der Gewebeelastizität des Brustgewebes ermöglicht. Die Ergebnisse der Untersuchung legen nahe, dass die Menstruationsphase den optimalen Untersuchungszeitraum zum diagnostischen Einsatz der Realtime-Sonoelastographie ist. In dieser Zykluswoche lassen sich aufgrund des zu dieser Zeit weicheren Drüsengewebes härtere Areale besser abgrenzen, wodurch bösartige Veränderungen besser detektiert werden könnten.

1.2 Abstract

Realtime-sonoelastography is an ultrasound technique that enables a highly accurate depiction of tissue elasticity distribution [11]. Like colour Doppler ultrasound technique, sonoelastography does not require any additional equipment. The medical examinations can be performed with conventional ultrasound probes. The results are shown in colour over the B-mode image. Hard tissue areas appear in blue colour, soft areas in red. The results of phantom experiments suggest that this technique offers additional information. Thus, some lesions may be detected earlier and with higher accuracy compared to conventional ultrasound technique. Even lesions which are invisible on B-mode images can be visualized by realtime-sonoelastography [36]. For thyroid- and prostate cancers sonoelastography was shown to be a promising technique which can assist in differential diagnosis [28,31]. It can also be applied to assess the compressibility of breast tissue [61]. Malignant breast lesions tend to be much harder than benign ones. Current studies already apply realtime-sonoelastography in breast cancer diagnosis, but there is still fundamental research required. The purpose of this pilot-study was to principally explore breast tissue elasticity as it can be displayed in real-time sonoelastography. The changes in tissue elasticity over the menstrual cycle in women with and without use of oral contraceptives were systematically analyzed. The results were used to determine the optimal time during the menstrual cycle to perform real-time sonoelastography.

Twenty-two premenopausal healthy volunteers (age 23 ± 4 years; 18-33 years) without breast disease and history of lactation were examined prospective once per week over two menstrual cycles resulting in a total of 176 measurements. Participants were divided into two groups. Group 1 (n= 10) had no hormonal treatment, but regular cycles, group 2 (n= 12) took contraceptive medication. Medical examinations were performed with a sonoelastography module (HITACHI EUB-8500). Each elastographic image was performed at a defined breast segment using the HITACHI EUP-L53L long-linear probe (92 mm, 7,5 MHz, with adapted waterbag). The elasticity was visually evaluated using a predefined scale for the different colours in the following tissues: dermis, subcutaneous and prepectoral adipose tissue, fibro glandular tissue and pectoral muscle. Statistical analysis was performed (non-parametric testing for dependant samples: Friedman-ANOVA with Wilcoxon-tests post-hoc; paired data: Mann-Whitney-U-Tests) with $\alpha=0.05$.

Parenchyma was softer than dermis or muscle and harder than adipose tissue. Elasticity of dermis, muscle and adipose tissue were mostly constant, but elasticity of parenchyma changed during the cycle. All volunteers demonstrated a similar repeating pattern regarding the elasticity over the two cycles. In both groups the dermis was relatively hard and elasticity did not change during the menstrual cycle, whereas the distribution of elasticity changed between the two groups. Women with contraceptive use presented a homogenous elasticity distribution, women without hormonal contraception showed a more irregular distribution of elasticity. Adipose tissue presented relatively soft in sonoelastography. The elasticity had constant values and was independent of contraceptive medication and menstrual cycles. The elasticity of breast parenchyma varied over the menstrual cycles and between the groups. The tissue was significantly softer in the first week of a cycle compared to fourth week. The group without contraceptive medication showed continuously increasing elasticity of the parenchyma throughout the cycle while the group with hormonal intake presented constant high values during the three weeks of hormonal intake and significantly softer parenchyma only during the menstrual phase. Regarding the second of a cycle parenchyma of group 2 was significantly harder than in group 1.

Applied to breast ultrasound, realtime-sonoelastography produces constant and reproducible results in the estimation of tissue elasticity. The technique of realtime-sonoelastography definitely has the potential to depict menstrual cycle dependent changes in breast parenchyma elasticity. Regarding sonoelastography as a tool to find and evaluate breast lesions, the menstrual phase must be considered as the optimal time for examination, because then malignant lesions might be better silhouetted against the relatively soft parenchyma.

2 Einleitung

2.1 Mammadiagnostik

Es ist bekannt, dass pathologische Phänomene oft mit einer Veränderung der Gewebeelastizität einhergehen, bspw. während des Wachstums von Tumoren. Das invasiv-duktales Karzinom der Brust, welches das häufigste unter den malignen Brusttumoren ist und etwa drei Viertel aller Mammakarzinome ausmacht, wird palpatorisch oft als steinhart beschrieben.

Erste elastographische Modelluntersuchungen zeigten, dass sich karzinomatös verändertes Brustgewebe oder Fibroadenome bis zu sieben Mal härter darstellen können als gesundes Drüsengewebe [26,44]. Bereits seit mehr als 2000 Jahren versuchen Ärzte und Wissenschaftler über die Untersuchung von mechanischen Gewbeeigenschaften zu einer Krankheitsdiagnose zu gelangen. Die erste überlieferte Beschreibung zur Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie von Brustkrankungen findet sich im Edwin-Smith-Papyrus, das auf das Jahr 1600 v. Chr. datiert und bei dem es sich um eine Abschrift eines Textes auf dem Jahr 2700 v. Chr. handelt. Der heute gebräuchliche Begriff „Karzinom“ für eine bösartige Geschwulst wurde erstmalig von Hippokrates (460-370 v. Chr.) verwendet („Karkinoma“=Krebs). Galen (129-199 n. Chr.) griff das Wort erneut auf, da er feststellte, dass beim fortgeschrittenen Brustkrebs das krankhafte Gewebe oft wie der Körper eines Krebses aussah und die Blutgefäße zur Tumorversorgung den Beinen des Krebses glichen.

2.1.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung der Brust beschränkt sich neben der Inspektion auf die Palpation. Bis in die 50iger Jahre war es lediglich mit Hilfe dieser Untersuchungsmethoden möglich, tumorverdächtige Läsionen im Brustbereich zu entdecken. Auch heute noch fallen viele Veränderungen erstmalig palpatorisch auf. Die Rate der durch Palpation selbst entdeckten Brustläsionen liegt wahrscheinlich immer noch höher als 70 %, obwohl durch das eingeführte Mammographiescreening und erweiterten diagnostischen Möglichkeiten eine Zunahme an klinisch inapparenten Befunden zu erwarten sein sollte [16]. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten werden vorwiegend harte Veränderungen ertastet, die bereits eine gewisse Größe erreicht haben. Die palpatorische Detektion einer bösartigen Struktur gelingt nur selten in sehr frühen Stadien, da kleine knotige Strukturen

unter 2 cm Durchmesser schwierig und nicht eindeutig als solche zu tasten sind. Außerdem gelingt es bei größerer Brust häufig nur unzureichend, diese vollständig zu palpieren. Deshalb ist die Aussagekraft der Palpation insbesondere bei sich tiefer im Gewebe befindlichen, kleinen pathologischen Läsionen nicht ausreichend [4]. Ein im Vergleich zum umliegenden Brustgewebe deutlich härterer Bereich kann unter derartigen Bedingungen während der Tastuntersuchung unentdeckt bleiben.

2.1.2 Ultraschall zur Charakterisierung der Mamma

Seit den frühen 50iger Jahren wird die Technik des Ultraschalls in der medizinischen Diagnostik genutzt. Bereits im Jahre 1951 versuchten Wild und Neal die unterschiedliche akustische Charakteristik gutartiger und bösartiger Tumore der Brustdrüse mit Hilfe des aus dem militärischen Bereich bekannten Verfahrens zu beschreiben [41,66]. In den folgenden Jahren beschäftigte sich vor allem die Arbeitsgruppe um Wild mit der zu dieser Zeit neuartigen Methode. 1952 wurde die erste Darstellung des Brustgewebes im B-Mode beschrieben [67]. Von Anfang an stand hierbei die Unterscheidung guter von bösartigen Tumoren der Brust im Fokus der sonographischen Untersuchungen [41]. Im Jahre 1965 entstand der erste Real-time Scanner, mit welchem erstmals anatomische Schnittbilder in Echtzeit darstellbar waren. 1971 folgte die Entwicklung des elektronischen Linear- bzw. Parallelschallers, wie er in modifizierter Form auch heute noch Anwendung findet.

Der Vorteil des Ultraschalls gegenüber anderen diagnostischen Verfahren liegt zum einen in der Möglichkeit, Körperregionen zu untersuchen, die nicht ertastet werden können. Zum anderen ist es mit dem Schnittbildverfahren möglich, unzureichend mittels Mammographie darstellbare Bereiche ohne Strahlenbelastung durch Röntgenstrahlen sichtbar zu machen [39]. Außerdem unterscheidet es sich von allen anderen, in der gynäkologischen Diagnostik genutzten bildgebenden Verfahren darin, dass es sich um ein Echtzeitverfahren handelt, bei dem der Schallkopf frei beweglich zur zu untersuchenden Region ist [63]. Erste durchgeführte Studien unterstrichen die Effektivität des Ultraschalls, zunächst verglichen mit der Tastuntersuchung. Bruneton konnte bereits 1986 erste Ergebnisse für die Ultraschalluntersuchung im Vergleich zur Palpation bei der Entdeckung von Lymphknotenmetastasen liefern [3]. In der prospektiven Studie wurden bei 60 Frauen die axillären Lymphknoten klinisch, sonographisch sowie nach Dissektion

abschließend histologisch untersucht. Die Spezifität von Tastuntersuchung und Ultraschall war mit je 97% gleichermaßen hoch. Für die Ultraschallmethode konnte jedoch mit 73% Sensitivität gegenüber 45% der Palpation eine deutliche Überlegenheit ermittelt werden. Ergebnisse von Pamilo et al. [39] lieferten 1989 den Nachweis, dass Ultraschall sensitiver im Erkennen von Lymphknotenmetastasen der Axilla ist als die Palpation. Einige Jahre später veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Stavros Ergebnisse einer Studie, welche den Nutzen der Sonographie zur Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Knoten der Brust untersuchte. In der Detektion bösartiger Knoten wurde eine Sensitivität von 98% bei einer Spezifität von 67% erreicht. Aus ihren Ergebnissen schlossen die Untersucher, dass es mit Hilfe von hochauflösendem Brustultraschall möglich ist, gutartige von bösartigen Knoten zu unterscheiden [51].

Weitere Verbesserungen brachten die Technik des Ultraschalls stetig voran. Strauss et al. 1998 konnten innerhalb weniger Jahre eine deutliche Verbesserung der durch Mammasonographie erreichten Ergebnisse bestätigen. Mittels Ultraschall konnten hierbei axillären Lymphknotenmetastasen in sämtlichen Tumorstadien mit einer Sensitivität von 90% bzw. Spezifität von 92% erkannt werden. Im Vergleich dazu erreichte die Palpation lediglich eine Sensitivität von 33% bei erwarteter Spezifität von 96% [52].

Heute wird die Mammasonographie bei symptomatischen Patientinnen oft als erste Untersuchungsmethode eingesetzt. Bei asymptomatischen Patientinnen wird der Sonographie eine höhere Sensitivität als der Mammographie zur Entdeckung des Mammakarzinoms bei Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe, bei Frauen unter 50 Jahren und in Hochrisikokollektiven zugeschrieben [15]. Dennoch ist es mit gewöhnlichem Ultraschall nur sehr schwer möglich, elastische Eigenschaften des Gewebes zu bewerten, so dass die Härtebeschaffenheit einer Struktur nicht hinreichend beschrieben werden kann. Mit der Realtime-Sonoelastographie wurde ein Verfahren entwickelt, welches Elastizität quantifizierbar macht. Durch die neuartige Methode besteht überdies die Möglichkeit zur Gewebedifferenzierung von Regionen, die palpatorisch nicht zugänglich sind [11].

2.1.3 Physikalische Grundlagen der Ultraschalltechnik

2.1.3.1 Sonographisches B-Bild

Ein B-Bild gibt ein 2-dimensionales Abbild des Reflexionsvermögens (Echogenität) des betrachteten Gewebes. Dazu sendet man kurze Ultraschallimpulse mit einer vorgegebenen Charakteristik in das Gewebe und registriert den vom Gewebe reflektierten Schall. Das auf einer Geraden liegende Echosignal nennt man A-Linie. Die Zeit, die der Schallimpuls zwischen Aussendung und Registrierung nach einer Reflexion benötigt, bestimmt die Tiefe der Gewebeschicht, in der die Reflexion erfolgte. Dabei setzt man eine konstante Schallgeschwindigkeit (z. B. 1540 m/s in [4]) voraus. Die Amplituden der Echos, die in den verschiedenen Tiefen von dem Ultraschallsignal ausgelöst werden, werden dann zusammengesetzt und in Graustufen im B-Bild wiedergegeben (Abb.1).

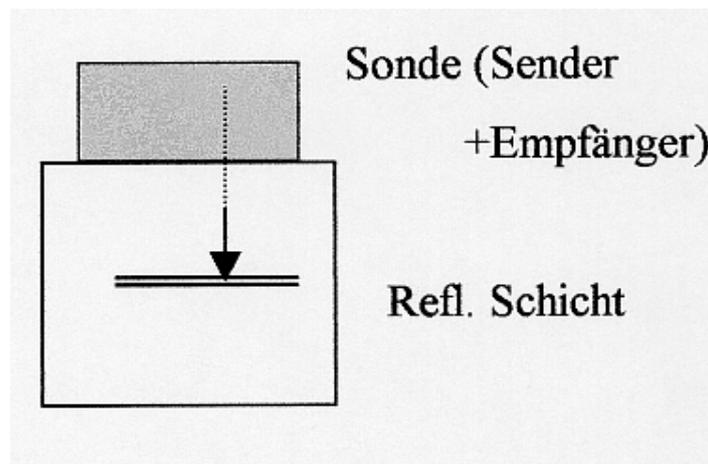


Abb. 1: Funktionsweise des konventionellen Ultraschalls.

2.1.3.2 Sonographische Elastographie

Für die Erstellung eines Elastogramms, ist wie bereits oben erwähnt, zunächst die Erzeugung eines konventionellen B-Bildes erforderlich. Nach Umschaltung in den Elastographie-Modus erfolgt auf der Basis des B-Bildes im Hintergrund die Darstellung der Gewebehärte in definierten Farben auf dem Bildschirm. Ist die Position des B-Bildes im Hintergrund nicht erkennbar, so erfolgt auch keine geeignete Darstellung der Elastizität. Eine aussagekräftige Darstellung von Elastizität kann dabei analog zur herkömmlichen Sonographie im B-Bild-Modus nur innerhalb der so genannten „Region of interest (ROI)“ erzeugt werden. Darüber hinaus muss zur Darstellung eines Elastogramms der Schallkopf in axiale Schwingung versetzt werden. Hierbei ist zu beachten, dass sowohl die eingeb-

rachte Kompression (Druck) als auch die Retraktion (Nachlassen) bei konstanter Geschwindigkeit senkrecht zur Diagnoseregion erfolgen [17].

Ein Elastogramm ist die bildliche Darstellung des Elastizitätsmoduls (Dehnungsfähigkeit eines Stoffes) in einer Schnittebene durch ein untersuchtes Gewebe. Der Elastizitätsmodul ist selbst nicht direkt messbar, lässt sich aber bei bekannter Spannung aus der Dehnung des Gewebes ermitteln. Deshalb basiert die Erstellung eines Elastogramms darauf, ein Dehnungsbild zu erzeugen, um anschließend daraus ein Elastogramm zu berechnen. Eine Möglichkeit der Umsetzung entsteht durch äußeren Druck in der so genannten „statischen Methode“.

2.1.3.3 Statische Methode

Bei dieser Methode wird mit Hilfe des Schallkopfes zunächst ein B-Bild erzeugt und dann zusätzlich ein Druck ausgeübt, um annähernd gleichzeitig ein Elastogramm zu erstellen. Durch simultane Beobachtung ist es möglich, den optimalen Druck für die Bildgebung direkt zu erkennen. Üblicherweise wird eine Gesamtverschiebung von etwa 1% der Tiefe des durchschallten Gewebes angestrebt. Solche Verfahren wurden von Ophir et al. [37], Céspedes et al. [4], Pesavento et al. [40], Frey [11] oder Ako Itoh et al. [22] dargestellt, angewandt oder weiterentwickelt. (Abb.2)

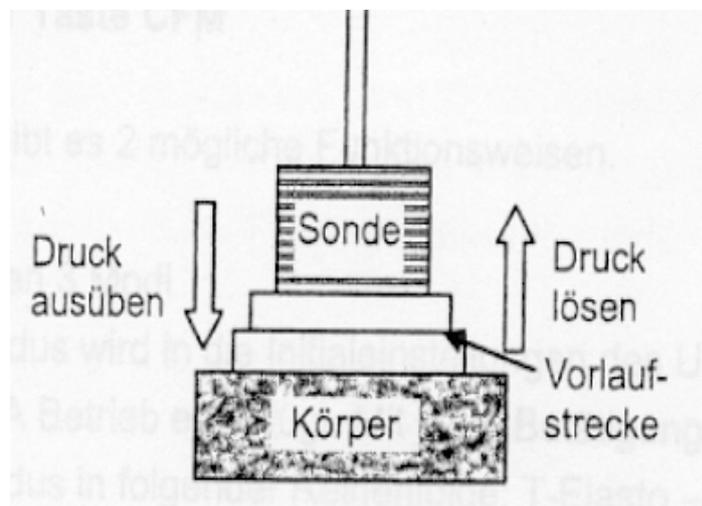


Abb. 2: Funktionsweise der statischen Vibrationsmethode.

In den Verfahren wird der betrachtete Gewebebereich axial unterteilt in gleiche Säulen aus kleinen, identisch großen Gewebewürfeln, für welche jeweils Verschiebung, Dehnung und Elastizität ermittelt werden sollen (Finite-Elemente-Methode, Abb.3). Die Größe der zugrunde gelegten Würfel und die Genauigkeit

der Verschiebungswerte bestimmen die Auflösung des Elastogramms; sie ist durch die heute verfügbare Rechnerleistung auf maximal 30.000 Würfel begrenzt.

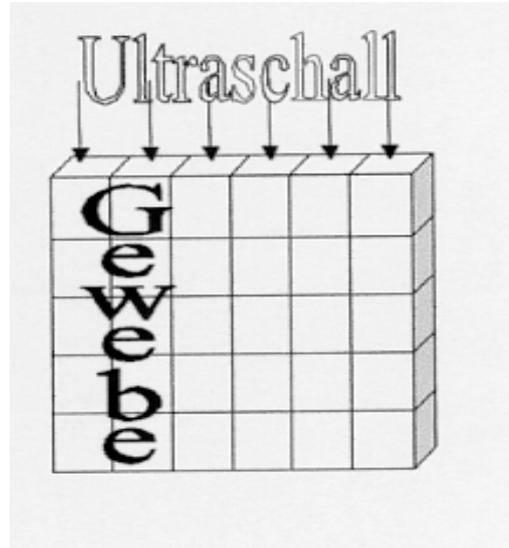


Abb. 3: Finite-Elemente-Methode

Die Entstehung eines Dehnungsbildes:

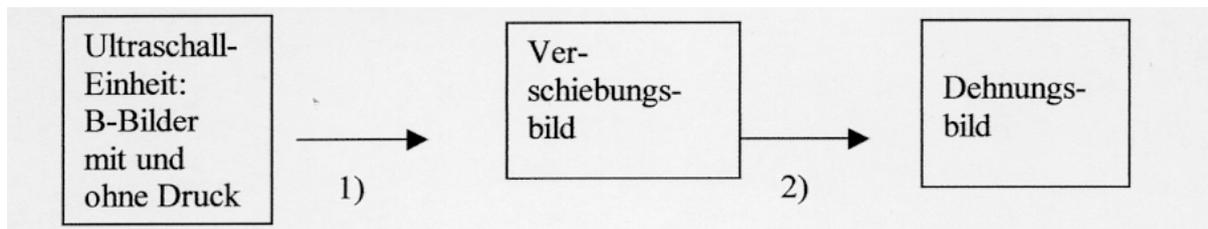


Abb. 4: Schematische Darstellung der Bildgebung.

Im ersten Schritt 1) wird durch Vergleich der beiden B-Bilder die Verschiebung ermittelt.

Dazu gibt es verschiedene Verfahren:

a) Beim Kreuzkorrelationsverfahren werden die Echosignale längs eines Ultraschallstrahls aus den verschiedenen Gewebewürfeln paarweise vor und nach der Kompression verglichen. Dazu werden diskrete Funktionswerte bestimmt, und mit Interpolationsverfahren Korrelationsfunktionen bestimmt. Durch Aufsuchen der Spitze (Maximum) der Korrelationsfunktion findet man schließlich die zueinander gehörenden Geweberegionen und daraus die damit verbundenen Zeit- und Ortsverschiebungen. Die hierzu notwendigen Berechnungen sind jedoch sehr zeitaufwändig.

b) Verfahren, die Zeitverschiebung aus der Phasenverschiebung der Echosignale durch lineare Interpolation und Nullstellenberechnung bestimmen, sind schnell und genau. Es entstehen Fehler, wenn die Verschiebungen größer als die halbe Wellenlänge des Ultraschallsignals sind. Dieses Phänomen wird auch als Aliasing bezeichnet [20].

c) Bei der kombinierten Autokorrelationsmethode werden ebenfalls Echofrequenzmuster entlang der Ultraschallstrahlen verglichen. Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Methoden werden hier Frequenzen von möglichst breitbandigen Ultraschallsignalen zur Bestimmung der Zeitverschiebung benutzt [16] und ergänzend räumliche Wirkungen der Verschiebungen mit berücksichtigt. Neben vertikalen (axialen) Verschiebungen von Gewebeelementen werden auch seitliche - in x- und y-Richtung - erfasst. Diese Methode ist insgesamt mathematisch einfacher und zeitlich effizienter. Sie eignet sich daher eher zur Darstellung der Ergebnisse in Echtzeit.

In der nachfolgenden Abbildung [20] sind die verschiedenen Methoden und ihre Auswirkungen schematisch dargestellt (Abb.5):

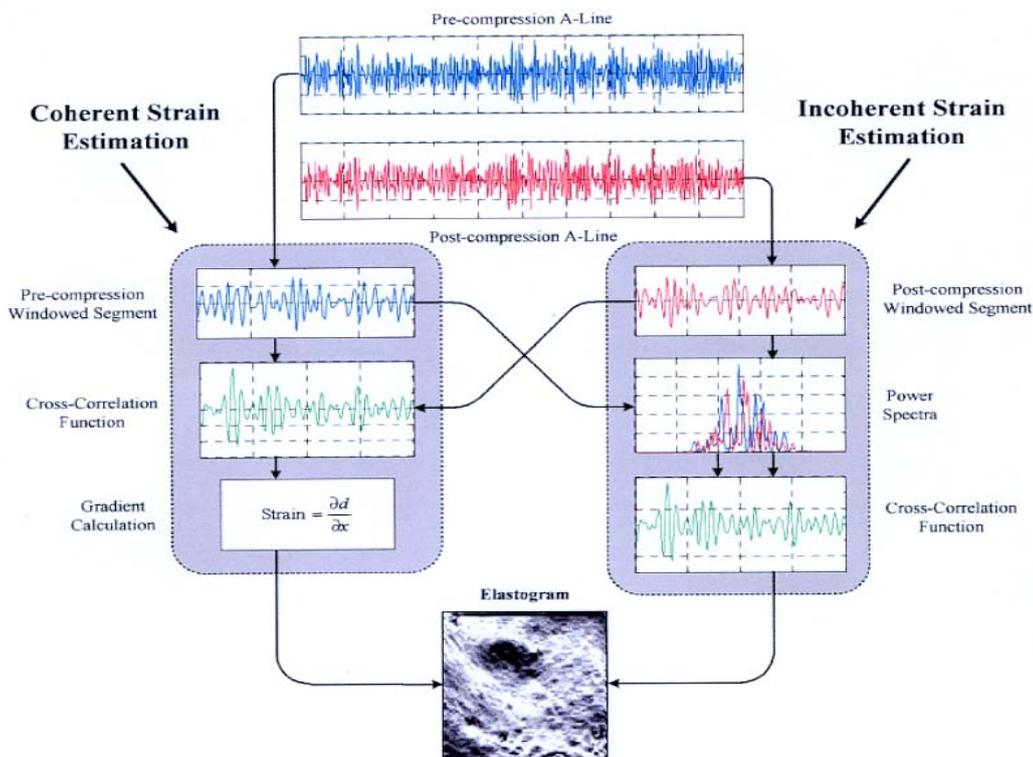


Abb. 5: Verfahrensweisen zur Darstellung eines Elastogramms, Abb. aus [20].

Im zweiten Schritt 2) ermittelt man aus den Verschiebungen das Dehnungsbild. Die Dehnung jedes einzelnen Gewebeelements kann aus den Verschiebungen berechnet werden (Abb.6).

Bei Elementen mit starker Dehnung (weiches Gewebe) ändern sich die Verschiebungswerte von einem zum nächsten stark, bei härterem Gewebe bleiben sie gleich oder ändern sich nur wenig. Rechnerisch ergibt sich die Dehnung als Differenz der Verschiebungswerte benachbarter Elemente bezogen auf die ursprüngliche Länge.

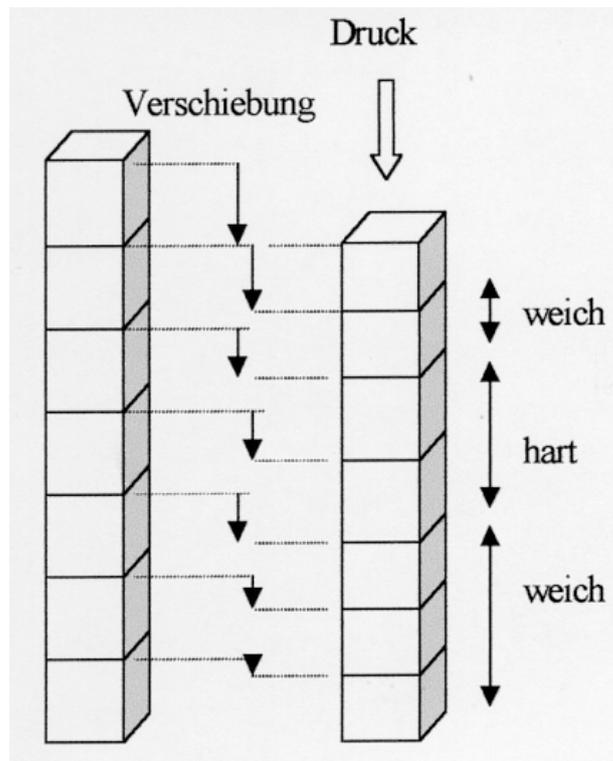


Abb. 6: Finite-Elemente-Verschiebung während elastographischer Abbildung.

2.1.3.4 Vom Dehnungsbild zum Elastogramm

Zur Berechnung des Elastogramms wird für jedes Gewebeelement neben der Dehnung auch der wirkende Druck benötigt. Der an jedem Gewebeelement im Innern angreifende Druck ist jedoch von den Randbedingungen (u. a. Stärke, Geschwindigkeit, Dauer, Größe der Angriffsfläche des Druckes) abhängig. Céspedes et al. verweisen darauf, dass bei relativ großer Kompressionsfläche im Vergleich zur untersuchten Fläche der Druck im Innern annähernd gleichmäßig ist und nur leicht mit der Tiefe abnimmt. Daher stellen sie statt des Elastizitätsmoduls die dazu annähernd proportionale reziproke Spannung dar. Mit Hilfe eines weiteren zwischengeschalteten Näherungsverfahrens gelingt es, auf den Elastizi-

tätsmodul rückzuschließen. Dieser letzte Zwischenschritt wird durch einen vorgegebenen iterativen Prozess automatisch durch eine programmierte Software berechnet. Die im Gewebe beobachteten unterschiedlichen Dehnungen in allen drei Raumrichtungen lassen für jede Raumrichtung unterschiedliche Spannungen ermitteln. Durch stetige Wiederholung der Spannungsberechnungen in unterschiedlichen Tiefen erhält man analoge Werte für weitere Elastizitätsmodule. Ändern sich aufeinander folgende Werte des Elastizitätsmoduls nur noch wenig, so wird die Berechnung beendet bzw. der entsprechende Wert dargestellt.

2.1.4 Entwicklung von Ultraschallverfahren zur Elastizitätsdarstellung

Es existieren zwei Ansätze, bei denen mittels Ultraschall eine Elastizitätsdarstellung erreicht werden kann: Zum einen eine modifizierte Doppler-Ultraschall-Technik, zum anderen die Elastographie. Mit beiden Verfahren ist es möglich, ein Elastogramm des untersuchten Gewebes anzufertigen. Eine Methode zur Elastizitätsmessung von Geweben mithilfe des Dopplerultraschalls wurde von Lerner und Parker 1988 präsentiert [27]. Hierbei werden mechanische Wellen mit niedriger Frequenz (10-1000 Hz) generiert und die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Wellen im Gewebe mit Dopplerultraschall gemessen. Die Methode basiert auf der Schätzung der Gewebehärte durch die Beziehung zwischen Elastizitätsmodul und Ausbreitungsgeschwindigkeit, Dichte und Frequenz der mechanischen Welle [4,37]. Das Dopplersignal wird genutzt, um Amplitude und Phase der mechanischen Welle zu analysieren [38]. Das unter dem Namen „Elastographie“ bekannte Ultraschallverfahren wurde erstmals 1991 von Ophir et al. [37] vorgestellt. Er stellte ein experimentelles System vor, mit welchem Elastographie in Phantomstudien getestet wurde. Aufgrund der damalig eingeschränkten Rechnerleistungen benötigte jedoch sowohl die Bilderzeugung als auch die Auswertung der Bilder sehr viel Zeit. Deshalb waren diese Systeme nicht für in vivo Untersuchungen geeignet.

Der Elastographie liegt das Prinzip zugrunde, dass Ultraschallsignale, die vor und nach einer Kompression ins Gewebe ausgesendet werden, in unterschiedlichen Tiefen verschieden reflektiert werden. Die korrespondierenden Dehnungen (das Dehnungsfeld) werden aus diesen Verdrängungen berechnet und bildlich dargestellt. Dabei spiegelt sich in einer geringeren Dehnung (=Kompressionsfähigkeit) von Gewebe ein härteres Gewebe mit größerem Elastizitätsmodul wider. 1993 gelang es der gleichen Arbeitsgruppe in Texas, unter der Leitung von Céspedes

[4], einen Elastographie-Scanner zu bauen, mit welchem die Elastographie in vivo durchführbar war. In ihren Untersuchungen befasste sich die Forschergruppe mit der Darstellung von Brustgewebe. Sie kam zu dem Ergebnis, dass normales Brustgewebe eine Vielzahl von Elastizitätskontrasten aufweist. Dieser Kontrast zwischen den einzelnen Schichten der weiblichen Brust ermöglicht die bildliche Darstellung der Gewebeschichten mit Hilfe der Elastographie. Der Elastizitätskontrast wurde aus den Elastogrammen durch Kalkulation der Dehnungsrate der weichsten und härtesten Region geschätzt. Die ersten in vivo Ergebnisse deuteten an, dass die Elastographie fähig ist, elastische Gewebeeigenschaften mit angemessener Auflösung in vivo darzustellen [4]. Garra et al. untersuchten elastographisch die normale Brust und Brustläsionen, wie zystische Veränderungen, Fibroadenome, Karzinome und Kalzifikationen, auf deren Darstellung in verschiedenen Graustufen und auf deren signifikante Unterschiede. Sie kamen bereits 1997 zu dem Ergebnis, dass die Elastographie bereits nach wenigen Jahren Entwicklungsdauer Informationen verbessert, die mit gewöhnlichem Ultraschall nur schwer oder gar nicht zu erlangen sind. „Es ist eine brauchbare Technik, aber eine, die Zeit benötigt und schwer zu dokumentieren ist. Diese neue Methode produziert automatisch Bilder von Gewebehärte, die eng mit sonographischen Bildern verglichen werden können, um in der Charakterisierung und im Auffinden von Knoten oder anderen Läsionen zu helfen“ [12,13].

Später wurden neben der Brust auch weitere Organe durch Elastographie untersucht. So erforschten Krouskop et al. 1998 neben dem Elastizitätsmodul der Brust auch jenes der Prostata [26]. De Korte berichtete 2 Jahre später über erste Ergebnisse einer Studie von intravaskulärer Elastizitätsmessung, bei der ihm zunächst an exzidierten Koronar- und Oberschenkelarterien eine Differenzierung in fettige, fibrös-fettige und fibröse Plaques gelang [6]. Mit intravaskulärem Ultraschall ist es möglich, die lokalen, mechanischen Eigenschaften der Gefäßwand einzuschätzen [6]. Eine weitere Neuerung auf dem Gebiet der elastographischen Technik gelang Hiltawsky im Jahre 2001. Er veröffentlichte mit seiner Arbeitsgruppe klinische Ergebnisse einer Studie, in der er seine neu entwickelte „Frei-Hand-Methode“ der Sonoelastographie vorstellte. Die von ihm benutzte Ultraschallsonde garantierte eine homogene axiale Kompression des zu untersuchenden Gewebes, indem sie am oberen Ende an einer Platte fixiert werden konnte. Diese Methode konnte außerdem einfach während einer Routine-Ultraschalluntersuchung eingesetzt werden. Als erste Ergebnisse präsentierte er

signifikante Unterschiede von Dehnungswerten zwischen soliden Brustläsionen und deren umgebenden Geweben [16]. In einer weiteren Arbeit versuchten Sommerfeld et al. 2003, die Ultraschallelastographie hinsichtlich ihrer Einsatzmöglichkeiten in der Prostatakarzinomdiagnostik zu beurteilen. Erste Untersuchungen am Patienten belegten dabei, dass die Elastographie sowohl Lokalisation als auch Ausdehnung eines Prostatakarzinoms genauer erfassen kann, als es mit konventionellem Ultraschall möglich ist. Die Berechnung eines einzelnen elastographischen Bildes dauerte auch 2003 noch - aufgrund eingeschränkter Rechnerleistung - mehrere Minuten bis Stunden. Trotz sorgfältiger Dokumentation erschwerte die „blinde“ Datenaufnahme bei dieser Arbeit die spätere Datenzuordnung, so dass keine Qualitätskontrolle stattfinden konnte [49].

Alle diese Studien basierten auf einem Elastographie-Verfahren, das nicht in Echtzeit auf dem Ultraschallmonitor erschien. 2004 veröffentlichte eine japanische Arbeitsgruppe um Tanaka K. et al. eine klinische Untersuchung von Schilddrüsentumoren mit der so genannten Realtime-Elastographie [54]. Dies ist heute aufgrund höherer Speicherkapazitäten und Rechnerleistungen möglich. Die neue Technik der Real-time Sonoelastographie erwies sich bereits als sehr hilfreich bei der Erkennung von Krebs in Brustgewebe. Die Ergebnisse von Phantom-Experimenten zeigten, dass mit den zusätzlichen Informationen Läsionen früher und mit größerer Genauigkeit entdeckt werden können. Sogar im B-Bild-Modus nicht sichtbare Befunde konnten auf diese Weise detektiert werden [14,36]. Lorenz et al. erklärten das Verfahren im Jahre 2000 wie folgt: „Bei diesem Verfahren werden aus Ultraschallbildern bzw. den korrespondierenden, hochfrequenten Echosignalen Verschiebungen des Körpergewebes zwischen zwei unter verschiedenen starker Kompression aufgenommenen Gewebebildern bestimmt. Aus den Verschiebungen lassen sich, angelehnt an ein Federmodell, Rückschlüsse auf die Elastizität des Organs bis hin zu einer quantitativen Abbildung des Elastizitätsmoduls erzielen [28]“ [9,35]. Die minimalen Zeitverschiebungen der Echosignale entstehen aufgrund der unterschiedlichen Gewebeelastizität der verglichenen benachbarten Bereiche.

Die beschriebene Technik stellt die Grundlage des in dieser Studie verwendeten Verfahrens der Realtime-Sonoelastographie dar. Mit dieser neuartigen Methode ist es erstmals möglich, Gewebeelastizität in Echtzeit zu erfassen. Somit bestehen die gleichen Bedingungen zur Ansicht des Gewebes wie bei der konventionel-

len Sonographie. Darüber hinaus können in der Realtime-Sonoelastographie Echofrequenzmuster nebeneinander liegender Ultraschallwellen miteinander verglichen werden und auf diese Weise ein seitliches Ausweichen von Gewebearealen erkennbar gemacht werden. So können beispielsweise härtere Gewebebereiche, die durch axiale Kompression seitlich verdrängt werden, erfasst werden. Die Grundlage hierfür bildet die bereits oben beschriebene kombinierte Autokorrelationsmethode auf der Basis des 3-dimensionalen Finite-Elemente-Modells mit Abschätzung der Gewebeelastizität in zwei Schritten. Komplexe geometrische Strukturen werden in kleine Bereiche (finite Elemente) unterteilt, deren physikalisches Verhalten als bekannt vorausgesetzt wird (Vgl. mit Kapitel 2.1.3.3). Leistungsfähige Computer können in der Folge die Kräfte berechnen, die während z. B. einer Kompression auf die Kanten solcher Teilchen treffen, was die Teilchen zu Bewegungen in ganz bestimmte Richtungen zwingt. Das Zusammenwirken der einzelnen Elemente in einem Verbund kann auf diese Weise beschrieben werden [11].

In der Realtime-Sonoelastographie gelang zudem erstmalig die Darstellung von Gewebehärte in Farbe. Für die verschiedenen Härtegrade wurden die Farben blau, grün, gelb und rot ausgewählt. Dabei steht blau für sehr hartes Gewebe, grün bis gelb mittelhartes und die Farbe rot erscheint bei sehr weichem Gewebe [11].

2.2 Sonoanatomie der weiblichen Brust

Auf der folgenden Abbildung (Abb.7) ist ein sonographisches B-Bild mit einem Schnitt durch die Brust gezeigt. Im schwarzen Bereich, im oberen Abschnitt des Bildes, liegt die Wasservorlaufstrecke (a) auf der Brust auf. Als erste echoreiche Zone zeichnet sich die Haut (b) sichtbar ab, links (medial) deutet sich der Übergang in die Mamille an. Die darunter liegende echoärmere Zone wird als subkutanes Fettgewebe (c) bezeichnet. Der hierunter sich anschließende, gut abgrenzbare, echodichtere Bereich bezeichnet die Brustdrüse (d), welche dem präpectoralen Fettgewebe (e) aufliegt. Unten im Schnittbild sind präpectorales Fettgewebe und M. pectoralis (f) mit seiner ihm aufliegenden Faszie zu erkennen (echoreiche Kontur ventral des Muskels).

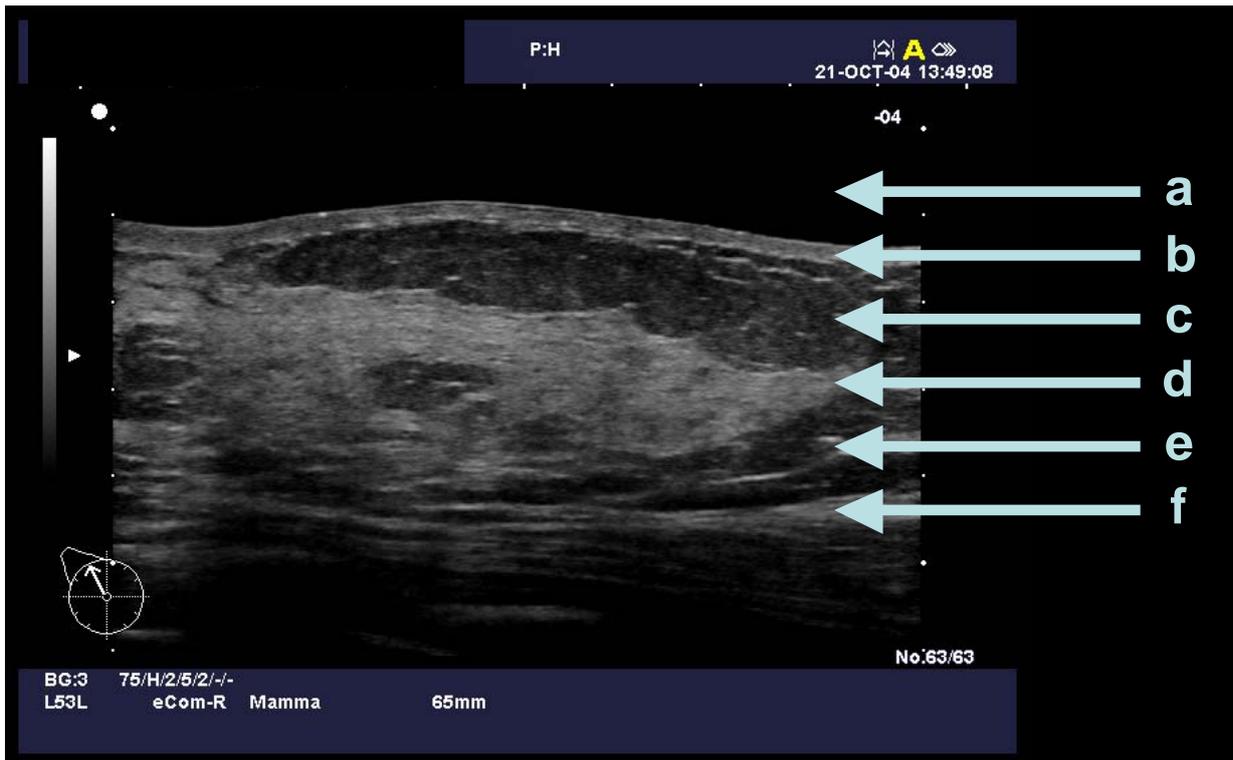


Abb. 7: Brust-Anatomie im B-Bild Ultraschall. a: Wasservorlaufstrecke b: Haut c: Subkutanes Fettgewebe d: Drüsenkörper e: Präpectorales Fettgewebe f: M. pectoralis mit seiner Faszie.

Bei gesunden Frauen ist die Brust über der Faszie verschieblich. Die Milchdrüse setzt sich aus etwa 15 bis 20 verzweigten tubuloalveolären Einzeldrüsen zusammen, die einzeln auf der Brustwarze münden. Jede dieser Einzeldrüsen wird von einem lockeren, zellreichen Bindegewebsmantel umhüllt und von den Nachbardrüsen durch straffes, septenartiges Bindegewebe getrennt. Ferner ist reichlich Fettgewebe im Bindegewebskörper der Mamma vorhanden [44,46]. Brustdrüse und Bindegewebsapparat bilden zusammen die Mamma [8].

2.2.1 Zyklische Veränderungen der Brustdrüse

Die weibliche Brustdrüse unterliegt von der Pubertät an sexualzyklischen Veränderungen [44], welche insbesondere durch die Konzentration der Hormone Progesteron und Östrogen bedingt sind. Die Plasmakonzentration von Progesteron steigt vom 13.Tag des Zyklus bis zu Tag 25 an. Danach führt ein starker Abfall des Progesteronspiegels zum Beginn der Regelblutung. Um den 20. Tag des Zyklus kann das größte Brustvolumen gemessen werden [18]. Am 11. Zyklustag wurde hingegen bei sehr niedrigen Progesteronwerten das kleinste Brustvolumen gemessen. Das Phänomen hormonbedingter Wassereinlagerungen im Drüsenkörper wurde bereits 1990 in von Fowler et al. veröffentlichten MRI-

Untersuchungen beschrieben [10]. In ihren Untersuchungen lagerten sich zwischen dem 16. und 25. Zyklustag 25% mehr Wasser in den Drüsenkörper ein, was zu einer Größenzunahme des Brustparenchyms um fast 40% führte. Das subkutane Fettgewebe dagegen zeigte, sich über den gesamten Zyklus gemessen, unverändert [10]. Histologische Untersuchungen von Brustdrüsengewebe zeigten ebenso, dass die stärksten Proliferationen des Epithels in der 2. Zyklushälfte mit einem Maximum um Tag 21 zu finden sind. Die geringsten Proliferationswerte wurden zwischen Tag 5 bis 10 beobachtet, hier scheint die Atrophie des Epithels die Proliferationsrate zu übersteigen [42]. Mit Hilfe der Farbdoppler-Sonographie konnten diese Ergebnisse gestützt werden. Die Arbeitsgruppe um Weinstein untersuchte Brustdrüsengewebe von gesunden prämenopausalen Probandinnen über einen Menstruationszyklus und bestimmte parallel Progesteron- und Östrogenwerte aus dem Blut. Bei Frauen ohne hormonelle Kontrazeption konnte ein zeitlicher Zusammenhang zwischen vermehrtem vaskulärem Fluss im Drüsengewebe und entsprechend hohen Progesteronwerten im Serum ab Zyklusmitte gefunden werden [65].

2.3 Fragestellung

Bis zur Studie hat noch keine systematische Untersuchung von normalem Brustdrüsengewebe mit der Technik der Realtime-Sonoelastographie stattgefunden. Die Frage, wie bzw. ob sich bekannte Veränderungen des Brustdrüsengewebes im Verlauf eines Menstruationszyklus in der Methode darstellen lassen, ist offen. Außerdem ist nicht bekannt, in welcher Woche des Zyklus Verhärtungen der Brust, die als sehr malignitätsverdächtig gelten, am ehesten mit Elastographie darstellbar sind. Deshalb ist das Ziel der Studie, das generelle elastographische Verhalten von Brustgewebe zu untersuchen und ggf. den bestmöglichen Zeitpunkt zum Einsatz der Realtime-Sonoelastographie im Zyklus zu ermitteln.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen der Studie:

F1: Lässt sich bei gesundem weiblichem Brustgewebe die unterschiedliche Elastizität verschiedener sonoanatomischer Strukturen mittels Sonoelastographie darstellen?

F2: Unterscheiden sich die mittels Sonoelastographie ermittelten Indices a) zyklus-abhängig und b) ist die Festlegung eines standardisierten Zeitraums zum Einsatz der Sonoelastographie im Zyklus notwendig?

F3: Unterscheidet sich die Elastizität von gesundem weiblichem Brustgewebe zwischen Frauen mit und ohne Kontrazeptiva?

Basierend auf den Fragestellungen F1- F3 lassen sich folgende, zu überprüfende Hypothesen ableiten:

Hypothese zu F1: In der Sonoelastographie lassen sich Elastizitätsunterschiede der sonoanatomischen Strukturen von normalem Brustgewebe darstellen.

Hypothese zu F2: Es gibt zyklusabhängige Unterschiede in der sonoelastographischen Darstellung sonoanatomischer Strukturen des Brustdrüsengewebes, so dass ein standardisierter Zeitpunkt zur sonoelastographischen Untersuchung der Brust festgelegt werden muss.

Hypothese zu F3: Die Einnahme oraler Kontrazeptiva hat einen Einfluss auf Elastizitätswerte des Drüsenkörpers.

3 Material und Methodik

3.1 Probandinnen

3.1.1 Gruppeneinteilung

Zu Beginn wurden Ein- und Ausschlusskriterien der Pilot-Studie formuliert. Mit dieser Maßnahme sollte möglichst ein Normalkollektiv von jungen, gesunden, prämenopausalen Probandinnen ausgewählt werden.

Tab. 1: Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter 18-35 Jahre	Aktuelle Schwangerschaft
Zykluslänge 25-35 Tage	Geburt eines Kindes
Menstrationsdauer 4-7 Tage	Vorerkrankungen der Brust
Keine Kontrazeption bzw. monophasische orale Präparate	Andere Formen der Kontrazeption (bspw. Minipille, Intrazeptiva)

Die individuelle Zykluslänge wurde sowohl zu Studienbeginn als auch im Verlauf nach Beendigung eines Zyklus erfragt und dokumentiert. Eine Einschränkung der Menstrationsdauer von mindestens vier bis maximal sieben Tagen wurde formuliert. Beide Kriterien wurden insbesondere zur detaillierten Datenerfassung bei Probandinnen ohne Einnahme hormonaler Kontrazeptiva aufgenommen, was Ergebnisvergleiche sowohl innerhalb als auch zwischen beiden Gruppen ermöglichte.

Weiterhin wurden Ausschlusskriterien definiert: Anamnestisch bestehende Brust-erkrankungen, wie z. B. Entzündungen, Tumore oder Erkrankungen, welche operative Eingriffe der betroffenen Brust nötig gemacht hatten, führten zum Ausschluss. Des Weiteren wurden Schwangere, und jene die bereits geboren hatten, nicht eingeschlossen. Andere Formen einer hormonalen Kontrazeption mittels oraler Einfach- oder Kombinationspräparate (z. B. Minipille, Zwei- oder Dreistufenpräparate), parenteraler oder lokaler Applikationsformen (z. B. Intrazeptiva) und ähnlichen Methoden (außer: siehe Einschlusskriterien) führten ebenso zum Ausschluss.

Die Zuteilung zu den beiden Untersuchungsgruppen erfolgte - nach Erfüllen der Einschlusskriterien - anhand des Kriteriums der hormonalen Kontrazeption. Probandinnen, die in Gruppe 1 eingeschlossen wurden, standen unter keinem Einfluss hormoneller Kontrazeptiva. In Gruppe 2 wurden Frauen eingeschlossen, die ausschließlich monophasische orale Kontrazeptiva zu sich nahmen.

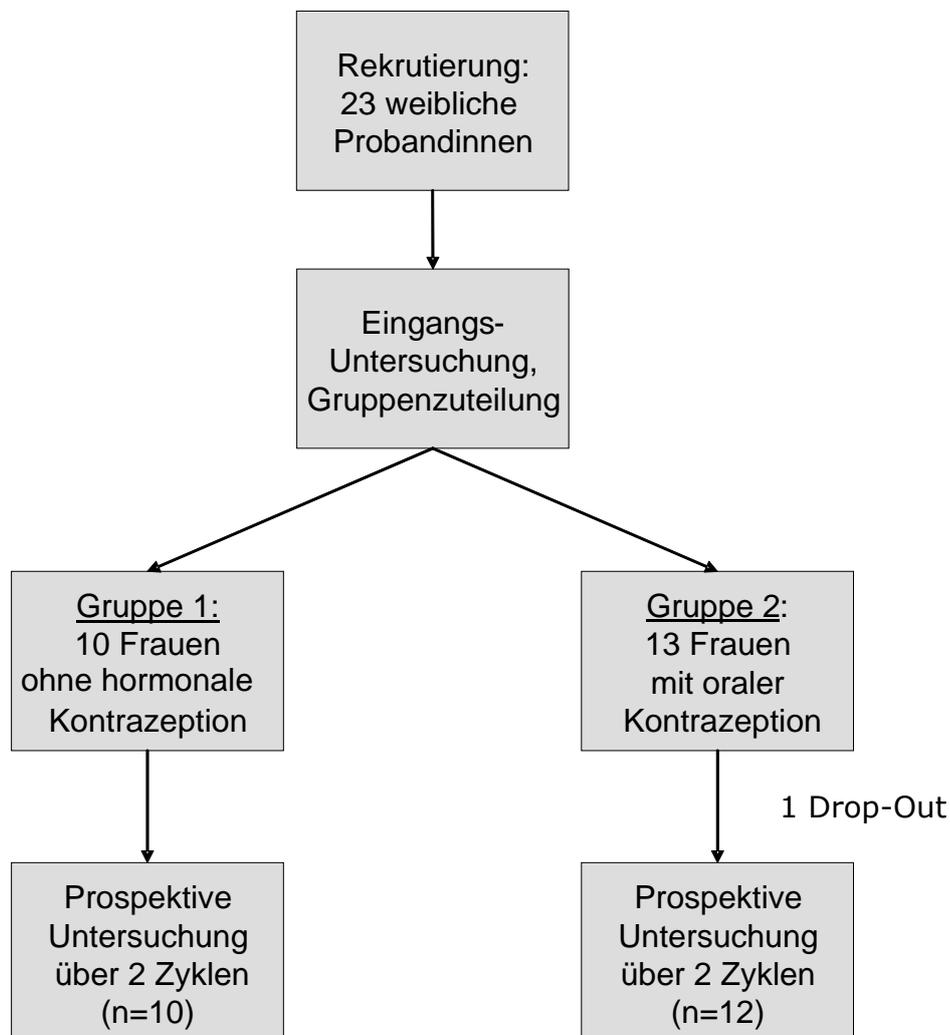


Abb. 8: Study-Flow-Chart.

Aufgrund der Notwendigkeit regelmäßiger Untersuchungen und einer damit verbundenen hohen Compliance der Teilnehmerinnen wurden ausschließlich in der näheren Umgebung des Universitätsklinikums Homburg wohnende bzw. arbeitende Personen rekrutiert. Es gelang der Einschluss von 23 Probandinnen (18–33 Jahre; Alter 23 ± 4 Jahre). In Gruppe 1 (n=10) wurden Frauen ohne Einfluss hormoneller Kontrazeptiva zugeordnet, in Gruppe 2 (n=13) solche, die ein mo-

nophasisches Kontrazeptivum einnahmen. Im Studienverlauf reduzierte sich Gruppe 2 durch einen Drop-Out auf n=12 (Abb.8).

Die Untersuchungsintervalle wurden wie folgt festgelegt: Je nach Zykluslänge (25-35 Tage) wurden zwischen 4 und 5 Messungen pro Zyklus vorgenommen, entsprechend einer Messung pro Woche am möglichst gleichen Wochentag. Dabei wurde einmal zwischen Tag 1 und 7, Tag 8 und 14, Tag 15 und 21, Tag 22 und 28, sowie bei entsprechend längerem Zyklus einer Probandin aus Gruppe 1 noch einmal zwischen Tag 29 und 35 untersucht. Im darauf folgenden Monat wurden diese Messungen wiederholt. Es ergaben sich für jede definierte Woche in einem Zyklus zwei Bilder, die später untereinander verglichen und analysiert werden konnten (Abb.9).

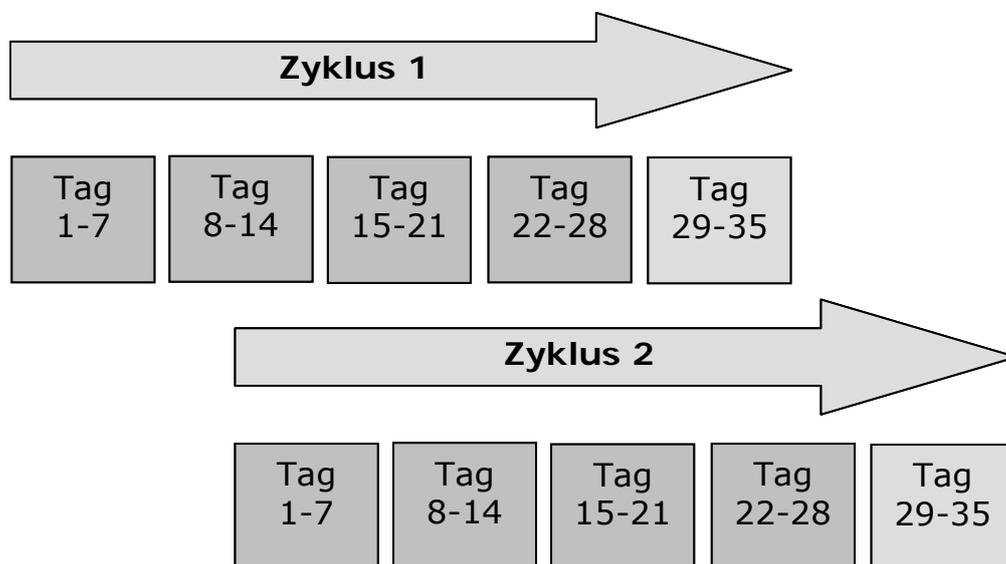


Abb. 9: Graphische Darstellung der Untersuchungszyklen.

Die verwendeten monophasischen Kontrazeptiva der Probandinnen aus Gruppe 2 bzw. die Einnahmehäufigkeit verschiedener Präparate sind in Abb.10 zusammengestellt. Die auf der folgenden Seite dargestellte Tabelle (Tab.2) beschreibt die jeweilige Wirkstoffzusammensetzung der zuvor aufgelisteten Präparate.

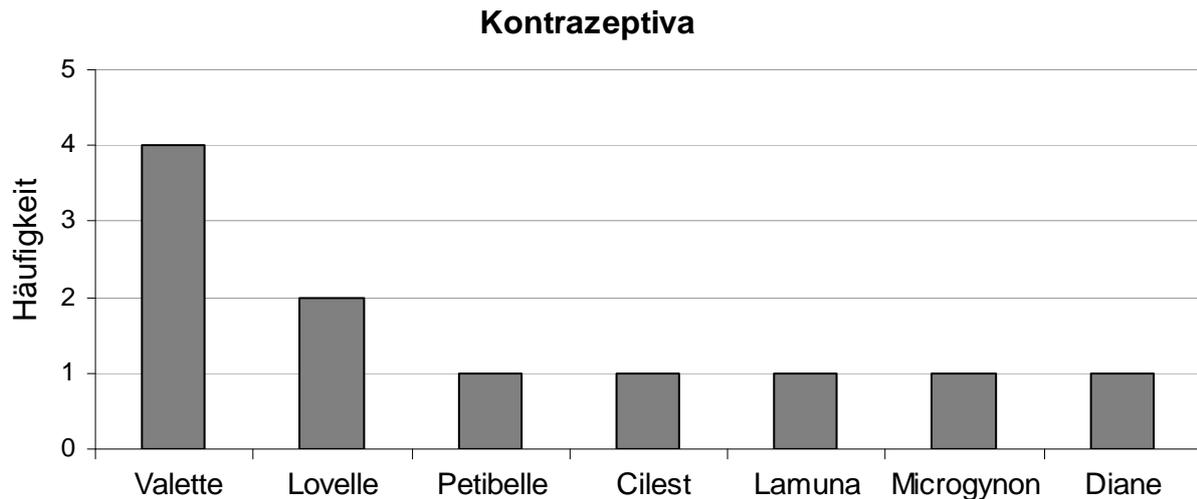


Abb. 10: Eingenommene Kontrazeptiva.

Die Studie wurde im Ultraschalluntersuchungsraum des Brustzentrums der Universitätsklinik des Saarlandes zwischen November 2004 und März 2005 durchgeführt. Die Probandinnen beider Gruppen wurden wöchentlich über zwei komplette Zyklen von demselben Untersucher untersucht, so dass von jeder Person am Ende mindestens acht Messungen vorlagen.

Tab. 2: Wirkstoffzusammensetzung der eingenommenen Präparate.

Kombinationspräparate

<i>Handelsnamen</i>	<i>Östrogen (μg)</i>	<i>Gestagen (mg)</i>
Valette	EE 30	DNG 2,0
Lovelle	EE 20	DSG 0,15
Petibelle	EE 30	DSR 3,0
Cilest	EE 35	NGM 0,25
Lamuna	EE 30	DSG 0,15
Microgynon	EE 30	LNG 0,15
Diane	EE 35	CPA 2,0

3.2 Studiendesign

3.2.1 Voruntersuchung

Jeder Probandin wurde ein Aufklärungsbogen vorgelegt, welcher zunächst über die allgemeine Brustuntersuchung informierte. Insbesondere wurde auf Anwendungsbereiche, Durchführung sowie Risiken der Sono- bzw. Elastographie hingewiesen. Weiterhin wurden der geplante Studienablauf sowie deren Ziele verdeutlicht. Der Aufklärungsbogen wurde als Einverständniserklärung zur Studienteilnahme von jeder Probandin unterschrieben (siehe Anhang).

Mit einem zusätzlich erstellten Anamnesebogen (siehe Anhang) wurden standardisiert verschiedene Daten erfasst. Hierzu zählten demographische Daten und eine gynäkologische Anamnese bezüglich Regelmäßigkeit des Zyklus, kontrazeptiver Medikation, prämenstruellen Störungen, Mastodynie und vergangenen Brust-Operationen. Des Weiteren wurden relevante Nebendiagnosen (z.B. Hyperthyreose) und regelmäßige Medikamenteneinnahmen festgehalten.

Nach Rekrutierung, Ausfüllen des Bogens und Eingangsgespräch fand eine Eingangsuntersuchung im Sinne einer gynäkologischen Brustuntersuchung statt. Diese wurde in allen Fällen vom selben Arzt durchgeführt und beinhaltete Anamnese, klinische Untersuchung der Brust sowie eine Brustultraschalluntersuchung. Sofern keine Auffälligkeiten vorhanden waren erfolgte der Studieneinschluss.

3.2.2 Sonoelastographische Untersuchung

Nach Terminvereinbarung wurde mit der sonoelastographischen Untersuchung begonnen. Diese erfolgte im prospektiven Längsschnitt über zwei vollständige Menstruationszyklen. Die Untersuchungstermine wurden für jede Probandin zum möglichst gleichen Wochentag, die Untersuchungen im 7-Tage-Rhythmus festgelegt. Die sonoelastographischen Untersuchungen wurden dabei immer durch denselben Untersucher vorgenommen, welcher an der Eingangsuntersuchung nicht beteiligt war. Geschallt wurde mit dem Sonoelastographie-Modul, welches in die Plattform des HITA-CHI EUB-8500 integriert werden kann (Abb.11). Jedes sono- wie elastographische Bild wurde an einem vorher definierten Brustbereich mit der Linearsonde HITACHI EUP-L53L aufgenommen (92 mm, 7,5 MHz mit angepasstem Wasserkissen).



Abb. 11: In der Studie verwendetes Ultraschallgerät.

Die zuvor eingebaute Wasservorlaufstrecke ermöglichte eine bessere Auflösung der Gewebedarstellung bereits ab dem Hautniveau. Zudem konnte durch den Einsatz der Vorlaufstrecke eine stabilere Elastographie erfolgen, weil auf diese Weise eine einheitliche Kompression durch das Brustgewebe übertragen werden konnte [17]. Die Wasservorlaufstrecke wurde in regelmäßigen Abständen erneuert.

Zur Untersuchung legten sich die Frauen entspannt, in Rückenlage, mit leicht angewinkeltm Oberkörper (15°), auf eine Untersuchungsliege. Beide Arme mussten hinter dem Kopf verschränkt werden, so dass Brust und Achselhöhle zur Untersuchung frei zugänglich waren. So wurde sowohl die Durchführung der gewöhnlichen Sonographie, als auch die Sonoelastographie ermöglicht. Vor dem Aufsetzen des Schallkopfes wurde dieser ausreichend und gleichmäßig mit Ultraschall-Kontaktgel versehen.

Geschallt wurde immer auf der gleichen definierten Stelle, von der Mamille aus gesehen in radiärer Ausrichtung. Dabei lag der Schallkopf dem oberen äußeren Quadranten der rechten Brust auf. Die genaue Lokalisation wurde bei 10.30 Uhr gewählt. Eine Ausnahme bildete lediglich eine Probandin mit oraler Kontrazeption, die in der Vorgeschichte an einer Zyste der rechten Brust operiert worden

war. Bei ihr wurde stets der obere äußere Quadrant der linken Brust bei 1.30 Uhr geschallt.

Zunächst wurde im B-Bild-Modus ein konventionelles Ultraschallbild (B-Bild) in Graustufen angefertigt. Der Schallkopf wurde vertikal auf den Diagnosebereich gehalten. Hierbei mussten auf dem Bild als Begrenzung die Mamille medial, der M. pectoralis in der Tiefe und die Haut zu erkennen sein. Der Drüsenkörper sollte in radiärer Ausrichtung, auf die Axilla hin, gut zur Darstellung kommen. Wenn dieses gelungen war, wurde das Bild gespeichert.

Abbildung 7 (Seite 21) repräsentiert ein B-Bild des Brustgewebes, untersucht nach oben beschriebenen Kriterien, mit definierter Schallkopfposition, unter Nutzung einer Wasservorlaufstrecke. Die verschiedenen sonoanatomischen Strukturen sind deutlich abgrenzbar (Vgl. Seite 21). Anschließend wurde in den Elastographie-Modus umgeschaltet. Dabei blieb die Sonde immer an der gleichen Stelle, es galten also die gleichen Bedingungen wie beim B-Bild. Der Schallkopf wurde unter leichtem axialem Druck in geringe Schwingung versetzt, so dass die Elastizität über das B-Bild projiziert werden konnte. Die Elastizitätswerte der unterschiedlichen Strukturen bildeten sich dann farblich auf dem Bildschirm ab. Je nachdem, welches der acht Farbmuster zuvor in den Einstellungen des Elastographieprogrammes gewählt worden war, stellte sich eine bestimmte Gewebehärte in entsprechenden Farben dar. Dabei erschien das zur Erkennung der Härteverteilung verwendete Farbmuster stets in der rechten oberen Ecke des Monitors. Farben des unteren Skalenbereichs gaben dabei die härteren Gewebsregionen an, der obere Farbenbereich entsprach den weicheren Strukturen (Abb.12).

In der auf der Folgeseite eingefügten Abbildung (Abb.12) ist die im B-Bild echoreiche Haut sonoelastographisch deutlich sichtbar blau eingefärbt (b), das sich darunter befindliche subkutane Fettgewebe (c) kommt in grünen und roten Farben zur Darstellung, der sich weiter unten anschließende Drüsenkörper (d) ist vorwiegend blau gefärbt.

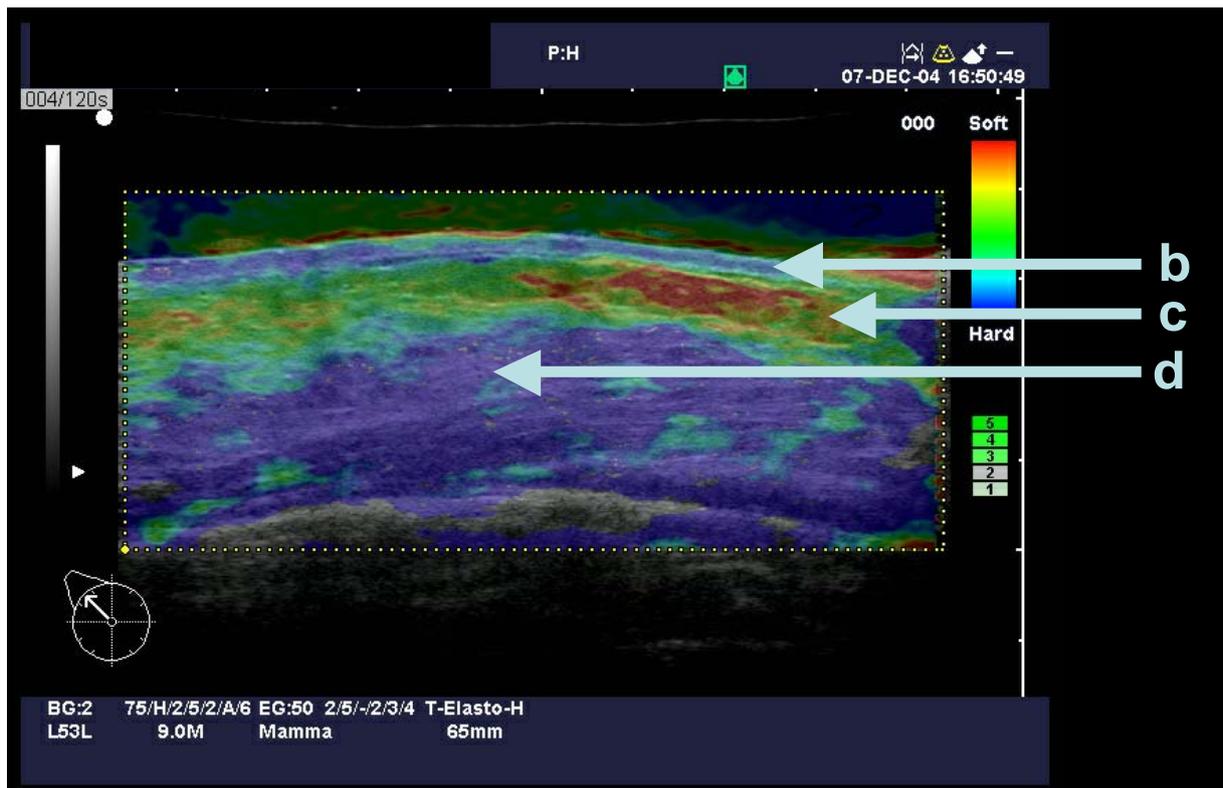


Abb. 12: Brust-Anatomie in der Sonoelastographie. b: Haut (blau gefärbt) c: Subkutanes Fettgewebe (gelb bis rot gefärbt) d: Drüsenkörper (blau gefärbt).

In der hier vorgestellten Studie wurde ein Farbmuster gewählt, bei dem sich hartes Gewebe in blauer Farbe darstellt und die Töne grün bis gelb Gewebe mittlerer Härte bedeuten. Die Farbe rot steht für sehr weiche Bereiche, wie beispielsweise für Fettgewebe. Am Rand des Bildes bestätigt eine Zahlenskala von 1 bis 7, die so genannte Kompressionsanzeige, die Kompressionsgeschwindigkeit, mit der das aktuelle Bild der Elastographie abgebildet wird. Über die Kompressionsgeschwindigkeit wird die Bildrate reguliert. Zeigte die Anzeige die Zahlen 1 bis 2 an, so ist die Kompressionsgeschwindigkeit, mit der Schallkopf bewegt wurde, zu gering, mit der resultierenden Bildrate konnte keine verlässliche Elastographie abgebildet werden. Die Geschwindigkeit der Schallsondenbewegung, und damit die Bildrate, war angemessen, wenn die Kompressionsanzeige die Zahlen 3, 4 oder 5 am Rand anzeigte. Erschienen die Zahlen 6 bzw. 7, so musste die Geschwindigkeit der Schallsonde verringert werden, in diesem Falle war die Bildrate zu hoch. Wie bei einer Fotokamera käme es zu einer Überbelichtung des Bildes. Folglich würde das Elastogramm unscharf abgebildet werden. Manche Bereiche erschienen in sehr kräftigen Farben, andere könnten gar nicht dargestellt werden, sie erschienen grau.

Eine sehr hohe Kompression zieht das Problem sich bildender Schallschatten nach sich, da sich näher an der Schallsonde befindliche Bereiche zu kräftig abbilden. Tiefer liegende Gewebereiche können so nicht abgebildet werden. Bei einer optimalen Elastographie mit angemessener Kompression und Retraktion sollte ein Bild entstehen, bei dem möglichst die ganze ROI farblich ausgefüllt ist und keine Graubereiche zurückbleiben. Waren diese Gegebenheiten erfüllt, so waren die Elastogramme gelungen und damit auswertbar. Bei gleich bleibenden Schwingungen und sich kaum mehr unterscheidenden Bildern wurde eine ca. 5 Sekunden dauernde Videosequenz im Elastographie-Modus aufgenommen, welche mit dem B-Bild im Ultraschallgerät gespeichert wurde. Das Video wurde später, nach Abschluss aller Untersuchungen, weiter bearbeitet. Dazu wurden alle aufgenommenen Daten von der Festplatte des Ultraschallgerätes auf verschiedene Datenträger kopiert. In der Folge wurde aus jeder Elastographiesequenz ein möglichst repräsentatives Standbild ausgewählt, welches die Farbverteilung der Videosequenz am ehesten vertrat.

3.2.3 Auswertung

Die Bildanalyse erfolgte als visuelle Analyse (alle Bilder wurden mit einem Farbdrucker ausgedruckt, zurechtgeschnitten und auf Karteikarten geklebt).



Abb. 13: Optische Analyse der sonoelastographischen Bilder.

Auf der Rückseite der Abbildungen konnten Informationen zu den Elastogrammen vermerkt werden. Durch einfaches Hinter- bzw. Nebeneinanderlegen konnten verschiedene Bilder verglichen werden.

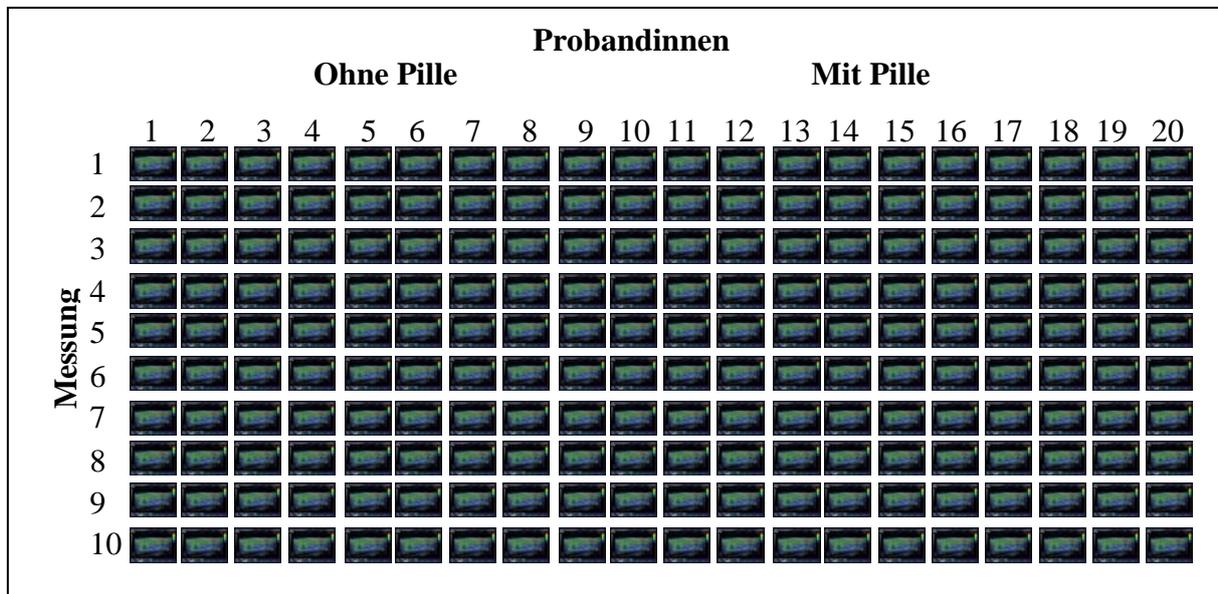


Abb. 14: Intra- und interindividuelle Vergleichsanalyse.

Diese Auswertung wurde durch denselben Untersucher vollzogen, der schon die Sonoelastographie durchgeführt hatte. Am Ende wurde durch einen Arzt eine Plausibilitätskontrolle der Auswertungsergebnisse vorgenommen. Zunächst wurden die B-Bilder betrachtet, um Abgrenzungen zwischen Haut, subkutanem Fettgewebe, Drüsenkörper, präpectoralem Fettgewebe und Muskulatur zu definieren. Aus dem darüber projizierten Elastographievideo wurde ein repräsentatives Standbild ausgewählt. In diesem wurden die Farbbereiche bewertet, die den einzelnen Schichten zugeordnet werden konnten. Für jeden dieser Bereiche wurde sowohl die Hauptfarbe ermittelt, als auch die Homogenität der Elastizität beschrieben. Zur Bildbewertung bezüglich Hauptfarbe der Elastizität einer Struktur bzw. Homogenität der Elastizitätsverteilung wurde ein Schema definiert (Vgl. mit Tab.3, Seite 34). Die Farbverteilung wurde in den Zahlen eins bis drei ausgedrückt, entsprechend einer ordinalskalierten Reihe von weichem zu hartem Gewebe. Bei überwiegend roter Farbe eines Gewebes wurde die Zahl 1 zugeteilt, 2 entsprach grün, 3 wurde blauen Strukturen zugeordnet. Die Farbhomogenität der jeweilig bewerteten Bereiche wurde anschließend in 4 Stufen eingeteilt. Die Zahl 1 stand hierbei für eine „homogene“ Farb- oder Elastizitätsverteilung, 2 bedeute-

te, dass „Inseln“ anderer Farbe sich in der Hauptfarbe darstellten. Die Zahl 3 entsprach einer „grob inhomogenen“ Farbverteilung. Grob inhomogen wurde eine Struktur bezeichnet, bei der eine Hauptfarbe im Hintergrund erkennbar war, die intermittierend mit kleinen Farbbereichen anderer Elastizitätsstufen versehen war. Zuletzt bezeichnete der Wert 4 eine „fein inhomogene“ Struktur. Seltenes Auftreten pixelartiger Farbtupfer anderer Härtegrade unterschied diese Stufe von der homogenen Farbverteilung eines Gewebes.

Tab. 3: Bewertungsschlüssel der Auswertung.

Farbe	Homogenität
1 = rot	1 = homogen
2 = grün	2 = Inseln
3 = blau	3 = grob inhomogen
	4 = fein inhomogen

Unabhängig von der Bildbewertung wurde eine vergleichende intraindividuelle Analyse der Bilder eines Zyklus einer Probandin vorgenommen, bei der nach zyklischen Regelmäßigkeiten gesucht wurde. Für beide Zyklen wurden die Elastogramme der ersten bis vierten (ggf. fünften) Woche betrachtet. Schließlich wurden die Bilder beider Zyklen in Vergleich zueinander gesetzt. Nach diesem intraindividuellen Abgleich wurden die Bilder der verschiedenen Probandinnen einer Gruppe verglichen, anschließend fand ein Vergleich zwischen den Gruppen statt.

In die Datenbank, welche mit dem Programm Excel 2000 für Windows erarbeitet wurde, wurden die Stammdaten der Probandinnen aus der Anamnese übernommen. Die nach o. g. Auswerteschlüssel (Vgl. mit Tab.3) zu bewertenden Strukturen wurden der Reihe nach aufgeführt. Die Ergebnisse wurden in dieser Tabelle unter den jeweiligen Namen der Probandinnen eingetragen. Aufgetretene Besonderheiten konnten zusätzlich vermerkt werden. Die folgende Abbildung zeigt einen Ausschnitt der verwendeten Auswertematrix (Abb.15).

	A	B	C	AK	AL	AM	AN	AP	AQ	AR	AS
				Bemerkung Subcutane Fettgewe e	Drüsenkörper Hauptfarbe 1=rot 2=grün 3=blau mit Zwischenstufe n	Drüsenkörper Farbverteilung 1=homogen 2=Inseln 3=grob inhomogen 4=fein inhomog	Bemerkung Drüsenkörn er	Präpectorales Fettgewebe Farbverteilung 1=homogen 2=Inseln 3=grob inhomogen 4=fein inhomog	Bemerkung Präpectorale s Fettgeweb	Musculus pectoralis 1=rot 2=grün 3=blau mit Zwischenstufe n	Musculus pectoralis Farbverteilung 1=homogen 2=Inseln 3=grob inhomogen 4=fein inhomog
1	Probandi	Zyklus	Woche								
2	1	1	1	rote Inseln	2	2	4	2	2	3	2
3	1	1	2	rote Inseln	2	2	3	3	3	3	2
4	1	1	3	rote Inseln	2	2	3	3	3	3	2
5	1	1	4		3	3	2	grüne Inseln	4	3	1
6	1	1	5								1
7	1	1	1		3	3	3			3	2
8	1	1	2	rote Inseln	2	2	3	2	2	3	2
9	1	1	3	rote Inseln	2	2	3	3	3	3	2
10	1	1	4		3	3	3		2	3	2
11	1	1	5								
12	2	1	1	rote Inseln	2	2	3		4	3	4
13	2	1	2	rote Inseln	2	2	4		1	3	4
14	2	1	3	rote Inseln	2	2	3	2	gelb-rot	3	2
15	2	1	4		3	3	4		4	3	2
16	2	1	5								
17	2	1	1	rote Inseln	2	2	2	3		3	4
18	2	1	2	rote Inseln	2	2	1	3		3	2
19	2	1	3	rote Inseln	3	2	2	3		3	2
20	2	1	4	rote Inseln	3	3	4		4	3	4
21	2	1	5								
22	2	1	1		2	2	2	3		3	1
23	3	1	2	rote Inseln	2	2	4	2		3	4
24	3	1	3	rote Inseln	2	2	2	3		3	2
25	3	1	4	rote Inseln	3	3	4	3		3	2
26	3	1	5								
27	3	1	1		3		2	1.Tag	3	3	2
28	3	1	2	rote Inseln	2	2	2	3		3	2
29	3	1	3	rote Inseln	2	2	2	3		3	1
30	3	1	4	rote Inseln	3	3	4		2	3	4
31	3	1	5								
32	3	1	1								

Abb. 15: Auswertematrix in Excel 2000

3.3 Statistik

Die Dateneingabe aus Anamnesebogen, Studienprotokoll und der Bildauswertung erfolgte anonym, d.h. jeder Probandin wurde eine Identifikationsnummer (ID) zugeordnet. Eine Zuordnung einzelner Personen und Untersuchungszeitpunkten war nur dem Verfasser anhand der Codierungsdatei möglich. Sowohl die Daten der klinischen und sonographischen Untersuchungen als auch solche aus Anamnese wurden in die Auswertungsdatei übernommen. Die manuelle Dateneingabe durchlief im Anschluss eine Plausibilitätskontrolle. Nicht plausible Daten wurden erneut geprüft und korrigiert. Bei nicht nachvollziehbaren Unstimmigkeiten wurden die Werte gelöscht und gingen als „fehlend“ nicht in die Analyse ein.

Für die statistische Auswertung wurde die Softwareprogramm „Jump 5.0“ und „Statistica 6.1“ für Windows genutzt. Die Darstellung der Homogenitätsverteilung erfolgte aufgrund des Nominalskalenniveaus deskriptiv. Die Gewebeelastizität wurde deskriptiv und hypothesenprüfend ausgewertet. Unterschiede der Gewebeelastizität zwischen den Testzeitpunkten wurden dem Ordinalskalenniveau entsprechend mittels Friedman-ANOVA (Faktor Zeit) berechnet. Post-hoc wurden Wilcoxon-Tests angewendet. Die Reproduzierbarkeit wurde dabei anhand der Un-

terschiede vom ersten zum zweiten Zyklus beurteilt und auf eine Gleichheitshypothese geprüft ($p > 0,20$). Unterschiede zwischen den Gruppen wurden zu den einzelnen Testzeitpunkten mit Mann-Whitney-U-Tests berechnet. Das Signifikanzniveau für Unterschiedshypothesen wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

Bezogen auf soziodemographische Faktoren unterschieden sich die Probandinnen ohne Einnahme von Kontrazeptiva (Gruppe 1) nicht von denen, die unter dem Einfluss oraler Kontrazeptiva standen (Gruppe 2) (Vgl. mit Daten aus Tab.1, Seite 24). Lediglich die Dauer der Menstruationsblutung war unter Hormoneinnahme (Gruppe 2) signifikant kürzer ($p=0,007$) (Tab.4). Alle anderen diesbezüglich gesammelten Daten zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tab. 4: Vergleich der anthropometrischen Daten bzw. Daten aus der gynäkologischen Anamnese beider Gruppen.

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
Alter (in Jahren)	24,7 ± 4,6	22,0 ± 2,2	n. s.
Größe (cm)	166 ± 7	169 ± 7	n. s.
Gewicht (kg)	61 ± 5	61 ± 8	n. s.
BMI	22,0 ± 2,0	21,2 ± 1,8	n. s.
Menarche (Alter)	12,2 ± 0,8	12,8 ± 1,2	n. s.
Zykluslänge (in Tagen)	29,3 ± 1,9	28,0 ± 0,0	n. s.
Dauer der Menstruation (in Tagen)	5,2 ± 0,8	4,3 ± 0,6	0,007

4.1 Haut

4.1.1 Elastizität

Die Elastizität wurde, wie oben beschrieben, anhand einer zuvor festgelegten Bewertungsskala ausgewertet (Vgl. mit Tab.3, Seite 34 bzw. dem Teil 3.2.3 „Auswertung“), welche die Hauptfarbe der jeweiligen Struktur darstellt. Wie in Abb. 16 ersichtlich, imponierte die Haut auf allen ausgewerteten Bildern ausschließlich in grüner bzw. blauer Farbe, was durch die Punktwerte 2 und 3 ausgedrückt wurde. Der Wert 1 für rote Farbe bzw. weiches Gewebe, fand sich bei dieser Struktur nicht. Mit durchschnittlich über 90 % der Bewertungen der einzelnen Wochen wurde die Haut überwiegend als eine eher harte Struktur in blauer Farbe beschrieben. Insgesamt traf dies in 158 von 176 Messungen zu. Die Friedman-ANOVA zeigte für keinen Messzeitpunkt signifikante Unterschiede. Die

Elastizität der Haut war mit $p > 0,20$ in den jeweiligen Wochen der beiden Zyklen gleich, so dass Reproduzierbarkeit gegeben ist (Abb.16).

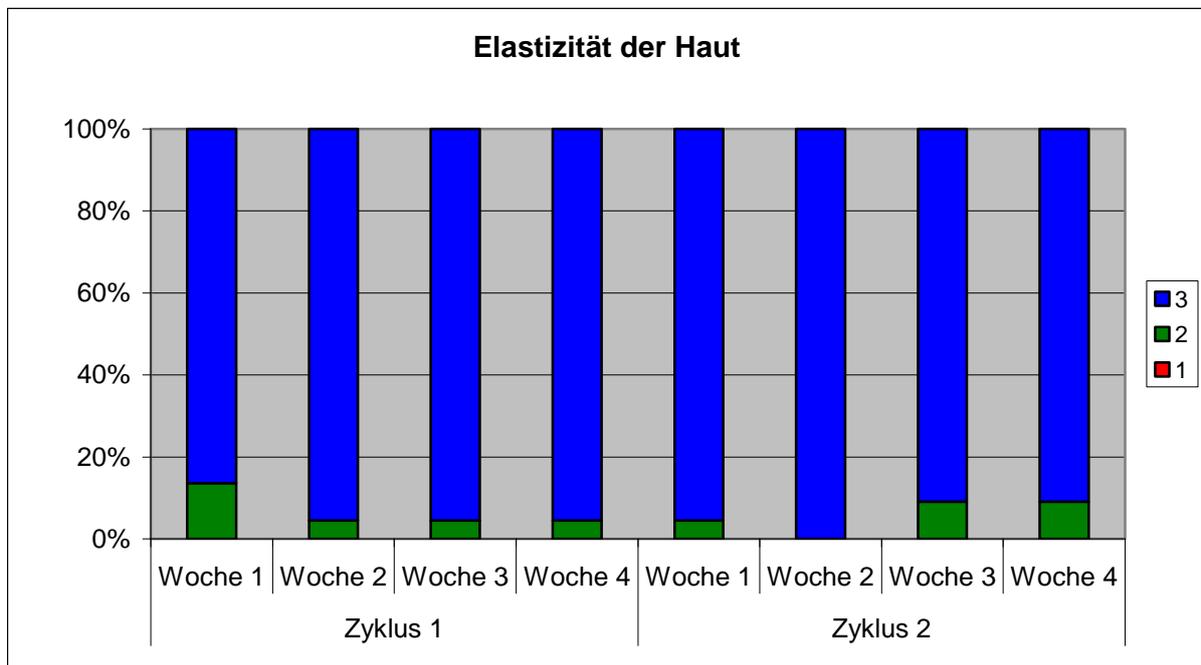


Abb. 16: Elastizität der Haut über beide Zyklen. Rot: weich; Grün: mittelhart; Blau: hart.

4.1.2 Homogenität

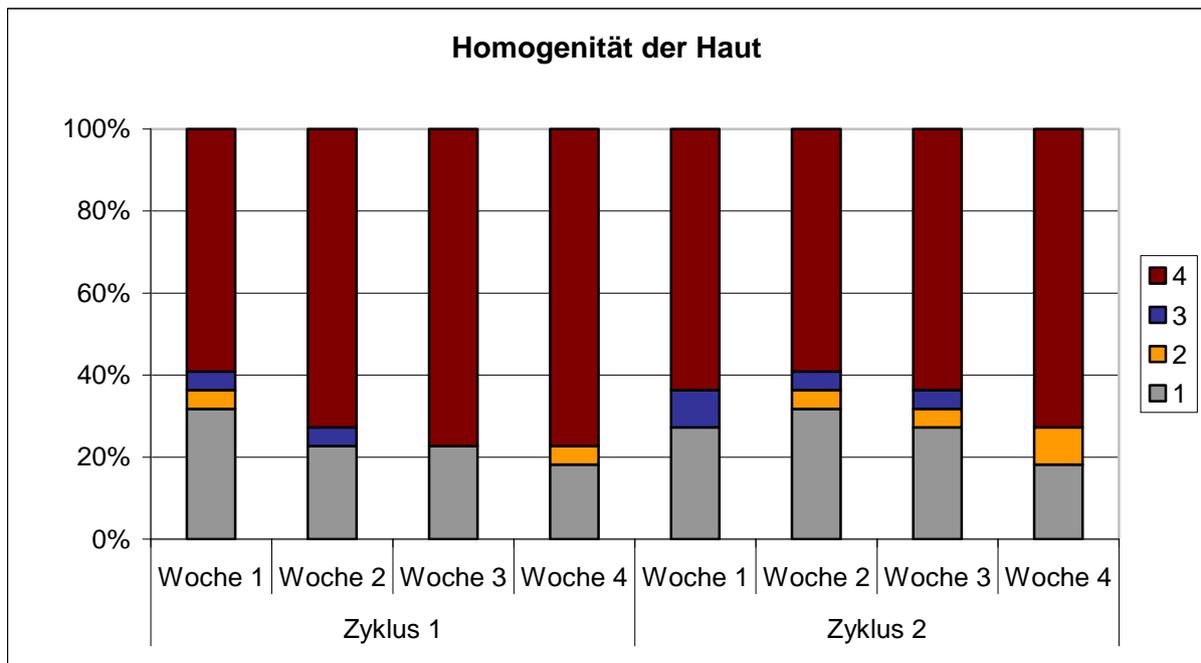


Abb. 17: Homogenitätsverhalten des Hautgewebes über beide Zyklen. Grau: homogen; Gelb: Inseln; Blau: grob inhomogen; Braun: fein inhomogen.

Die Auswertung der Homogenität der Elastizitätsverteilung wurde ebenfalls, wie im Abschnitt Methoden beschrieben, vorgenommen (Vgl. mit Tab.3 Seite 34). Hierbei erfolgte die Zuteilung auf vier Kategorien. Bezogen auf das Hautgewebe wurden etwa 70 % der sonoelastographischen Bilder als „fein inhomogen“ bewertet (Kategorie 4). In 25 % stellte sich die Haut vollkommen „homogen“ dar (Kategorie 1). „Grob inhomogene Bereiche“ (Kategorie 3) oder „Inseln anderer Elastizitätsgrade“ (Kategorie 2) traten in sehr wenigen Abbildungen auf (Abb.17).

4.2 Fettgewebe

4.2.1 Elastizität

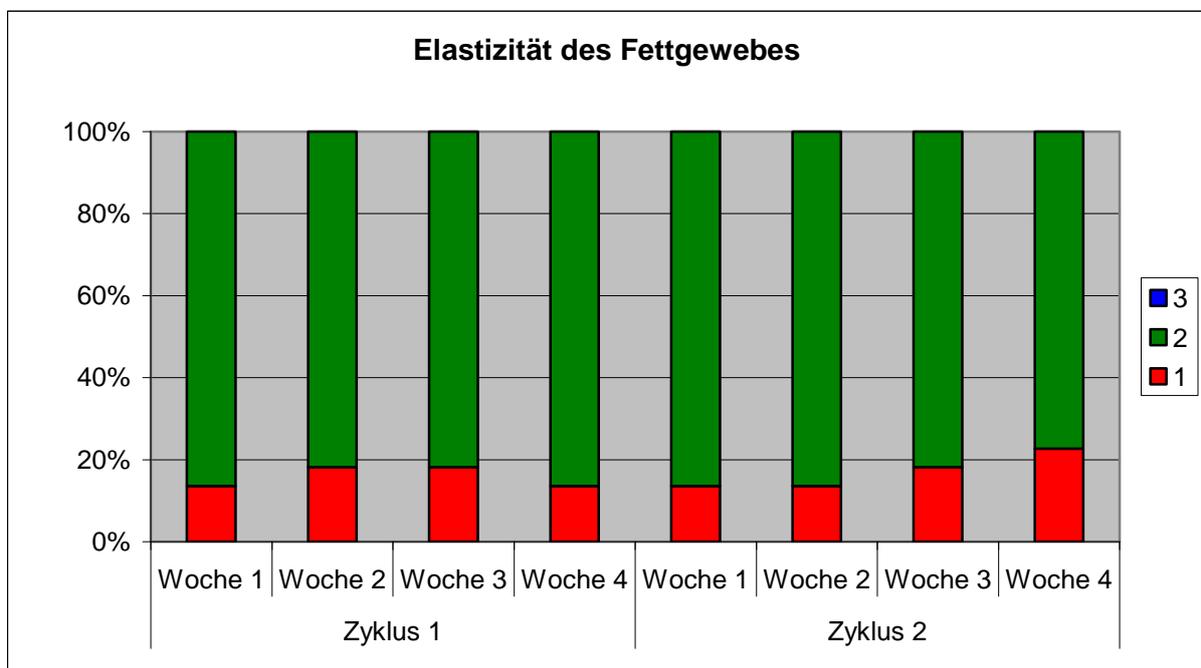


Abb. 18: Elastizität des Fettgewebes über beide Zyklen. Rot: weich; Grün: mittelhart; Blau: hart.

Das Fettgewebe wurde in über 80 % der Nennungen mit „grün“, entsprechend einer mittelharten Elastizitätsverteilung, bewertet. Auf den restlichen Abbildungen stellte sich das Gewebe in roter Farbe, also weich dar. In keiner der 176 Messungen hingegen wurde das Fett hauptsächlich blau gesehen. Die Friedman-ANOVA ergab für keinen Messzeitpunkt signifikante Unterschiede. Die Gleichheitshypothese ($p > 0,20$) für die Fettgewebselastizität der jeweiligen Woche beider Zyklen wurde angenommen. Die Elastizität ist somit reproduzierbar erfassbar (Abb.18).

4.2.2 Homogenität

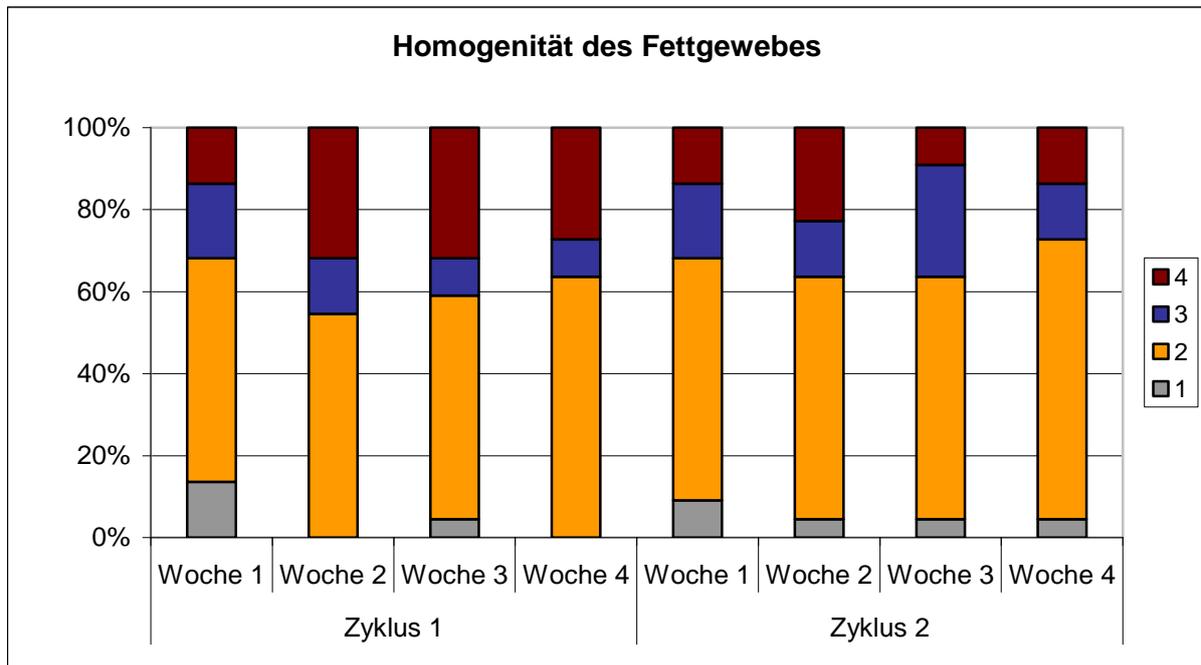


Abb. 19: Homogenitätsverhalten des Fettgewebes über beide Zyklen. Grau: homogen; Gelb: Inseln; Blau: grob inhomogen; Braun: fein inhomogen.

Das Fettgewebe zeigte sich in der Verteilung der Elastizität wenig homogen. In lediglich 5 % der Abbildungen konnte die Struktur als „homogen“ beschrieben werden. Charakteristisch für diese Gewebeart war die elastographische Darstellung in Form von Inseln sehr weicher Gewebeanteile in etwas weniger elastischen Strukturen. 60% der Bilder wiesen solche Inseln im Fettgewebe auf. Auf ca. einem Drittel aller Abbildungen wurde das Fettgewebe zu etwa gleichen Teilen den Kategorien „fein inhomogen“ bzw. „grob inhomogen“ zugeteilt (Abb.19).

4.3 Drüsenkörper

4.3.1 Elastizität

Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Gewebearten der Brust kam es beim Drüsenkörper zu charakteristischen Elastizitätsveränderungen im Verlauf eines Menstruationszyklus. Diese Struktur stellte sich wiederum lediglich in grünen und blauen Farben dar. Insgesamt war eine stetige Zunahme der Härte in beiden Zyklen zu beobachten. In der jeweilig ersten Woche beider Zyklen zeigten sich grüne und blaue Areale mit je 50 % gleich verteilt. In den Wochen 2 und 3 wurden in beiden Zyklen noch ca. ein Drittel der Abbildungen mittelhart bewertet, die übrigen wurden hart bewertet. In Woche 4 waren über 95 % der Drüsenkörper blau gefärbt. Die Friedman-ANOVA ergab einen Gesamteffekt der Härteunterschiede über alle Messzeitpunkte, welcher signifikant war ($p=0,00044$). Der Elastizitätsunterschied von Messzeitpunkt 1 zu 4 war in beiden Zyklen signifikant ($p=0,005$). In Zyklus 1 bestand ein signifikanter Härteanstieg des Gewebes von Woche 3 zu Woche 4 ($p=0,03$). Die übrigen untereinander verglichenen Wochen lieferten keine signifikanten Unterschiede. Die Elastizität des Drüsenkörpers war mit $p>0,20$ in den jeweiligen Wochen beider Zyklen gleich, so dass Reproduzierbarkeit gegeben ist (Abb.20).

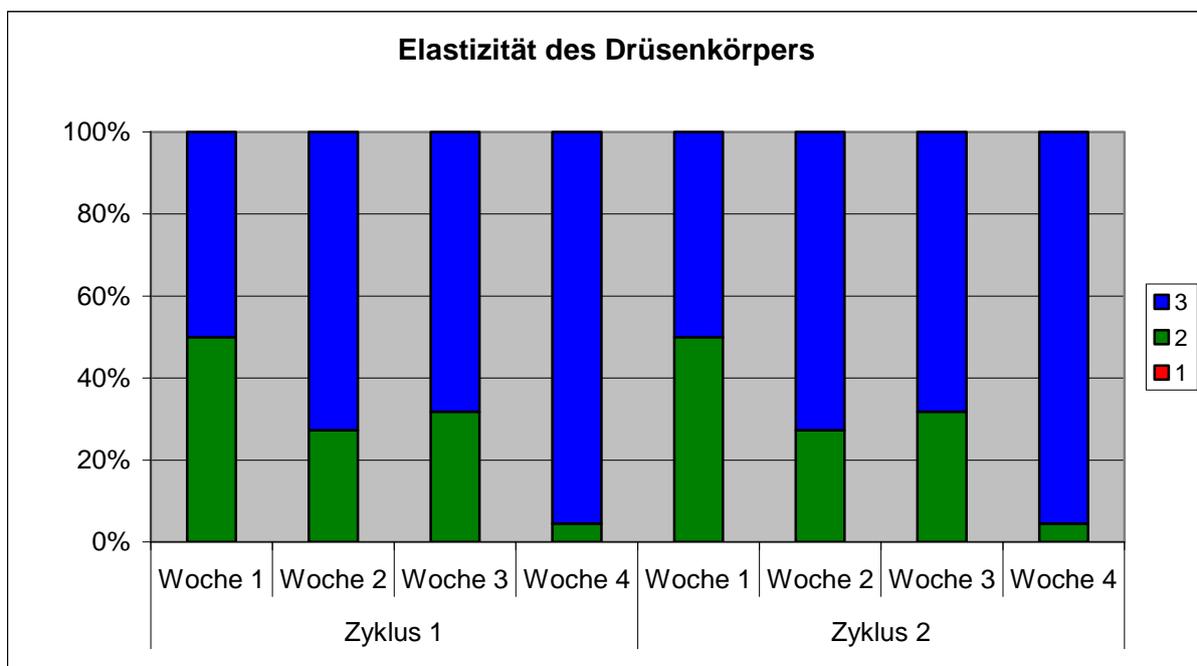


Abb. 20: Elastizität des Drüsenkörpers über beide Zyklen. Rot: weich; Grün: mittel-hart; Blau: hart.

4.3.2 Homogenität

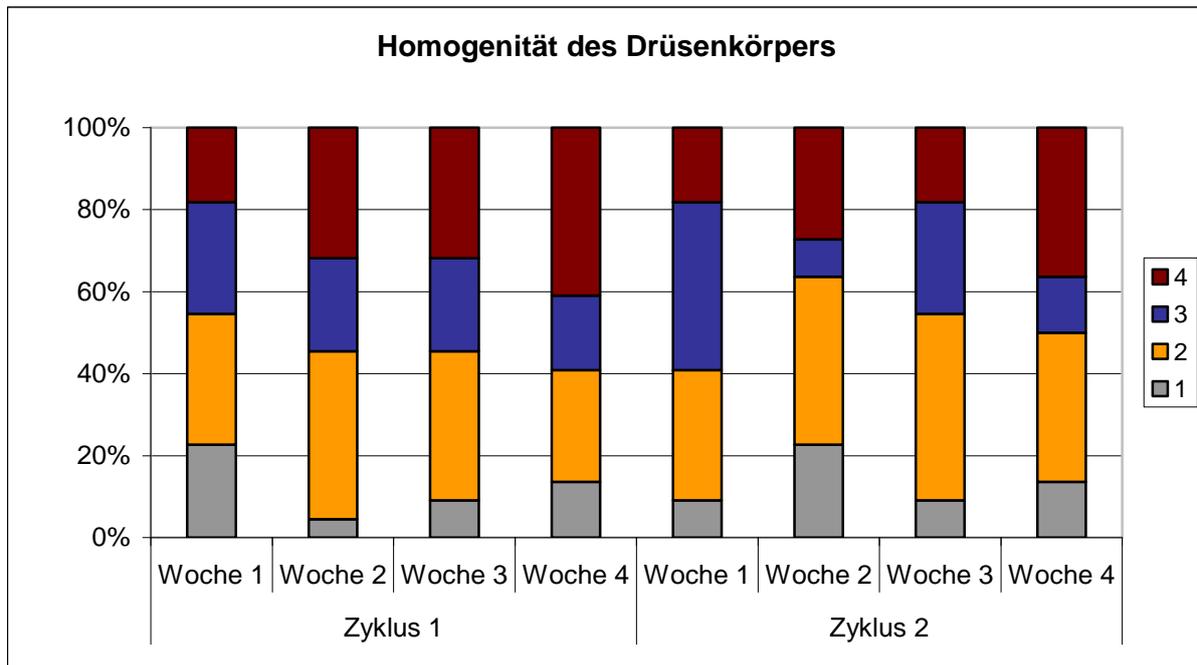


Abb. 21: Homogenitätsverhalten des Drüsenkörpers über beide Zyklen. Grau: homogen; Gelb: Inseln; Blau: grob inhomogen; Braun: fein inhomogen.

In der Bewertung der Homogenität der Elastizität kam das Drüsengewebe in knapp der Hälfte aller Abbildungen gleichmäßig (homogene und fein inhomogene Bewertungen zusammen genommen) zur Darstellung. In 13 % der Aufnahmen wirkte der Drüsenkörper dabei in sich „homogen“, in 28 % „fein inhomogen“. Häufiger wurden in dieser Struktur inselartige Konfigurationen beobachtet. In mehr als einem Drittel der Abbildungen fielen solche ins Auge. Auf den restlichen Bildern wurde der Drüsenkörper sonoelastographisch als völlig inhomogen beschrieben (Abb.21).

4.4. M. pectoralis

4.4.1 Elastizität

Diese Struktur war aufgrund der tiefen Lage nicht in allen Untersuchungen zu bewerten. Von den 176 angefertigten sonoelastographischen Bildern konnte auf insgesamt 142 die Elastizität des Muskels auf dem Bildschirm abgebildet werden. Der Muskel stellte sich nahezu immer komplett in blauer Farbe dar. Dreimalig bestand der Brustmuskel aus überwiegend grüner Farbe, alle restlichen Wertungen erfolgten mit der Zahl 3, das Muskelgewebe wirkte demzufolge relativ hart in der sonoelastographischen Darstellung. Die Elastizität des Muskels änderte sich

ebenso wenig im Verlauf eines Menstruationszyklus. Die Gleichheitshypothese ($p > 0,20$) für die Muskelelastizität der jeweiligen Woche beider Zyklen wurde angenommen. Die Elastizität ist somit reproduzierbar erfassbar (Abb.22).

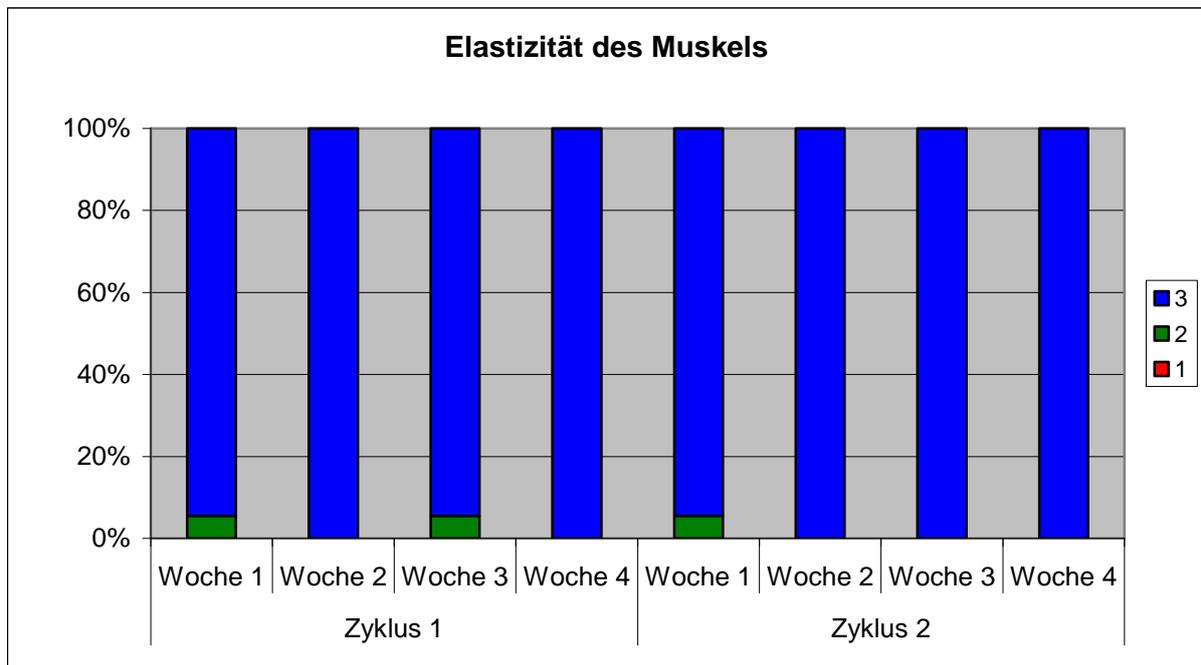


Abb. 22: Elastizität des M. pectoralis über beide Zyklen. Rot: weich; Grün: mittelhart; Blau: hart.

4.4.2 Homogenität

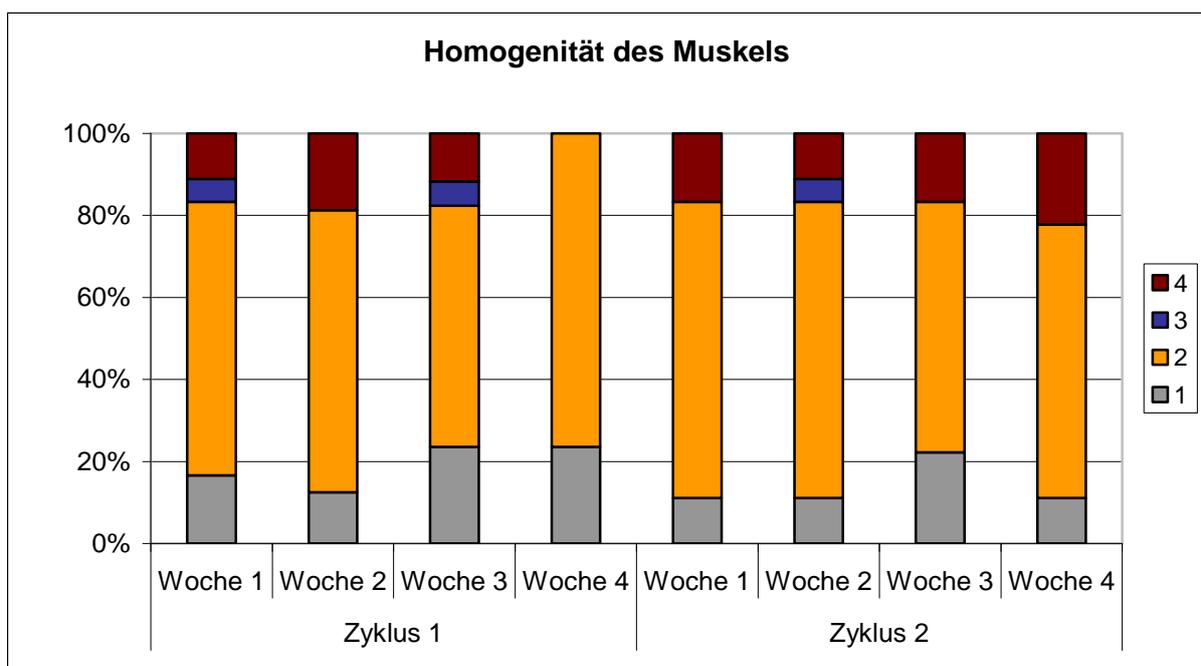


Abb. 23: Homogenitätsverhalten des M. pectoralis über beide Zyklen. Grau: homogen; Gelb: Inseln; Blau: grob inhomogen; Braun: fein inhomogen.

Charakteristisch für das Muskelgewebe war ein mit zwei Dritteln häufiges Vorkommen von Inselformationen weicherer Strukturen in blauer Grundfarbe. „Homogen“ oder „fein inhomogen“ wurde diesem Gewebe in etwa einem Drittel der Abbildungen zugewiesen. „Grob inhomogene“ Strukturen kamen fast nicht vor (Abb.23).

4.5 Ergebniszusammenfassung

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich Muskel- und Hautgewebe in der Sonoelastographie als härteste Strukturen abbilden. Diese erschienen vorrangig in blauer Farbe und wurden nur sehr selten als „mittelharte“ Strukturen bewertet. Die Elastizität des Drüsenkörpers hingegen variierte im Zyklusverlauf. In Woche 1 stellte sich der Drüsenkörper noch zur Hälfte mittelhart dar, in Woche 4 dagegen präsentierte sich dieses Gewebe nahezu vollständig als harte Struktur. Der Härteanstieg des Drüsengewebes im Zyklus von Woche 1 zu Woche 4 war hierbei rechnerisch signifikant ($p=0,005$). Das Fettgewebe kam als mittelharte Struktur in grüner Farbe mit häufigen inselartigen Bereichen sehr weicher Abschnitte zur Darstellung und grenzte sich somit von den übrigen, deutlich härteren Geweben ab. Lediglich beim Drüsenkörper konnten im Zyklusverlauf signifikante Härteunterschiede gemessen werden. Die Elastizitätsmessungen des ersten Zyklus waren für alle Gewebearten im zweiten Zyklus reproduzierbar erfassbar.

4.6 Vergleich der Gewebeelastizität zwischen den Gruppen

4.6.1 Haut

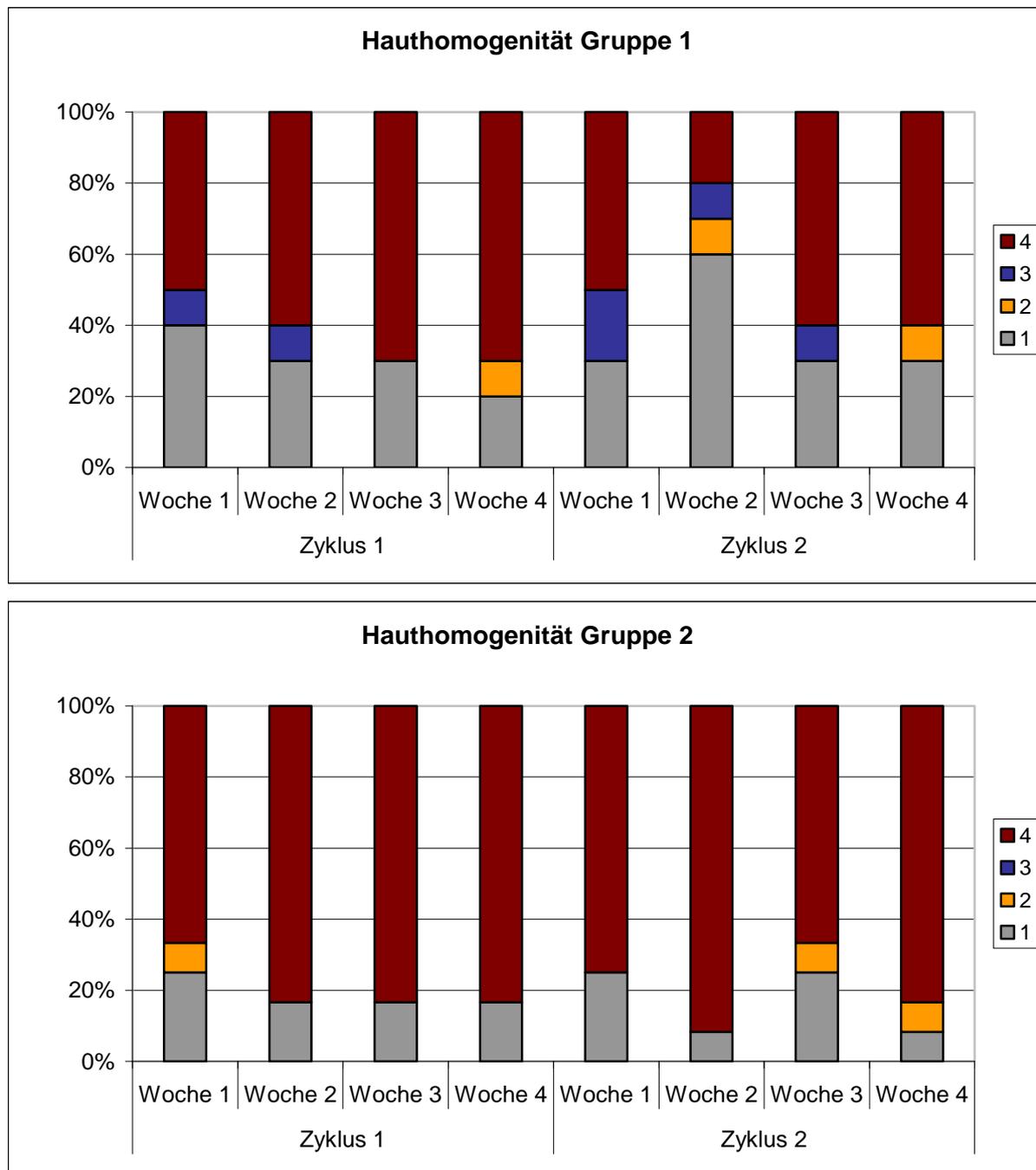


Abb. 24: Vergleich der Homogenität des Hautgewebes beider Gruppen über alle Messzeitpunkte. Grau: homogen; Gelb: Inseln; Blau: grob inhomogen; Braun: fein inhomogen.

Statistisch signifikante Unterschiede in der Hautelastizität traten zwischen den Gruppen nicht auf. Bezüglich der Homogenitätsverteilung der Elastizität zeigte sich die Haut der Probandinnen aus Gruppe 2 (mit Kontrazeption) überwiegend

gleichmäßig (Abb. 24). Über 95 % der Wertungen entfiel zu allen Messzeitpunkten auf die Kategorien „fein inhomogen“ und „homogen“. Sehr selten wurde die Homogenitätsverteilung in Form von Inseln beschrieben. Die Kategorie „grob inhomogen“ wurde zu keinem Messzeitpunkt zur Bewertung des Drüsengewebes der zweiten Gruppe vergeben.

Im Gegensatz dazu präsentierte sich die Haut von Probandinnen, welche keine Kontrazeptiva einnahmen (Gruppe 1), in insgesamt 9 % aller Abbildungen als „grob inhomogen“ in der Elastographie. Die Hälfte aller als „grob inhomogen“ eingestuften Bilder wurde dabei in Woche 1, in der Phase der Menstruation, beobachtet. Durchschnittlich etwa 90 % aller Sonoelastographien wurden auch in dieser Gruppe mit „fein inhomogen“ bzw. „homogen“ bewertet. Inselformationen kamen sehr selten zur Darstellung.

4.6.2 Fettgewebe

In beiden Gruppen präsentierte sich das Fettgewebe ähnlich weich, statistisch konnten keine signifikanten Elastizitätsunterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden. Bei der Bewertung der Homogenitätsverteilung der Elastizität zeigte sich ein ähnliches Bild. Die für diese Gewebeart charakteristische sonoelastographische Darstellung in Form mehrerer Inselformationen sehr weicher Anteile innerhalb mittelharter Strukturen galt für beide Gruppen gleichermaßen. Über beide Zyklen wiesen 63% der Gruppe ohne Pille bzw. 57% der Gruppe mit Pille solche Inseln im subkutanen Fettgewebe auf. Die restlichen Bewertungen verteilten sich gleichmäßig auf die Rubriken „grob inhomogen“ und „fein inhomogen“, vollständig homogene Abschnitte waren beim Fettgewebe sehr selten zu beobachten.

4.6.3 Drüsenkörper

Im Gegensatz zu den sonstigen Gewebearten ließ die Elastizität des Drüsenkörpers im Gruppenvergleich Unterschiede erkennen (Abb.25).

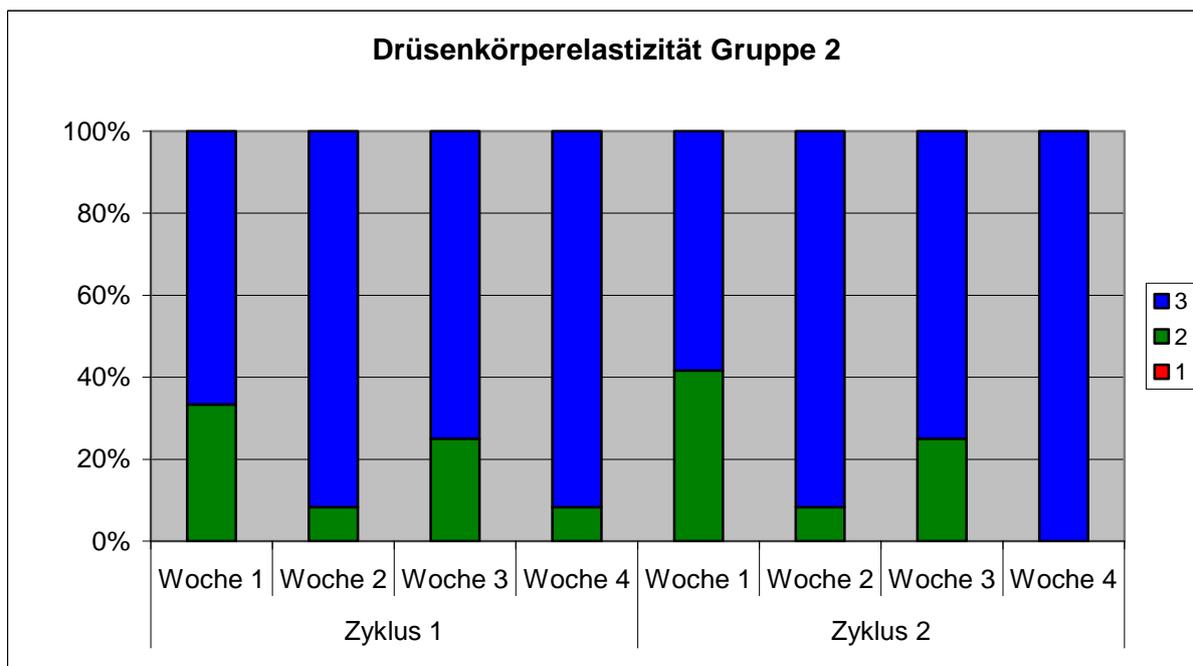
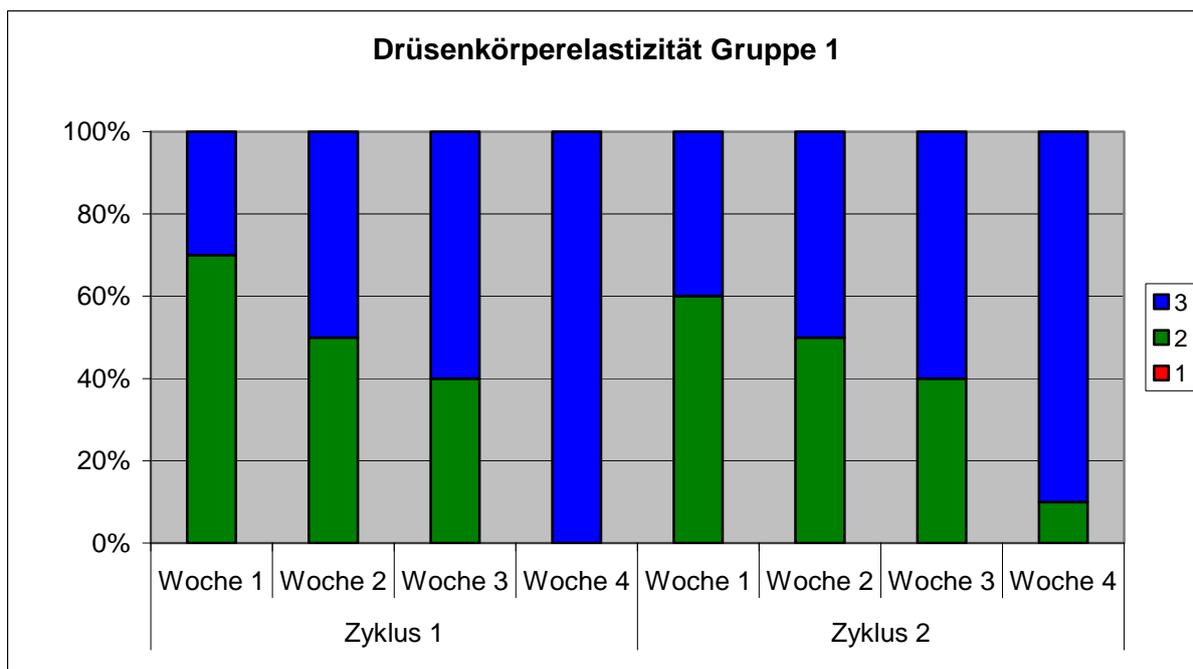


Abb.25: Vergleich des Elastizitätsverhaltens des Drüsenkörpers beider Gruppen über alle Messzeitpunkte. Rot: weich; Grün: mittelhart; Blau: hart.

In Gruppe 1 (ohne Kontrazeption) stellte sich das Parenchym in der ersten Woche zu ca. 70 % mittelhart dar. Es folgte eine stetige Zunahme der relativen Elastizität über Woche 2 und 3 bis zur erneuten Menstruation. In Woche 2 konnten zu je 50 % blaues und grünes Gewebe gezählt werden, in Woche 3 lag der Anteil der mittelharten Drüsenkörper noch bei 40 %. In der letzten Zykluswoche erschien die Drüse auf über 95 % der Sonoelastographien beider Zyklen in blauer Farbe. Für die Gruppe ohne hormonelle Kontrazeption ergab sich in der Fried-

man-ANOVA ein signifikanter Gesamteffekt über alle Messzeitpunkte ($p=0,012$). Der ständige Härteanstieg des Brustdrüsengewebes von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 4 im ersten Zyklus war statistisch signifikant ($p=0,018$). Für die gleichen Messzeitpunkte ergab sich im zweiten Zyklus ebenso ein signifikanter Unterschied ($p=0,043$)

Die Gruppe mit hormoneller Kontrazeption (Gruppe 2) zeigte über die einzelnen Wochen eines Menstruationszyklus gesehen ein anderes Bild der Elastizitätsmessung des Drüsenkörpers. In den 3 Wochen der Hormoneinnahme (Messzeitpunkt 2-4) präsentierte sich das Gewebe auf einem ähnlich hohen Härteniveau. Der Anteil „mittel-harter“ Bewertungen des Brustdrüsengewebes lag zwischen 10 und 30 %. Die Friedman-ANOVA zeigte für die zweite Gruppe keinen signifikanten Gesamteffekt über alle Messzeitpunkte.

Zwischen den Gruppen ergab der Mann-Whitney-U-Test für die zweite Zykluswoche beider Zyklen einen statistisch signifikanten Härteunterschied ($p=0,033$). Das Drüsengewebe der Gruppe mit Einnahme hormoneller Kontrazeptiva (Gruppe 2) zeigte zu diesem Messzeitpunkt ein härteres Gewebe. Für die übrigen Wochen ergaben sich keine signifikanten Härteunterschiede zwischen den Messungen der beiden Gruppen. Innerhalb beider Gruppen war die Elastizität des Drüsenkörpers für alle jeweiligen Messzeitpunkte der verglichenen Zyklen gleich ($p>0,20$). Damit ist die Elastizitätsmessung reproduzierbar.

Bezüglich der Homogenität konnten deskriptiv keine nennenswerten Änderungen über die Zyklen festgestellt werden. Es kamen mehrfach Inselformationen im Parenchym zur Darstellung. Variable Häufungen von „homogenen“, „fein inhomogenen“ und „grob inhomogenen“ Wertungen der Drüsenkörper verschiedener Probandinnen waren zu verzeichnen. Ebenso konnten keine Regelmäßigkeiten oder Unterschiede in der Verteilung zwischen den Gruppen erfasst werden.

4.6.4 M. pectoralis

Aufgrund nahezu ausschließlicher Darstellung in blauer Farbe konnten für das Muskelgewebe beider Gruppen in beiden Zyklen keine Unterschiede dargestellt werden. Wie bereits im vorangegangenen Ergebnisteil beschrieben, wurden lediglich drei der 142 Bilder „mittelhart“ bewertet.

Die Homogenitätsverteilung gestaltete sich im Muskelgewebe ähnlich dem Fettgewebe überwiegend „inselartig“. In insgesamt hartem Gewebe konnten Bereiche geringerer Elastizität dargestellt werden. Dies galt unabhängig von der Zyklusphase bzw. Hormoneinnahme oder Gruppe der Probandinnen.

4.6.5 Ergebniszusammenfassung

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass lediglich für das Drüsengewebe signifikante Elastizitätsunterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden konnten. Bezüglich der Haut wurden deskriptiv Veränderungen in der Homogenität der zwischen den Gruppen beschrieben. Die Elastizitätsmessungen des ersten Zyklus waren für alle Gewebearten im zweiten Zyklus reproduzierbar erfassbar.

4.7 Beispiel

Beispielhaft sollen die vorgestellten Ergebnisse aus den aufgeführten Graphiken anhand eines sonoelastographischen Untersuchungsverlaufs über 4 Messzeitpunkte eines Zyklus einer Probandin der Gruppe ohne Pilleneinnahme dargestellt werden (Vgl. mit Abb.26).

In der ersten Woche präsentierte sich das Parenchym (weiß umrandet) in der sonoelastographischen Darstellung bevorzugt in grüner Farbe. In der zweiten bzw. dritten Woche wurden zunehmend blaue Areale im Bereich des Drüsenkörpers sichtbar, während sich zum vierten Messzeitpunkt in Woche 4 ein überwiegend blau eingefärbter, relativ harter Bereich abzeichnete. Über einen Zyklus gesehen imponierte das Gewebe des Brustdrüsenkörpers von Frauen ohne Einnahme von Kontrazeptiva durch eine stetige Härtezunahme in der sonoelastographischen Darstellung (Abb.26).

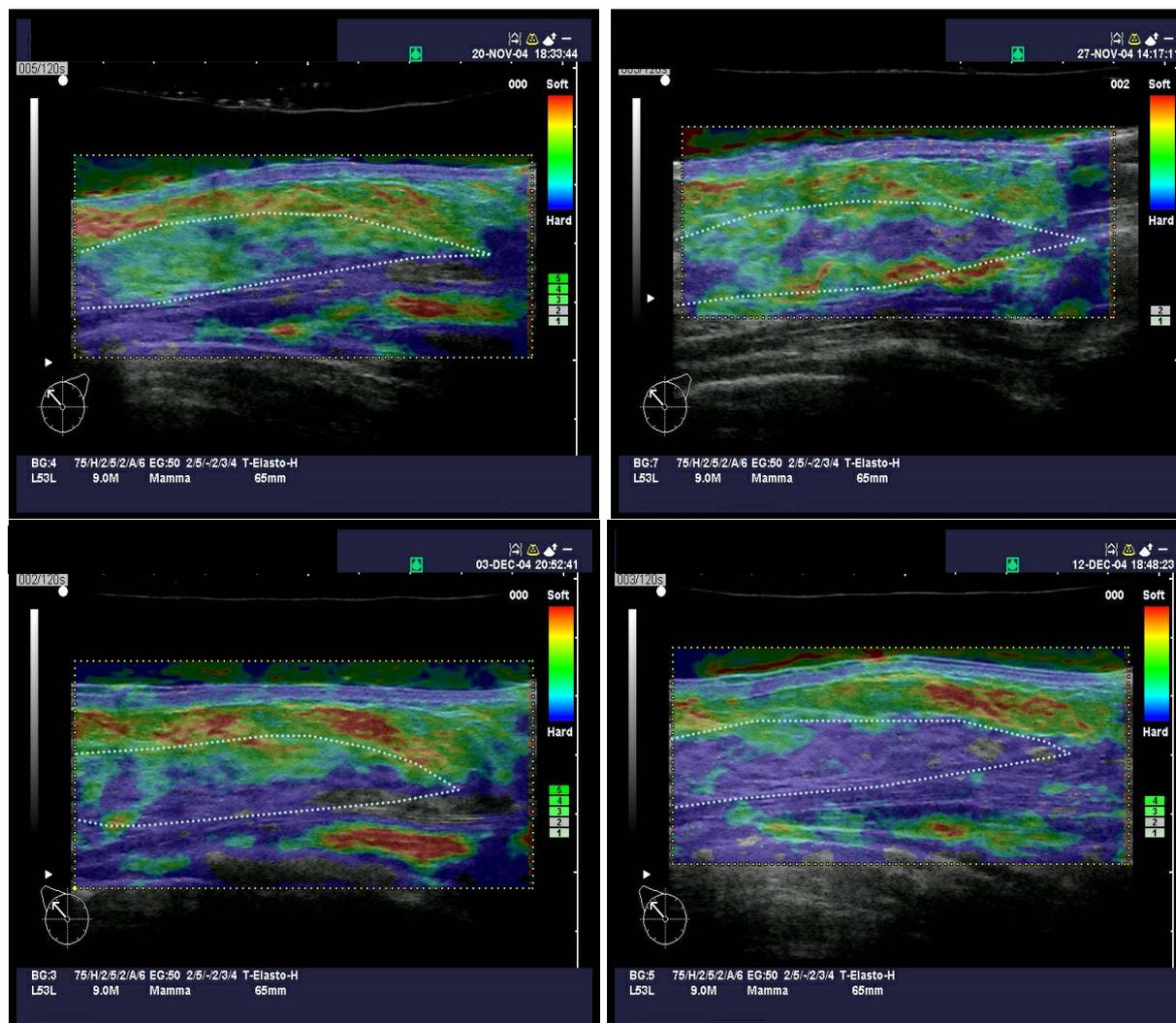


Abb. 26: Sonoelastographische Darstellung der Elastizitätsänderung des Drüsenkörpers über einen Messzyklus einer Probandin ohne hormonale Kontrazeption.

5 Diskussion

5.1 Methodendiskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde das Elastizitätsverhalten von Brustgewebe im Verlauf des Menstruationszyklus zweier Populationen unter Sonoelastographie untersucht. Hierbei wurde die Elastizität verschiedener Gewebearten von jungen, gesunden Normalpersonen in Abhängigkeit von der Einnahme oraler Kontrazeptiva im Längsschnitt verglichen. Bislang liegen darüber keine Informationen vor, da die gewählte Ultraschallmethode in dieser Form erst wenige Jahre nutzbar ist, was den Pilotcharakter der Studie unterstreicht.

Mit Hilfe anamnestisch erhobener Daten wurden zu Beginn der Studie jeweils sieben Tage im Menstruationszyklus jeder Probandin zur entsprechenden ersten bis vierten (fünften) Woche zugehörig definiert (Vergleich mit Abb.13 aus Methoden). Die Messzeitpunkte innerhalb der jeweiligen Woche des Menstruationszyklus wurden nach der Einschlussuntersuchung durch Terminierung der ersten Messung festgelegt. Der Zeitpunkt, bezogen auf den aktuellen Zyklustag, wurde eingangs nach Probandenbefragung dokumentiert, die folgenden Termine im wöchentlichen Abstand (sieben Tage) vereinbart. Beim regelmäßigen Zyklus der hormoneinnehmenden Teilnehmerinnen der zweiten Gruppe wurde mittels dieses Designs erreicht, dass Messungen beider Zyklen stets zum gleichen Zykluszeitpunkt erfolgten, weshalb hier grundsätzlich von reproduzierbaren Aussagen zu intraindividuellen Zyklusvergleichen ausgegangen werden kann. Mit einer nicht ganz unerheblichen Variation der Daten ist jedoch im intraindividuellen Datenvergleich der Probandinnen ohne Hormonsubstitution (Gruppe 1) zu rechnen, da die Zykluslänge dieser Probandinnen um bis zu sieben Tage variieren konnte. Diese Sachlage wirkte sich entsprechend auf den interindividuellen Vergleich der Probandinnen innerhalb einer Gruppe sowie auch auf den Vergleich von Probandinnen beider Gruppen aus. Auf eine parallele Blutentnahme mit exakter Bestimmung der tatsächlich zum Untersuchungstag vorliegenden Konzentration an Sexualhormonen wurde aus Kostengründen verzichtet, weshalb Aussagen bezüglich genauer individueller Zyklusphasen der Studienteilnehmerinnen nicht zulässig sind. Hieraus wiederum ergibt sich ein gewisser Ungenauigkeitsfaktor, insbesondere bezogen auf die Zyklusmitte. So konnten Messungen aus Woche 2, ebenso wie solche aus Woche 3, zeitlich vor bzw. nach dem Eisprung liegen. Aus-

sagen zur Brustgewebeelastizität am Tag der Ovulation können daher aus dieser Arbeit nicht abgeleitet werden.

In der Gruppe ohne Einfluss hormoneller Kontrazeptiva wurden teilweise länger andauernde Zyklen bis zu 35 Tagen gemessen. In solchen Fällen erfolgte, wie bereits eingangs beschrieben, eine zusätzliche Messung in Woche 5. Aufgrund einer mit 25 % aller Zyklen aus Gruppe 1 eher geringen Häufigkeit von fünften Messungen wurde auf die detaillierte Auswertung und Ergebnisdarstellung der fünften Woche verzichtet. Die gewonnenen Daten der ersten Gruppe sind deshalb kritisch zu diskutieren, insbesondere da beträchtliche Unterschiede der Zykluslängen einzelner Probandinnen bestanden. Dennoch konnten für beide Gruppen keine signifikant unterschiedlichen Elastizitätswerte zwischen den beiden untersuchten Zyklen von keinem untersuchten Gewebe festgestellt werden. Dies lässt auf die Reproduzierbarkeit der mit Hilfe der Untersuchungsmethode gewonnenen Daten schließen.

Das Verfahren wurde in der dargestellten Studie an einem Kollektiv von jungen, gesunden Probandinnen durchgeführt. Ein Hauptziel der Arbeit war es, den optimalen Zeitpunkt zu finden, zu dem die Methode bei Frauen - mit oraler bzw. ohne orale Kontrazeption - im Menstruationszyklus anzuwenden ist. Die Probandinnen beider Gruppen wurden nach einigen demographischen Daten ausgewählt (Ein- und Ausschlusskriterien der Studie wurden bereits oben unter Methoden beschrieben). Beim Datenvergleich der beiden Gruppen fiel lediglich ein wesentlicher Unterschied auf: Die Dauer der Menstruationsblutung (Blutungszeit) war in der Gruppe der Frauen unter Hormoneinnahme signifikant kürzer. Diese Tatsache ist allerdings ein bekannter Nebeneffekt der Kontrazeptiva [53]. Bezüglich der demographischen Daten konnte für beide Gruppen kein Unterschied gezeigt werden, so dass grundsätzlich die Vergleichbarkeit der Daten beider untersuchter Gruppen angenommen werden kann. Die Größe des Kollektivs ist mit einer Probandenzahl von 22, verteilt auf zwei ähnlich große Gruppen (Gruppe 1 mit $n=10$; Gruppe 2 mit $n=12$), für die Zielsetzung der Längsschnittstudie als ausreichend zu betrachten.

Das verwendete Bewertungsschema der sonoelastographischen Bilder sollte transparent, einfach nachvollziehbar und ohne großen zeitlichen Aufwand anwendbar sein. Nachteilig erscheint durch die Einteilung mittels ordinalskalierten Daten vor allem die nicht existierende Möglichkeit zur Bewertung von Zwischens-

tufen. Fließende Übergänge zwischen zwei Elastizitätsstufen, wie sie beispielsweise bei einer kontinuierlichen Härtezunahme von Gewebe über einen Menstruationszyklus zu erwarten waren, konnten somit nur unzureichend dokumentiert werden. Zur exakteren Darstellung von Härteunterschieden verschiedener Gewebearten im Verlauf des Menstruationszyklus sind weitere Studien mit größerer Fallzahl und einem auf dem verwendeten Auswerteschlüssel aufbauenden, differenzierteren Bewertungsschema notwendig.

In einer von Regner et.al. veröffentlichten Elastographiestudie zur Bewertung verschiedener Brustläsionen konnten signifikante Unterschiede verschiedener Untersucher festgestellt werden. Ein Fokus dieser Arbeit lag auf der Größenbestimmung weicher und harter Brustveränderungen, die jeweils im B-Bild bzw. sonoelastographisch dargestellt wurden. Fünf Untersucher aus unterschiedlichen Bereichen von Radiologie und Gynäkologie mit deutlich variierenden zeitlichen Möglichkeiten zur Bildbeurteilung bewerteten die Abbildungen. Die Ergebnisse der Arbeit zeigten eine mit 96 % hohe Sensitivität der Größenbestimmung dieser Brustveränderungen mittels Sonoelastographie, die Spezifität der Methode war mit Werten zwischen 21 % und 64 % jedoch eingeschränkt [43].

Die Auswertung der Sonoelastographiebilder erfolgte in der hier vorgestellten Studie stets durch denselben Untersucher, weshalb keine Aussagen zu interindividuellen Einflüssen („Untersucher-Bias“) getroffen werden können. Stichprobenartige Kontrollen durch einen im Brustultraschall erfahrenen Arzt ergaben keine nennenswert unterschiedlichen Beurteilungen der Elastogramme. Dieses könnte teilweise darauf zurückzuführen sein, dass sich beide Untersucher auf einem ähnlichen Niveau bei der Betrachtung von Ultraschallbildern befanden. Zum anderen liegt es womöglich an der Benutzung der beschriebenen neuartigen Software, mit der die Bewertung der erhaltenen Bilder einfach vorzunehmen war. Die Daten waren jederzeit wieder abrufbar. Ein nicht eindeutig zu bewertendes Standbild konnte – falls nötig - durch erneutes Ansehen der Videosequenz beurteilt werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Sonoelastographie grundsätzlich als eine leicht zu erlernende Methode angesehen werden kann, die sich problemlos und ohne großen Zeitaufwand additiv zur üblichen Mammasonographie durchführen lässt. Inwiefern eine Interpretation aus einer sonoelastographischen Gewebedarstellung erfolgen kann, sollte in weiteren Studien mit größerer

Probandenzahl untersucht werden. Darüber hinaus ist in Folgestudien die Untersuchung von inter- und intraobserver Variabilität zwingend erforderlich.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Resultate der Studie zeigen, dass

- 1) deutliche Unterschiede in der Elastizität verschiedener Gewebearten der Mamma sonoelastographisch darstellbar sind.
- 2) zyklusabhängige Elastizitätsänderungen gewebspezifisch sind und hiervon ausschließlich das Brustdrüsengewebe betroffen ist. Gewebetypen wie Haut-, Muskel- und Fettgewebe unterliegen keinen Härteunterschieden im Verlauf eines Menstruationszyklus.
- 3) Unterschiede in der zyklusbedingten Elastizitätsänderung zwischen Frauen mit und ohne Einnahme von Kontrazeptiva zu beobachten sind.

Daraus ist zu folgern, dass

- 1) sich die Sonoelastographie grundsätzlich zur Elastizitätsmessung des Brustgewebes eignet, was hilfreich in der frühzeitigen Diagnostik von pathologischen Gewebeveränderungen sein kann.
- 2) stark von der Norm bzw. im Seitenvergleich abweichende Elastizitätswerte weiter abgeklärt werden sollten.
- 3) derartige Untersuchungen stets zu einem definierten Zeitpunkt, möglichst früh nach Einsetzen der Regelblutung in der ersten Zykluswoche stattfinden sollten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten daraufhin, dass es mit Hilfe der neuen Technik der Sonoelastographie grundsätzlich möglich ist, die Elastizität verschiedener Gewebearten der weiblichen Brust in unterschiedlichen Farben darzustellen und damit klar voneinander abgrenzbar zu machen. Als sehr harte Strukturen wurden der M. pectoralis und das Hautgewebe (überwiegend tief blau gefärbt) erkannt. Fettgewebe hingegen zeichnete sich als eher weiche Struktur (vorwiegend rot bis gelb gefärbt) ab. Die Elastizität des Drüsengewebes variierte im Verlauf eines Menstruationszyklus (farblich grün bis blau), wobei für Probandinnen ohne hormonelle Kontrazeption ein kontinuierlicher Härteanstieg von der Menstruation bis zum Zyklusende gemessen wurde. Für die Gruppe der hormo-

neinnehmenden Frauen konnte die relative Elastizität in der Woche der Regelblutung, in welcher von keiner Probandin Kontrazeptiva eingenommen wurde, als „mittelhart“ beschrieben werden. Demgegenüber stellte sich das Parenchym während den Tagen der Hormoneinnahme im gesamten Probandenkollektiv der 2. Gruppe relativ hart dar. In der Gruppe ohne Einnahme hormoneller Kontrazeptiva konnte für den Härteanstieg der Drüsenkörperelastizität der ersten Woche verglichen mit der vierten Woche ein signifikanter Unterschied berechnet werden.

Das Anschwellen der Brust sowie die Mastodynie sind im klinischen Alltag allgemein bekannte Probleme der prämenstruellen Phase des Zyklus. Diese Phänomene sind durch die zyklischen Hormonwirkungen auf das Brustparenchym bedingt. Die beiden dafür hauptsächlich verantwortlichen Hormone sind Progesteron und Östrogen. Hohe Progesteronspiegel im Blut gegen Zyklusende bedingen die kontinuierliche Zunahme des Brustdrüsenvolumens bis zu einem Maximum um Tag 25 eines regelmäßigen Zyklus. Nach Abfall der Progesteronkonzentration folgt wenige Tage später die Menstruation [18]. Wie bereits oben diskutiert, wurde in der durchgeführten Studie die Hormonkonzentration im Blut der Probandinnen nicht parallel bestimmt. Dennoch konnte auch mit den Ergebnissen der hier vorgestellten Sonoelastographiestudie eine deutliche Härtezunahme der Brustdrüse zum Zyklusende hin bei Frauen ohne zusätzlichen Hormoneinfluss gezeigt werden. Dieses scheint gut mit der beschriebenen Volumenänderung und einem Anschwellen bzw. einer Wassereinlagerung im Drüsenkörper vereinbar zu sein. Diese These wird durch eine von Fowler et al. 1990 veröffentlichte MRI-Studie über die zyklischen Volumenänderungen der Brust gestützt. Er konnte nachweisen, dass sich das Brustvolumen zwischen Tag 16 und 25 um fast 40 % vergrößert, während 25 % dieser Volumenzunahme auf Wassereinlagerung im Drüsenkörper zurückzuführen sind [10]. Ebenso zeigten Untersuchungen mit Doppler-Ultraschall aus den Jahren 1992 und 2005 eine positive Korrelation zwischen der Durchblutung des Brustparenchyms und den Plasmawerten des Progesterons [32,65]. Der mit Doppler-Untersuchungen messbare Blutfluss stieg in der Mitte der zweiten Zyklushälfte deutlich an [32,65]. Histologische Untersuchungen des Brustdrüsengewebes haben bestätigt, dass es in der zweiten Zyklushälfte, analog den vorher genannten Ergebnissen, zu einer maximalen Proliferation des Drüsenepithels der Mamma kommt. Die höchsten Werte konnten in dieser Studie am 21. Zyklustag gemessen werden, während die niedrigsten Werte zwischen den Tagen fünf und zehn auftraten. Die Ergebnisse der Histologie zeigten weiterhin,

dass es in der Follikularphase vermehrt zu atrophischen Prozessen des Epithels kommt, sich die Lumen der Alveolardrüsen verschließen und es zu einer Kondensation des intralobularen Stromas kommt [40].

Lorenzen et al. erforschten bis 2003 mit Hilfe einer ebenfalls neuartigen MRI-Elastographie-Methode die Auswirkungen des Menstruationszyklus auf die Elastizität des Brustdrüsengewebes sowie des darüber liegenden subkutanen Fettgewebes [30]. Keine eingeschlossene Probandin stand dabei unter dem Einfluss eines Kontrazeptivums. In zwei aufeinander folgenden Zyklen wurden auch in dieser Arbeit jeweils die gleichen Ergebnisse gemessen. Die höchsten Elastizitätswerte des Brustparenchyms konnten in der zweiten Hälfte des Zyklus beobachtet werden. Die Elastizität des Drüsengewebes stieg von Tag elf bis 23 bis zu einem Maximum von 35% über dem Zyklus-Durchschnittswert an. Nach der Menstruationsblutung wurde ein Abfall der Elastizität des Drüsenkörpers beobachtet. Dieses Phänomen erklärten die Autoren ebenso mit einem Rückgang der Zellproliferation und Durchblutung des Gewebes, was sich in einer reduzierten Wassereinlagerung und u. a. folglich auch in einem geringeren Brustvolumen äußerte. Für das Fettgewebe konnte keine signifikante Elastizitätsänderung über den Zyklus gemessen werden [30]. Dieses Phänomen wurde sowohl von Fowler mittels MRT als auch in der Sonoelastographie beobachtet [10]. Demgegenüber zeigten weder Fettgewebe noch Haut- und Muskelgewebe in der hier vorgestellten Arbeit Elastizitätsänderungen im Verlauf eines Menstruationszyklus. Es scheint somit mit Hilfe der Realtime-Sonoelastographie möglich, hormonbedingte, menstruationszyklische Veränderungen von Brustgewebe zu detektieren.

Bei hormoneinnehmenden Probandinnen konnten die oben beschriebenen, insbesondere auf der Progesteronwirkung beruhenden Effekte, erwartungsgemäß nicht auf gleiche Weise bestätigt werden. Unter 21-tägiger Pilleneinnahme zeigten sich lediglich geringe Änderungen der Elastizitätswerte des Brustdrüsengewebes, während unter 7-tägiger Pillenpause der Elastizitätswert sank. Dieses Phänomen stützt ebenfalls den kausalen Zusammenhang, dass hauptsächlich das Progesteron, welches durch Pilleneinnahme oral in konstanter Menge zugeführt wurde, für die Wassereinlagerung und damit verbundene sonoelastographisch sichtbare Härtezunahme des Drüsenkörpers verantwortlich ist. Beim Vergleich der beiden Gruppen fiel allerdings - bezogen auf die Haut - ein Unterschied in der Homogenität der Elastizitätsverteilung auf. So hatten Frauen, die orale Kontrazeptiva

einnahmen, signifikant geringere Unterschiede in der Elastizitätsverteilung im Verlauf eines Zyklus. Dies könnte als eine erwünschte Nebenwirkung der Kontrazeptiva gedeutet werden. Infolge des gleichmäßigen oralen Zuführens von Östrogen, und einem damit verbundenen gleichmäßigeren Spiegel dieses Hormons im Blut als bei Frauen ohne jegliche Hormonsubstitution, resultiert eine reinere Hautoberfläche [24,64]. Östrogene bewirken eine verstärkte Hautdurchblutung, was zu einem vergleichsweise gering verdicktem Hautgewebe führt. Außerdem regen sie die Kollagensynthese in der Haut an [24,64].

Dennoch wird der diagnostische Nutzen der Methode im Vergleich zum konventionellen Ultraschall eventuell auch überschätzt [5,43]. Bisher konnte keine Studie einen deutlichen diagnostischen Vorteil der Sonoelastographie gegenüber der herkömmlichen Brustsonographie beweisen. Verschiedene Studien aus den letzten beiden Jahren ermittelten bestenfalls ähnlich gute Ergebnisse beim Erkennen von Brustläsionen mittels Sonoelastographie im Vergleich zur konventionellen Sonographie. Bezüglich der Dignitätsvoraussage wurde in diesen Studien eine Sensitivität von 65-91% und eine Spezifität von 83-89% erreicht. Die besten Werte zeigten sich dabei nach der histologischen Kontrolluntersuchung für duktale Karzinome. Diese Tumore neigen zu einer Induration des Gewebes. Der Sonoelastographie sind hingegen Grenzen bei großen Herdbefunden gesetzt, weil diese wenig Elastizitätskontrast durch heterogene Dichteverteilung aufgrund eines ungleichmäßigen, streuenden Wachstums im Gewebe bieten. In einer Veröffentlichung von Itoh et al. 2006 wurde die Sonoelastographie mit konventionellem Ultraschall im Erkennen von Brustläsionen verglichen. Mit Hilfe der Entwicklung und Anwendung eines 5-Punkte-Scores kam die Arbeitsgruppe zu dem Schluss, dass die angewandte Elastographiemethode, bezogen auf die geschilderte Fragestellung, gleich gut in der Diagnostik ist wie der gewöhnliche Ultraschall [22]. Diese Aussage wurde durch eine koreanische Arbeitsgruppe 2008 auch für nicht palpierbar kleine Läsionen bestätigt. In einer verblindeten Untersuchung erzielten die Untersucher mit Hilfe der Sonoelastographie ähnliche Sensitivitäts- und Spezifitätswerte bei der Unterscheidung gutartiger von bösartigen kleinsten Veränderungen [5]. Darüber hinaus konnten Booi et. al. viel versprechende Ergebnisse bei der Bewertung von Zysten im Brustparenchym mittels Sonoelastographie präsentieren [2]. In einigen weiteren Arbeiten konnte ein zusätzlicher diagnostischer Nutzen der Sonoelastographie für verdächtige Veränderungen, unabhängig von deren Härte, gezeigt werden [56,57]. Jedoch ist der kli-

nische Stellenwert der Methode in diesen potentiellen Einsatzgebieten häufig noch zu definieren [14,23].

Mit der durchgeführten Studie sollten grundlegende Elastizitätseigenschaften der verschiedenen Gewebearten der Brust untersucht werden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich Fett-, Muskelgewebe und Haut in ihrer Elastizität über einen Menstruationszyklus gesehen nicht verändern. Dieses Ergebnis ist unabhängig von der Hormoneinnahme der Probandinnen. Unter Nutzung einer Wasservorlaufstrecke lässt die Sonoelastographie also ebenfalls eine grobe Beurteilung der Haut der Brustdrüse bei gesunden Frauen zu. Diese Gewebeart sollte überwiegend homogen und wenig elastisch (in blauer Farbe) zur Darstellung kommen.

Weiterhin konnte beschrieben werden, dass das Brustdrüsengewebe unter oraler Kontrazeption grundsätzlich härter ist. Die untersuchten jungen gesunden Probandinnen zeigten unter Hormoneinnahme eine - über den gesamten Zyklus gesehen - härtere Brustdrüse als jene, die ohne eine solche Medikation waren. Im Gegensatz zur Östrogenwirkung auf die Haut, könnte dieses Phänomen mit der gleichmäßigen Substitution von Progesteron über monophasische, orale Kontrazeptiva zu erklären sein. Dieses Phänomen wird durch Ergebnisse anderer Studien gestützt [18].

5.3 Schlussfolgerung

Schlussfolgernd kann ausgesagt werden, dass es mit der Technik der Sonoelastographie möglich ist, Elastizitätsveränderungen der Brustdrüse über einen Menstruationszyklus bildlich darzustellen. Als optimaler Untersuchungszeitpunkt zur Durchführung der Sonoelastographie sollte die Menstruationsphase gewählt werden. In dieser Woche zeigte sich das Brustgewebe in beiden Gruppen (unabhängig der Hormonsubstitution) relativ weich. Da bösartige Veränderungen der Brustdrüse häufig zu einer Gewebeverhärtung führen, sollten sich solche harte Veränderungen in der ersten Woche besser abzeichnen als in anderen Wochen des Menstruationszyklus.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Bayer R (1999) Impulse Physik 2. Klett-Verlag
- [2] Booi RC, Carson PL, O'Donnell M, Roubidoux MA, Hall AL, Rubin JM (2008) Characterization of cysts using differential coefficient values from two dimensional breast elastography: preliminary study. *Ultrasound Med Biol* 34:12-21
- [3] Bruneton JN, Caramella E, Hery M, Aubanel D, Manzino JJ, Picard JL (1996) Axillary lymph node metastases in breast cancer: Preoperative detection with ultrasound. *Radiology* 158:325-6
- [4] Céspedes I, Ophir J, Ponnekanti H, Maklad N (1993) Elastography: Elasticity imaging using Ultrasound with application to muscle and breast in vivo. *Ultrasonic Imaging*.15:73-88
- [5] Cho N, Moon WK, Park JS, Cha JH, Jang M, Seong MH (2008) Non-palpable breast masses: evaluation by US elastography. *Korean J Radiol* 9:111-118
- [6] De Korte CL, Van der Steen AFM, Céspedes EI, Pasterkamp G, Carlier SG, Mastik F, Schoneveld AH, Serruys PW, Bom N (2000) Characterization of plaque components and vulnerability with intravascular ultrasound elastography. *Phys Med Biol* 45:1465-1475
- [7] Rote Liste 2008. Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main
- [8] Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schneider KTM, Weiss JM (1999) Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer-Verlag
- [9] Emilianov SY, Lubinski MA, Skovoroda AR, Erkamp RQ, Leavey SF, Wiggins RC, O'Donnell M (2000) Reconstructive ultrasound elasticity imaging for renal pathology detection. *Ultrason Imaging* 22:178-94
- [10] Fowler PA (1990) Cyclic changes in composition and volume of the breast during the menstrual cycle, measured by magnetic resonance imaging. *Br J Obstet Gynaecol* 97:595-602

-
- [11] Frey H (2003) Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity. *Radiologe* 10:850-54
- [12] Fu D, Levinson SF, Gracewski SM, Parker KJ (2000) Non-invasive quantitative reconstruction of tissue elasticity using an iterative forward approach. *Phys Med Biol* 45:1495-1509
- [13] Garra BS, Céspedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zurbier RA, Magnant CM, Pennanen MF (1997) Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology* 202:79-86
- [14] Garra BS (2007) Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q* 23:255-68
- [15] Hille H, Vetter M, Hackelöer BJ (2004) Neubewertung der Mammasonographie in der gegenwärtigen Mammakarzinomdiagnostik. *Ultraschall in Med* 25:411-417
- [16] Hiltawsky KM, Kruger M, Starke C, Heuser L, Ermert H, Jensen A (2001) Freehand ultrasound elastography of breast lesions: clinical results. *Ultrasound in Med & Biol* 11:1461-1469
- [17] Hitachi Medical Corporation (2004) Echtzeit Elastographie-Einheit: Gebrauchsanweisung Modell EZU-TE1
- [18] Hussain Z, Roberts N, Whitehouse GH, García-Fiñana M, Percy D (1999) Estimation of breast volume and its variation during the menstrual cycle using MRI and stereology. *Br J Radiol* 72:236-245
- [19] Höfling O (1978) Physik. Dümmers Verlag
- [20] Hoyt KL (2005) Spectral Strain Estimation Techniques for Tissue Elasticity Imaging. A Thesis submitted to the Faculty of Drexel University
- [21] Insana MF, Bamber JC (2000) Tissue motion and elasticity imaging. *Phys Med Biol* 45:2
- [22] Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T (2006) Breast Disease: Clinical Application of US Elastography for Diagnosis. *Radiology* 239:341-350

-
- [23] Janssen J, Schlörer E, Greiner L (2008) EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastroenterol* 46:572-579
- [24] Kleine-G. B, Mrakovic D (2005) Mit topischen Steroidhormonen kosmetische Effekte erzielen. *Frauenarzt* 46:202-208
- [25] Konofagou EE, Ophir J, Kallel F, Varghese T (1997) Elastographic dynamic range expansion using variable applied strains. *Ultrasonic Imag* 19:145-166
- [26] Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T (1998) Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging* 20:260-74
- [27] Lerner RM, Huang SR, Parker KJ (1990) Sonoelasticity images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated tissues. *Ultrasound Med Biol* 16:231-239
- [28] Lorenz A, Ermert H, Sommerfeldt HJ, Gercia-Schurmann M, Senge T, Philippou S (2000) Ultrasound elastography of the prostate. A new technique for tumor detection. *Ultraschall Med* 21:8-15
- [29] Lorenzen J, Sinkus R, Schrader D, Lorenzen M, Leussler C, Dargatz M, Roschmann P (2001) Imaging of breast tumors using MR elastography. *Rofo* 173:12-17
- [30] Lorenzen J, Sinkus R, Biesterfeldt M, Adam G (2003) Menstrual-cycle dependence of breast parenchyma elasticity: estimation with magnetic resonance elastography of breast tissue during the menstrual cycle. *Invest Radiol* 38:236-240
- [31] Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, Pellot-Barakat C, Insana MF, Brill AB, Saga T, Hiraoka M, Togashi K (2005) Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 237:202-11
- [32] Madjar H, Vetter M, Prömpeler HJ, Wieacker P, Schillinger H (1992) The normal vascularization of the female breast in Doppler ultrasound. *Ultraschall Med* 13:171-177

-
- [33] Matsumura T, Tamano S, Shinomura R, Mitake T, Yamakawa M, Shiina T, Itoh A, Ueno E (2002) Diagnostic results for breast disease by real-time elasticity imaging system. Proc IEEE Ultrasonics Symp Piscataway (USA):1484-1487
- [34] McKnight AL, Kugel JL, Rossman PJ, Manduca A, Hartmann LC, Ehman RL (2002) MR Elastography of Breast Cancer: Preliminary Results. AJR Am J Roentgenol 178:1411-1417
- [35] O`Donnell M (1993) Quantitative Elasticity Imaging. Proc IEEE Ultrasonics Symp 893-903
- [36] Okada K, Matsumura T, Mitake T (2005) Development of real-time tissue elastography. Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi 61:811-16
- [37] Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X (1991) Elastography : A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrasonic Imaging 13:111-134
- [38] Parker KJ, Huang SR, Musulin RA, Lerner RM (1990) Tissue response to mechanical vibrations for „sonoelasticity“ imaging. Ultrasound Med Biol 16:241-246
- [39] Pamilo M, Soiva M, Lavast EM (1989) Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. Ultrasound Med 8:115-20
- [40] Pesavento A., Lorenz A., Siebers S., Ermert H. (2000) New real-time strain imaging concepts using diagnostic ultrasound. Phys Med Biol 45:1423-1435
- [41] Peter J, Dempsey MD (2004) The History of Breast Ultrasound. Ultrasound Med 23:887-894
- [42] Potten CS, Watson RJ, Williams GT, Tickle S, Roberts SA, Harris M, Howell A (1988) The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. Br J Cancer 58:163-170

- [43] Regner DM, Hesley GK, Hangiandreou NJ, Morton MJ, Nordland MR, Meixner DD, Hall TJ, Farrell MA, Mandrekar JN, Harmsen WS, Charboneau JW Breast lesions: evaluation with US strain imaging - clinical experience of multiple observers. *Radiology* 238:425-437
- [44] Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY (1998) Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol* 24:1419-35
- [45] Scaperrotta G, Ferranti C, Costa C, Mariani L, Marchesini M, Suman L, Follini C, Bergonzi S (2008) Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. *Eur Radiol* 4:1032-38
- [46] Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K (1999) *Anatomie*. Springer-Verlag, 8. Auflage, Kapitel 9.2.1 Drüsen: 214 ff
- [47] Sinkus R, Lorenzen J, Schrader D, Lorenzen M, Dargatz M, Holz D (2000) High resolution tensor MR elastography for breast tumour detection. *Phys Med Biol* 45:1649-1664
- [48] Sinkus R, Siegmann K, Xydeas T, Tanter M, Claussen C, Fink M (2007) MR elastography of breast lesions: understanding the solid/liquid duality can improve the specificity of contrast-enhanced MR mammography. *Magnetic Resonance in Medicine* 58:1135-1144
- [49] Sommerfeld HJ, Garcia-Schurmann JM, Schewe J, Kuhne K, Cubick F, Berges RR, Lorenz A, Pesavento A, Scheipers U, Ermert H, Pannek J, Philippou S, Senge T, Scheipers S (2003) Prostate cancer diagnosis using ultrasound elastography. Introduction of a novel technique and first results. *Urologe A* 42:941-945
- [50] Sridhar M, Insana MF (2007) Ultrasonic measurements of breast viscoelasticity. *Med Phys* 34:4757-67
- [51] Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA (1995) Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 196:123-134

-
- [52] Strauss HG, Lampe D, Methfessel G, Buchmann J (1998) Preoperative axilla sonography in breast tumor suspected of malignancy-a diagnostic advantage? *Ultraschall Med* 19:70-77
- [53] Stubblefield PG (1994) Menstrual impact of contraception. *Am J Obstet Gynecol* 170:1513-1522
- [54] Tanaka K, Fukunari N, Koichi I, Shimizu K (2004) Clinical evaluation of thyroid Tumor with real- time tissue elastography. *Medix* 41
- [55] Taylor LS, Porter BC, Rubens DJ, Parker KJ (2000) Three dimensional sonoelastography: principles and practices. *Phys Med Biol* 45:1477-94
- [56] Thomas A, Warm M, Hoopmann M, Diekmann F, Fischer T (2007) Tis-sue Doppler and strain imaging for evaluating tissue elasticity of breast lesions. *Acad Radiology* 14:522-9
- [57] Thomas A, Kümmel S, Fritzsche F, Warm M, Ebert B, Hamm B, Fischer T (2006) Real-time sonoelastography performed in addition to B-mode ultrasound and mammography: improved differentiation of breast lesions. *Acad Radiology* 13:1496-504
- [58] Tschammler A, Wirkner H, Ott G, Hahn D (1996) Vascular patterns in reactive and malignant lymphadenopathy. *Eur Radiology* 6:473-480
- [59] Tschammler A, Heuser B, Ott G, Schmitt S, Hahn D (2000) Pathologic angioarchitecture in lymph nodes: underlying histopathologic findings. *Ultrasound Med Biol* 26:1089-1097
- [60] Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokama T, Shiina T, Miyanaga N, Akaza H (2007) The impact of real-time tissue elasticity imaging (elastography) on the detection of prostate cancer: clinicopathological analysis. *Int J Clin Oncol* 12:250-5
- [61] Ueno E, Tohno E, Soeda S, Asaoka Y, Itoh K, Bamber JC, Blaszczyk M, Davey J, Mckinna JA (1988) Dynamic tests in real-time breast echography. *Ultrasound Med Biol* 14Suppl:53-57

- [62] Varghese T, Ophir J (1996) Performance optimisation in elastography: multicompression with temporal stretching. *Ultrasonic Imaging* 18:193-214
- [63] Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE (1992) Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology* 183:215-220
- [64] Verdier-Sevrain S (2006) Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol* 15:83-94
- [65] Weinstein SP, Conant EF, Sehgal CM, Woo IP, Patton JA (2005) Hormonal variations in the vascularity of breast tissue. *J Ultrasound Med* 24:67-72
- [66] Wild JJ, Neal D (1951) Use of high-frequency ultrasonic waves for detection changes of texture in living tissue. *The Lancet* 1:655-657
- [67] Wild JJ, Reid JH (1952) Further pilot echographic studies on the histologic structure of tumors of the living intact breast. *Am J Pathol* 28:839-861

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d.h.	das heißt
Hz	Hertz
Jh.	Jahrhundert
Kat.	Kategorie
MHz	Mega-Hertz
Mm	Millimeter
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
o. g.	oben genannt
s. o.	siehe oben
v. a.	vor allem
Vgl.	Vergleich
x	mal
z. B.	zum Beispiel

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie
Tab. 2	Wirkstoffzusammensetzung der eingenommenen Präparate
Tab. 3	Bewertungsschlüssel der Auswertung
Tab. 4	Vergleich der anthropometrischen Daten bzw. Daten aus der gynäkologischen Anamnese beider Gruppen

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Funktionsweise des konventionellen Ultraschalls.
Abb. 2	Funktionsweise der statischen Vibrationsmethode.
Abb. 3	Finite-Elemente-Methode.
Abb. 4	Schematische Darstellung der Bildgebung.
Abb. 5	Verfahrensweisen zur Darstellung eines Elastogramms, Abb. aus [20].
Abb. 6	Finite-Elemente-Verschiebung während elastographischer Abbildung.
Abb. 7	Brust-Anatomie im B-Bild Ultraschall. a: Wasservorlaufstrecke b: Haut c: Subkutanes Fettgewebe d: Drüsenkörper e: Präpectoriales Fettgewebe f: M. pectoralis mit seiner Faszie.
Abb. 8	Study-Flow-Chart.
Abb. 9	Graphische Darstellung der Untersuchungszyklen.
Abb. 10	Eingenommene Kontrazeptiva.
Abb. 11	In der Studie verwendetes Ultraschallgerät.
Abb. 12	Brust-Anatomie in der Sonoelastographie. b: Haut (blau gefärbt) c: Subkutanes Fettgewebe (gelb bis rot gefärbt) d: Drüsenkörper (blau gefärbt).

- Abb. 13 Optische Analyse der sonoelastographischen Bilder.
- Abb. 14 Intra- und interindividuelle Vergleichsanalyse.
- Abb. 15 Auswertematrix in Excel 2000.
- Abb. 16 Elastizität der Haut über beide Zyklen.
- Abb. 17 Homogenitätsverhalten des Hautgewebes über beide Zyklen.
- Abb. 18 Elastizität des Fettgewebes über beide Zyklen.
- Abb. 19 Homogenitätsverhalten des Fettgewebes über beide Zyklen.
- Abb. 20 Elastizität des Drüsenkörpers über beide Zyklen.
- Abb. 21 Homogenitätsverhalten des Drüsenkörpers über beide Zyklen.
- Abb. 22 Elastizität des M. pectoralis über beide Zyklen.
- Abb. 23 Homogenitätsverhalten des M. pectoralis über beide Zyklen.
- Abb. 24 Vergleich der Homogenität des Hautgewebes beider Gruppen über alle Messzeitpunkte.
- Abb. 25 Vergleich des Elastizitätsverhaltens des Drüsenkörpers beider Gruppen über alle Messzeitpunkte.
- Abb. 26 Sonoelastographische Darstellung der Elastizitätsänderung des Drüsenkörpers über einen Messzyklus einer Probandin ohne hormonale Kontrazeption.

7.4 Formularvorlagen

7.4.1 Aufklärungsbogen mit Einverständniserklärung

Fallnummer: <input style="width: 30px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>	Patienten-ID: <input style="width: 30px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>							
(Wie in der Patientenakte)	(Z.Buchstaben Vorne, Z.Buchstaben Nachname, Z.Fam/Geburtsjahr)							
Zeile für Arzt								
	Universitäts-Frauenklinik und Brustzentrum Homburg/Saar Direktor Prof. Dr. Dr. h. c. mult. W. Schmidt Kimberger Str. 66421 Homburg/Saar							
<p>Sehr geehrte Probandin,</p> <p>bei der Früherkennung von Brustkrankungen wird neben der ärztlichen Tastuntersuchung und der Mammographie auch regelmäßig der Brustultraschall eingesetzt. Beim Brustultraschall (auch Mammasonographie genannt) erfolgt die Untersuchung durch unschädliche Schallwellen.</p> <p>Neue technische Entwicklungen versprechen immer genauere Ergebnisse dieser Untersuchung. Seit einiger Zeit besteht die Möglichkeit, die Gewebeelastizität farblich darzustellen. Härtere Bereiche der Brust werden dabei auf dem Bildschirm blau bis türkis eingefärbt, weichere Bereiche der Brust rot bis grün. Da Erkrankungen der Brust regelmäßig mit Veränderungen der Elastizität des Gewebes einhergehen, wird von diesem Verfahren eine bessere Diagnosesicherheit erwartet.</p> <p>In unserer ersten Studie, die wir im Oktober 2004 auf dem Ultraschallkongress in Hannover vorgestellt haben, haben wir das Elastizitätsverhalten von Knoten in der Brust untersucht. Bisher ist allerdings nur sehr wenig über „normales“ Brustgewebe bekannt, insbesondere über die menstruellen Änderungen der Elastizität.</p> <p>In der aktuellen Studie der Universitäts-Frauenklinik werden daher Frauen über 2 menstruelle Zyklen beobachtet und erhalten wöchentlich einen Brustultraschall von jeweils etwa 4 Minuten Dauer. Die Auswertung der Daten erfolgt selbstverständlich anonym und entspricht allen Forderungen des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht.</p> <p>Bei der Teilnahme handelt es sich um eine rein wissenschaftliche Untersuchung. Wir führen im Rahmen der Studie keine Früherkennung durch. Sollten Sie an einer Früherkennung interessiert sein, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.</p> <p><input type="checkbox"/> Ich bin mit der Teilnahme an der Studie einverstanden. Ich kann mein Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen.</p> <p><input type="checkbox"/> Ich möchte nicht an der Studie teilnehmen.</p>								
Ort, Datum, Unterschrift								
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">Stellenort:</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 70%;"></td> </tr> <tr> <td>Telefonnummer bei Rückfragen:</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Unterschrift des Arztes:</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;"></td> </tr> </table>			Stellenort:		Telefonnummer bei Rückfragen:		Unterschrift des Arztes:	
Stellenort:								
Telefonnummer bei Rückfragen:								
Unterschrift des Arztes:								
Inb:zeile_Probandin.doc, Version 1.0, Stand 21.10.2004, Seite 2 von 2								

7.4.2 Anamnesebogen mit Studienprotokoll

Fallnummer: <input type="text"/>	Patienten-ID: <input type="text"/>	
<small>(1 bis 4 der Patiententafel)</small>	<small>(1 Buchstaben Vorname, 2 Buchstaben Nachname, 3 (Aus-Selbstgeht))</small>	
<u>„Menstrual-cycle dependence of breast parenchyma elasticity“</u>		
<u>Datenbogen</u>		
<u>Anamnese</u>		
Datum:	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> k.A.
Alter (Jahre):	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> k.A.
Partus (Anzahl):	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> k.A.
Alter bei der 1. Geburt (Jahre):	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> k.A.
Gestillt (Jahre):	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> k.A.
Stillzeit (Monate):	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> k.A.
Letzte Geburt (vor Jahren):	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> k.A.
Letzte Stillzeit (vor Jahren):	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> k.A.
Größe (cm):	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> k.A.
Gewicht (kg):	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> k.A.
BMI:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> k.A.
Menarche (Jahre):	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> k.A.
LR:	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> k.A.
Aktueller Zyklusstag:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> k.A.
Zyklus:	<input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> k.A.
Aktuell Hormoneinnahme:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> k.A.
	Präparat: _____	<input type="checkbox"/> k.A.
Aktuell Medikamenteneinnahme:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> k.A.
	Präparat: _____	<input type="checkbox"/> k.A.
	Präparat: _____	<input type="checkbox"/> k.A.
	Präparat: _____	<input type="checkbox"/> k.A.
PMS:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> k.A.
Mastodynie:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> k.A.
Brustoperationen:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> k.A.
Seite:	<input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beide	<input type="checkbox"/> k.A.
	OP: _____	<input type="checkbox"/> k.A.
Datenbogen_1-02.doc, Version 1.0, Stand 21.10.2004, Seite 1 von 2		

Fallnummer: Patienten-ID: (Bitte in der Patientenakte)(2 Buchstaben Vorname, 2 Buchstaben Nachname, 2 (Ausz) Geburtsjahr)Relevante Nebendiagnosen: ja nein k.A.NU: _____ k.A.**1. Untersuchung**Datum der Untersuchung: . . k.A.Seite: rechts links k.A.Lokalisation (Uhr): . k.A.ACR-analog: 1 2 3 4 k.A.**Zeitplan:**

Zyklus	Tag	Untersuchung nr.	Datum	Tatsächlicher Zyklustag	Daten komplett	Auswertung erfolgt
1	1-7					
1	8-14					
1	15-21					
1	22-28					
1	28-35					
2	1-7					
2	8-14					
2	15-21					
2	22-28					
2	28-35					
3	1-7					
3	8-14					
3	15-21					
3	22-28					
3	28-35					

7.5 Publikationen und Präsentationen

Wojcinski S, di Liberto A, Cassel M, Ertan AK, Schmidt W (2005) Menstrual-cycle dependence of breast parenchyma elasticity determined by real-time sonoelastography: finding the optimal time for examination. 29. SABCS, San Antonio, USA, Dezember: #5011

Wojcinski S, di Liberto A, Cassel M, Dupont J, Hirschauer E, Nemat S, Promnik M, Weber S, Ertan AK, Schmidt W (2006) Optimierung der Mammadiagnostik durch neue sonographische Verfahren. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Dresden

8 Dank

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. med. Drs. h. c. W. Schmidt für die Möglichkeit zur Promotion an der von ihm geleiteten Klinik und seine inhaltlichen Anregungen. Bei Herrn Dr. med. Sebastian Wojcinski möchte ich mich herzlich für die Betreuung mit Planung und Durchführung der Studie bedanken. Den Mitarbeitern des Ultraschallzentrums der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Uniklinik Homburg sei für die hervorragende Zusammenarbeit bei der Durchführung der Studie parallel zum Routinebetrieb der Ambulanz gedankt. Ein weiterer Dank gilt den Studienprobandinnen, ohne die diese Arbeit ohne Inhalt geblieben wäre.

Die Promotion konnte ich erst nach Antritt meiner ersten Arbeitsstelle in der Hochschulambulanz der Universität Potsdam fertig stellen. Meinen Kollegen am Institut möchte ich für ihre stete Diskussionsbereitschaft und ihre motivierenden Worte danken. An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Herrn PD Dr. med. Jürgen Scharhag, seiner Frau Dr. phil. Friederike Scharhag-Rosenberger und Dr. rer. nat. Anja Carlsohn bedanken. Sie haben maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen und mir gezeigt, was das Leben und Arbeiten an der Universität so erstrebenswert macht: Die Kollegialität.

Ohne die verlässliche und liebevolle Unterstützung meiner Eltern wäre alles dies nicht möglich gewesen. Ihnen gebührt mein letzter Dank.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Michael Cassel
Geburtsdatum	09.09.1979
Geburtsort	Landstuhl
Anschrift	Spornstraße 6 14467 Potsdam E-Mail: MichaelCassel@web.de
Nationalität	Deutsch
Konfession	Evangelisch
Familienstand	Ledig
Eltern	Dr. rer. nat. Herbert Cassel, Studiendirektor Margit Cassel, Konrektorin Sonderschule Landstuhl
Geschwister	Jochen Cassel, Diplom-Kaufmann

Ausbildung

Schulbildung	1986-1990	Grundschule Rammelsbach
	1990-1993	Staatliches Gymnasium, Kusel
	1993-1999	Staatliches Heinrich-Heine Gymnasium Kaiserslautern, Sportzweig
Hochschulausbildung	07/1999	Abschluss: Abitur
	2000-2007	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
	09/2002	Physikum
	09/2003	Erasmus-Stipendium (7. FS) an der Universität Perugia (Italien)
	06/2007	2.Staatsexamen
	06/2007	Approbation als Arzt
	09/2007	Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter der Hochschulambulanz der Universität Potsdam
Arbeitende Tätigkeit		

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Michael Cassel