

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe
und Reproduktionsmedizin

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Universitätsprofessor Prof. Dr. med. E.-F.
Solomayer

**Semi-quantitative zervikale Elastographie
in der Schwangerschaft und Assoziation
mit maternalen Faktoren**

Dissertation zur Erlangung des medizinischen
Doktorgrades

der medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

2015

Vorgelegt von

Amr Hamza

geboren am 06.03.1979 in Bremen Deutschland

Inhalt

ZUSAMMENFASSUNG.....	3
SUMMARY	5
I. EINLEITUNG	7
1. ZERVIX.....	7
1.1. <i>Anatomie der Zervix</i>	7
1.2. <i>Veränderungen der Zervix in der Schwangerschaft</i>	10
1.3. <i>Konsistenz der Zervix in der klinischen Routine</i>	14
1.4. <i>Sonographische Darstellung der Zervix</i>	17
2. DIE ELASTOGRAPHIE	20
2.1. <i>Prinzip der Elastographie</i>	20
2.2. <i>Anwendungsbereiche in der Medizin</i>	22
2.3. <i>Anwendung in der Gynäkologie:</i>	24
2.4. <i>Anwendung in der Geburtshilfe:</i>	26
II. MATERIAL UND METHODIK.....	28
1. MATERIAL	28
1.1. <i>Rahmen und Studiendesign</i>	28
1.2. <i>Studienpopulation</i>	29
1.3. <i>Intervention</i>	30
2. STATISTISCHE ANALYSE.....	37
3. ERGEBNISSE	39
4. DISKUSSION.....	50
5. SCHLUßFOLGERUNG	57
III. ANHANG.....	58
1. <i>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</i>	58
2. <i>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</i>	61
3. <i>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:</i>	62
IV. LITERATURVERZEICHNIS.....	63
V. DANKSAGUNG	78

Zusammenfassung

Fragestellung:

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Wertigkeit der Ultraschall-Elastographie im Bereich der Geburtshilfe, insbesondere zur Messung der zervikalen Elastizität, zu evaluieren.

Material und Methoden:

Diese Studie wurde an 131 Einlingsschwangerschaften zwischen der 17. und 41. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Bei allen Probandinnen wurde eine transvaginale Sonoelastographie durchgeführt. In 7 verschiedenen Meßfenstern („region of interest“ = ROI) im Sagittalschnitt und in je 3 Regionen im Querschnitt des Os Externum und des Os Internum wurde jeweils die Elastizität der Zervix bestimmt. Alle Probandinnen wurden vom selben Untersucher jeweils zweimal zur Bestimmung der Intraobserver-Varianz untersucht, wobei in 50 Fällen die Untersuchung zusätzlich von einem 2. Untersucher durchgeführt wurde, um die Interobservervarianz zu überprüfen.

Die Resultate dieser Messungen wurden auf ihre Assoziation mit herkömmlichen Methoden verglichen, d.h. dem Bishop Score, der sonographischen Zervixlänge und anderen maternalen Faktoren.

Ergebnisse:

Die Strain-Werte unterschieden sich signifikant in unterschiedlichen Arealen der Zervix ($p < 0,001$). Die anteriore Muttermundslippe und

der Zervikalkanal zeigten mit zunehmendem Gestationsalter und Bishop Score signifikant höhere Strain-Werte, d.h. waren signifikant weicher als die anderen Zervixanteile. Die posteriore Muttermundslippe zeigte mit zunehmendem maternalen Alter, Gewicht und Parität signifikant niedrigere Strain-Werte, d.h. war härter. Die Intra- und Interobserver-Übereinstimmung war gut.

Schlussfolgerung:

In der vorliegenden Arbeit hat sich gezeigt, daß die semiquantitative Elastographie als eine neue Methode zur Beurteilung der Zervixsteifigkeit in der Schwangerschaft geeignet ist. Sie könnte als ergänzendes Instrument zur Palpation dienen, um weitere Informationen zu physiologischen Veränderungen der Zervixsteifigkeit zu erlangen.

Summary

Aim

The aim of this work was the evaluation of the application of ultrasound elastography in the field of obstetrics, with special focus on the measurement of cervical tissue elasticity.

Material and methods

This study was conducted on 131 singleton pregnancies between the 17th and 41st week of pregnancy. In these cases, transvaginal ultrasound based elastography was performed. The strain values were measured in 7 different regions in the sagittal section of the cervical canal, 3 regions in the cross section of the external os and internal os. All patients were examined by the same examiner twice, while 50 cases in the study were additionally examined by another sonographer to verify the inter- / intraobserver variance. The results of this measurement were compared to conventional methods, e.g. Bishop score and the association with cervical length and other maternal factors.

Results:

The strain values showed a significant difference in different sites of the cervix ($p < 0.001$). The anterior lip of the cervix and the cervical canal showed significantly higher strain rates, i.e. were softer than the other parts of the cervix, with increasing gestational age and Bishop

score. The posterior lip of the cervical canal showed significantly lower strain rates, i.e. were harder, with increasing maternal age, weight and parity. The intra- and interobserver variance was good.

Conclusion

This study shows that the semi-quantitative elastography is a new method for assessing the cervical tissue elasticity in pregnancy. It could be an additional tool to palpation. It may also be an additional tool to detect physiological changes in cervical consistency throughout the whole pregnancy, which also may allow the early detection of increased risk of preterm labour.

I. Einleitung

1. Zervix

1.1. Anatomie der Zervix

Die Zervix ist der untere Anteil des Uterus und verbindet das Cavum uteri mit der Vagina. Sie beginnt beim Os Internum, angrenzend an das Cavum uteri, und endet beim Os Externum, wo die Zervix in die Vagina mündet. Die Verbindung zwischen dem Os Externum und Internum bezeichnet man als Zervikalkanal (1-2).

Die Zervix besteht aus fibroelastischem Bindegewebe und relativ wenig glatter Muskulatur. Die zervikale Elastizität beruht auf dem Elastingehalt des zervikalen Stromas (3). Der Zervikalkanal wird von muzinösem Zylinderepithel ausgekleidet. Die Mukosa beinhaltet tubuläre Drüsen, welche sich schräg nach kranial und lateral vom Zervikalkanal Richtung Serosa verbreiten (4). Die Drüsen sezernieren klaren, dickflüssigen und alkalinen Schleim. In der ersten Hälfte des menstruellen Zyklus wird dieser Schleim dünnflüssig, um den Durchgang der Spermien zu ermöglichen. Im Falle einer Obstruktion der vaginalen Öffnung einer Drüse kann es zu einer Flüssigkeitsansammlung in dieser Drüse kommen, welches Ovulum Nabothi genannt wird (5-7).

Die Mukosa der Zervix zerfällt nicht während der Menstruation, weil deren Endometrium nicht in funktionale und basale Schichten unterteilt ist. Es gibt auch keine Spiralarterien in der Zervix, welche, wegen ihrer Umformung am Ende des menstruellen Zyklus, eine

Nekrose verursachen würden (1).

Den vaginalen Anteil der Zervix bezeichnet man als Ektozervix, er wird von nicht-keratinisiertem, stratifiziertem Plattenepithel ausgekleidet. Das Endometrium, welches den Zervikalkanal auskleidet, bezeichnet man als Endozervix. Der Übergang vom Plattenepithel zum Zylinderepithel ist eine zirkuläre Verbindung zwischen Endo- und Ektozervix. In diesem Teil ist das sekretorische Zylinderepithel des endozervikalen Kanals in direkter Verbindung mit dem stratifizierten Plattenepithel, das die Ektozervix bedeckt. In der präpubertären Phase befindet sich dieser Übergang am Os Externum (1-2, 8).

Der zunehmende Östrogenspiegel während der Pubertät verursacht eine Öffnung des Zervikalkanals. In diesem Bereich, welcher von Zylinderepithel ausgekleidet ist, bildet sich ein rot-raues Areal, welches auch Ektropion oder Ektopie genannt wird. Es handelt sich hierbei um eine physiologische zervikale Erosion. Dieses Epithel wird, nach dessen Exposition zum sauren Milieu und squamöser Metaplasie, in ein stratifiziertes Plattenepithel umgewandelt. Daher wird dieses Areal auch Transformationszone genannt (9).

Andere Zustände, bei denen auch ein erhöhter Östrogenspiegel besteht, z.B. in der Schwangerschaft, oder bei der Anwendung von oralen Kontrazeptiva, können auch zu einem Ektropion führen. Die typische Lokalisation einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) befindet sich in diesem Areal. Bei postmenopausalen Frauen migriert dieser Übergang in den Zervikalkanal (10).

Die Beurteilung der Zervix, u.a. die Konsistenz, spielt für die Geburtshilfe eine zentrale Rolle, hauptsächlich wegen deren Veränderungen im Verlauf der Schwangerschaft und der Geburt.

1.2. Veränderungen der Zervix in der Schwangerschaft

Die Veränderungen der Konsistenz des unteren Uterinsegmentes und der Zervix zwischen der 4. bis 6. Schwangerschaftswoche wurde in der Literatur erstmals 1895 erwähnt und war ein diagnostisches Merkmal (11).

Beginnend mit der Frühschwangerschaft finden Veränderungen in der Zervix statt. Die ersten Veränderungen zeigen sich als zyanotische Verfärbung und Aufweichung (12). Diese Veränderungen beruhen sowohl auf vermehrter Perfusion und Ödemen der gesamten Zervix, als auch auf der Hyperplasie und Hypertrophie der zervikalen Drüsen (12). Die Konsistenzänderung des kollagenreichen Bindegewebes ist erforderlich, damit die Zervix diverse Aufgaben übernehmen kann. Diese sind z.B. die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft bis zur Reife, die Dilatation zur Vereinfachung der Geburt und die postpartale Reparatur, damit eine erneute Schwangerschaft möglich ist (13). Hierbei kommt es zu einer Vielzahl dynamischer Veränderungen (14-15).

Die endozervikalen muzinösen Drüsen produzieren reichlich klebrigen Schleim, welcher den Zervikalkanal kurz nach der Konzeption verstopft und eine große Anzahl von Immunoglobulinen und Zytokinen enthält (16). Dieser Schleimpropf wird präpartal ausgestoßen, was ein blutiges sogenanntes „Zeichnen“ verursacht (17).

Der Gesamtverlauf der schwangerschaftsbedingten Veränderungen im Myometrium und in der Zervix kann in 4 Phasen unterteilt werden

(18):

In der **Phase 0** befindet sich der Uterus in einer Ruhephase. Diese Phase dauert am längsten in der Schwangerschaft. Diese Ruhephase wird durch besondere Uterusrelaxantien, z.B. Progesteron ausgelöst.

Gegen Ende der Schwangerschaft kommt es zu **Phase 1**, der myometralen Aktivierung. Im Gegensatz zu Phase 0 gewinnen jetzt Uterotropine, z.B. Östrogen, die Oberhand. Dies erfolgt durch die Aktivierung von spezifischen Ionenkanälen, z.B. von Kalzium, durch die Vermehrung von Zellverbindungen, z.B. von Connexin-43, und die Exprimierung von Rezeptoren im Myometrium, z.B. Oxytozinrezeptoren. Dieser Schritt ist eine Vorbereitung für die Bereitschaft des Uterus, eine synchronisierte Kontraktion ausüben zu können. In der Klinik wird dieser Schritt auch „Priming“ genannt.

In **Phase 2** kann eine Uteruskontraktion durch Uterotonika, z.B. Östrogen, erfolgen.

Postnatal kommt es zu einer Involutio uteri. Hierbei soll der Uterus wieder seine Dimension von vor der Schwangerschaft erlangen. Dies erfolgt mit Hilfe von Östrogen und wird **Phase 3** genannt.

Die zervikale Aktivierung führt hauptsächlich zu Veränderungen im Bindegewebe. Dies wird auch Remodelierungsphase genannt. Diese Veränderungen gehen mit dem Eindringen von inflammatorischen Zellen einher. Daher wurden diese Veränderungen mit einer Inflammation verglichen (18).

Während der Reifung finden in der Zervix zwei komplementäre Veränderungen statt. Die erste Veränderung betrifft die Struktur und Anordnung der Kollagenfaserbündel, welche die Konsistenz der Zervix steuern. Gegen Ende der Schwangerschaft nimmt der Zerfall dieser Faserbündel zu, während eine Neuordnung der Kollagenfaserbündel einsetzt. Dieser Vorgang verringert die Anzahl und Größe der Kollagenfaserbündel in der Zervix (19-20). Gleichzeitig steigt die relative Anzahl unterschiedlicher Glykosaminoglykane, insbesondere von Hyaluronsäure, in der Zervix stark an, was intrazervikal eine Zunahme des Wassergehalts zur Folge hat. Außerdem kommt es zur Reduktion von Dermatansulfat, das für die Kollagenbündelkreuzung nötig ist (21).

Eine weitere zervikale Veränderung, die mit der Aufweichung der Zervix assoziiert ist, betrifft die vermehrte Produktion von Zytokinen, was eine Leukozyteninfiltration in der Zervix verursacht. Dies führt auch zum Abbau von Kollagen. Daraus resultiert eine zervikale Ausdünnung, Aufweichung und Entspannung, was eine Muttermundserweiterung ermöglicht (22-24).

Das Kollagen ist hauptsächlicher Bestandteil der Zervix und weitgehend zuständig für dessen Struktur. Kollagen besitzt eine komplexe Biosynthese. Jedes Kollagenmolekül besteht aus drei Alpha-Ketten, die sich umeinander wickeln, um ein Prokollagen zu bilden. Innerhalb einer Zelle wird Prokollagen in Kollagen umgewandelt. Dabei werden die Fibrillen entweder sezerniert, oder werden Bestandteil der Membran. Mehrere Kollagen trippelhelikale Moleküle sind mittels Lysyl-Oxidase über Kreuz miteinander

verbunden, so dass sie lange Fibrillen bilden. Kollagenfibrillen wirken auf kleine Proteoglykane, z.B. Decorin oder Biglykane, und matrizelluläre Proteine, z.B. Thrombospondin 2 ein. Von diesen Wechselwirkungen hängen die Fibrillengröße, -komprimierung und auch -organisation ab (25).

Während der Zervixreifung werden aufgrund einer Vergrößerung der interfibrillären Abstände die Kollagenfibrillen abgebaut. Matrix Metalloproteasen (MMP) sind Proteasen, die extrazelluläre Matrixproteine, darunter Kollagene, degradieren können (26). Einige Studien untermauern die Rolle von MMPs bei der zervikalen Reifung, während andere Arbeiten darauf hindeuten, dass biochemische Veränderungen nicht nur bei der Aktivierung und beim Verlust von Kollagen eine Rolle spielen (27-28).

Die Kollagenlöslichkeit nimmt bei Mäusen während der Frühphase der zervikalen Aufweichung zu. Dieser Prozess dauert die gesamte Schwangerschaft über an (28). Die größere Löslichkeit kann von verminderter Expression von kreuzverbindenden Enzymen, wie die Lysyl-Oxidase, während der Schwangerschaft resultieren (29-30). Obwohl die Kollagenlöslichkeit während der zervikalen Aufweichung in der frühen Schwangerschaft nicht genau nachgewiesen wurde, wurde sie während der Zervixreifung beobachtet (26, 31).

1.3. Konsistenz der Zervix in der klinischen Routine

In der klinischen Praxis ist die Untersuchung der Konsistenz von Organen maßgebend für den Nachweis vieler pathologischer und physiologischer Veränderungen. So liefern Konsistenzveränderungen Hinweise auf pathologische Ereignisse, woraufhin man weitere diagnostische Maßnahmen einleiten sollte.

Die Konsistenz der Zervix in der Schwangerschaft stellt ein zentrales Thema in der Geburtshilfe dar.

Der erste Gynäkologe, der die Zervikalkonsistenz beschrieben und in Verbindung mit der Schwangerschaft gebracht hat, war William Gondel (1829 - 1894) aus den Vereinigten Staaten. Solche Veränderungen wurden nach ihm Gondel-Zeichen genannt. Darunter versteht man die Zervix- und Vaginaerweicherung zu Beginn der Schwangerschaft. Dieses Merkmal galt damals neben der Amenorrhoe als eines der wichtigsten Anzeichen für eine Schwangerschaft (32).

Außerdem betrachtete man die Zervixkonsistenz als eines der Hauptmerkmale für Muttermundsbefunde, anhand derer die Möglichkeit einer Geburtseinleitung festgelegt wurde. Die Untersuchungen stammen aus dem Jahre 1964 (33).

Der Bishop Score, genannt nach dessen Erfinder, ist eine tabellarische Darstellung unterschiedlicher Kriterien. Anhand dieses Scores kann die Bereitschaft zur Geburt, auch Muttermundsreife genannt, beurteilt werden (33). Darunter fallen Zervixlänge,

Dilatation, Konsistenz und Position der Zervix. Jedes Kriterium wird mit 0 - 3 Punkten bewertet, wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist. Bei einem hohen Bishop Score ist die Wahrscheinlichkeit einer spontanen vaginalen Geburt oder einer vaginalen Geburt nach Einleitung gleich hoch (34).

	0	1	2	3
Portiolänge	> 2 cm	1 cm	Verstrichen	-
Portiokonsistenz	Derb	Mittel	Weich	-
Portio	Sakral	Mediosakral	Zentriert	-
Muttermundsweite	Geschlossen	1 cm	2 cm	> 3 cm
Höhenstand des vorangehenden Teiles	2 cm oberhalb der ISP*	0 – 1 cm oberhalb der ISP*	Unter ISP*	-

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung des Bishop Scores (29). * ISP: Interspinalenebene

Im Gegensatz dazu ist bei einem niedrigen Bishop Score auch die Wahrscheinlichkeit des Scheiterns einer Geburtseinleitung erhöht. Man kann generell sagen, dass bei einem Score von > 8 die Wahrscheinlichkeit des Scheiterns einer Geburtseinleitung niedrig ist, während bei einem Score von ≤ 6 von einem ungünstigen Muttermundbefund gesprochen werden kann (35).

Ursprünglich wurde der Bishop Score bei Mehrgebärenden vor Einleitung beschrieben. Die Aussagekraft dieses Scores wurde bei

Erstgebärenden untersucht und ist mit der Vorhersagekraft bei Mehrgebärenden vergleichbar (34, 36).

In einer Studie von Johnson et al. wurde bei 7282 Geburten von Erstgebärenden die Kaiserschnitttrate zwischen Geburten mit und ohne Einleitung verglichen (37). Eine wichtige Variable zur Vorhersage der vaginalen Geburt war der Bishop Score vor der Einleitung. Die Kaiserschnitttrate bei einem Bishop Score von unter 5 lag bei 31% gegenüber 18,1% bei einem Bishop Score von mehr als oder gleich 5 ($P < 0,001$).

Eine Untersuchung des Bishop Scores anhand einer Kohorte von 5610 Erstgebärenden ergab, dass nur 3 von 5 seiner Parameter ausschlaggebend für die Vorhersage einer erfolgreichen Geburt waren. Diese waren die Muttermundsweite, die Höhe des vorangehenden Teils und die Portiolänge (38).

Die Untersuchung der Konsistenz des Muttermundes ist subjektiv und hängt von der Erfahrung des Untersuchenden ab (39-40).

1.4. Sonographische Darstellung der Zervix

Mit Hilfe von transvaginalen oder transabdominalen Ultraschallsonden kann die Zervix dargestellt werden. Abhängig von der Ausrichtung des Schallkopfes kommen dabei unterschiedliche Methoden zur Anwendung.

In einer prospektiven Studie konnte dargestellt werden, dass die vaginale Ultraschallmethode in 94% der Fälle von den Patientinnen gut toleriert wurde. Bei den restlichen 6% wurde die Untersuchung als moderat bis sehr unangenehm bewertet. In 95% der Fälle war die Untersuchung gut reproduzierbar (41).

Zur Messung der Zervixlänge erwies sich die vaginale Sonographie als vorteilhaft gegenüber der transabdominalen Methode. Es konnte gezeigt werden, dass bei der Durchführung der Abdominalsonographie in 57 – 58 % der Fälle eine verkürzte Zervix übersehen wurde (42-44).

Eine Trichterbildung und echogenes Material im Bereich des Trichters, auch „sludge“ genannt, sind Hauptmerkmale eines erhöhten Frühgeburtsrisikos. Diese Merkmale konnten mit der transabdominalen Methode nicht festgestellt werden (45-47).

Die transabdominale Methode ist weniger aussagekräftig als die transvaginale Methode (42-44). Um ein gutes Bild erhalten zu können, muss die Harnblase gefüllt sein. Dies verursacht eine Verlängerung der Zervix und die Maskierung einer Trichterbildung am Os Internum. Außerdem decken die fetalen Anteile die Zervix ab,

insbesondere nach der 20. SSW. Die größere Schallkopf-Zervixdistanz bei der transabdominalen Sonographie vermindert zudem die Bildqualität, ebenso wie Adipositas und manueller Druck (44).

Die transperineale Sonographie ist schwieriger, weniger gut reproduzierbar und weniger genau als die transvaginale Sonographie (48-49).

Viele Einrichtungen haben standardisierte Methoden zur Messung der Zervix, um die Interobserver-Variabilität zu vermindern. Berghella et al. beschreiben eine gängige Vorgehensweise (50): Die Untersuchung erfolgt bei leerer Harnblase unter Anwendung eines desinfizierten, mit Kondom bedeckten Schallkopfes. Der Schallkopf sollte im anterioren Scheidengewölbe plziert werden und somit dann ein Sagittalblick der Zervix erstellt werden. Exzessive Druckausübung sollte vermieden werden, um eine Verlängerung der Zervix zu vermeiden. Das Bild sollte so weit vergrößert werden, bis die Zervix zwei Drittel des Bildraums füllt. Dabei wird die Zervixlänge vom Os Internum bis Externum entlang der endozervikalen Schleimhaut dreimal gemessen, wobei die kürzeste Messung dokumentiert wird.

Die Zervixlänge weist im gesamten Verlauf der Schwangerschaft eine lineare progressive Längenreduktion auf und ist zwischen Erst- und Multigravidae vergleichbar (51).

Der Zervixmessung kommt hohe klinische Bedeutung zu, z.B. in der Vorhersage einer Frühgeburt (43, 50). Durch serielle sonographische Untersuchungen kann eine Frühgeburt vor der 35. SSW

vorhergesehen werden (50, 52). Es kann durch die Quantifizierung der Trichterbildung, der Trichterlänge und durch Messung der restlichen Zervixlänge, auch funktionelle Zervix genannt, ein Trichterprozentgehalt berechnet und somit das Frühgeburtsrisiko mit einer Sensitivität von 80% festgestellt werden (53).

Die sonographische Zervixmessung wird bezüglich der Vorhersehbarkeit einer erfolgreichen Geburtseinleitung kontrovers diskutiert. Die Sensitivität der sonographischen Messung liegt jedoch signifikant höher als mittels Bishop-Score (54-56).

In Studien konnte bei einem Bishop-Score von über 4 und einer Zervixlänge von unter 30 mm eine vaginale Geburt und eine kürzere Geburtsdauer vorhergesehen werden (54, 57).

Beunto et al. konnten die Vorhersagekraft einer erfolgreichen Geburtseinleitung unter Anwendung des Bisop Scores und Zervixlängenmessung erstmalig zusammenfassen (58).

2. Die Elastographie

2.1. Prinzip der Elastographie

Die Elastographie ist eine neue Methode, mit deren Hilfe man die Konsistenz von Geweben untersuchen kann. Die wissenschaftliche Forschung in diesem Bereich begann in den 1990er Jahren (59). Sie wird zunehmend in verschiedenen medizinischen Bereichen eingesetzt. Eine Darstellung ihres jeweiligen Nutzens in den neuen Anwendungsfeldern erfolgt in den Abschnitten 2.2. – 2.4.. Im Folgenden werden das Prinzip und die Definition der Untersuchungsmethode vorgestellt.

Unter **Belastung** versteht man die Verformung eines Objektes nach Druckausübung im Vergleich zu dessen Ausgangsform vor der Druckausübung (59). Die Gewebebelastung kann sich in einer lagrangianischen oder natürlichen Belastung ausdrücken. Unter der lagrangianischen Belastung versteht man die Verformung (ϵ) eines Objekts mit einer Länge $L(t)$ im Vergleich zur ursprünglichen Länge $L(t_0)$. Unter der natürlichen Belastung versteht man die temporale Integration der unverzüglichen Gewebeverformung ($d\epsilon$) (60). Die natürliche Belastung errechnet sich aus sequentiellen Signalen von Beginn bis Ende des Kompressionszyklus' (59, 61). Wenn man die Zeit der Belastung, des „Strain“, mitberücksichtigt, dann redet man von der **Dehnungsgeschwindigkeit**, „Strain-Rate“(59, 61).

Die Gewebedeformierung oder Gewebeverschiebung besitzt eine niedrige Geschwindigkeit und kann mit der konventionellen Dopplersonographie nicht untersucht werden. Unter Anwendung

eines extern niedrig frequenten Dopplers können sehr langsame Geschwindigkeiten, und somit auch die Gewebeverschiebung, untersucht werden. Quantifiziert wird die Gewebeverschiebung durch eine Software für Gewebedoppler-Bild-Quantifikation (TDI-Q: Tissue Doppler Imaging-Quantification) (61-63). Das gewünschte Organ oder Untersuchungsfeld wird im zweidimensionalen B-Bild-Ultraschall dargestellt. Ein Computer-basiertes Verfahren analysiert die Gewebeverschiebung. Die unterschiedliche Steifheit im gewünschten Untersuchungsfeld, „region of interest (ROI)“ genannt, wird mit Hilfe einer Farbkodierung dargestellt. Derberes Gewebe wird in Blau, Gewebe mittlerer Festigkeit in Grün oder Gelb, und weicherer Gewebe in Rot kodiert (64).

Der ausgeübte Druck kann extern oder intern produziert werden. Externer Druck erfolgt durch manuelle Betätigung des Ultraschallkopfes, i.S. einer Kompression/Dekompression, interner Druck z.B. durch Pulsation der Arterien. Die Druckintensität und –frequenz ist mittels einer Kurve auf dem Monitor dargestellt. Die Anwendung von internen Pulsationen wird eher in der Echokardiographie angewendet (53, 59).

Bei der Untersuchung der Zervix kann durch manuellen Druck des Vaginalschallkopfes, der bei der Untersuchung ausgeübt wird, die Gewebesteifheit gemessen werden. Bei einer Standardisierung des Meßvorgangs ist die Methode plausibel und reproduzierbar (65-67).

2.2. Anwendungsbereiche in der Medizin

Die Elastographie wird bereits in unterschiedlichen Bereichen der Medizin angewendet. In der Literatur wird eine Verbesserung der Diagnostik bei Leber- (68-73), Schilddrüsen- (74-78), Lymphknoten- (79-86), und Prostataerkrankungen (87) beschrieben. Es gibt auch zahlreiche Daten im Bereich der Mammadiagnostik. Da die Mammadiagnostik in Deutschland dem gynäkologischen Bereich angehört, wird dies im folgenden Kapitel (2.3) gesondert erwähnt.

Im Folgenden wird zunächst die klinische Anwendung der Elastographie in den übrigen medizinischen Fachdisziplinen dargestellt.

Mehrere Arbeiten wurden bezüglich der Diagnostik von hepatischen Fibrosen bei chronischen Lebererkrankungen publiziert. Hierbei konnte durch die Anwendung der Elastographie eine Verbesserung der Leberzirrhosedagnostik (68-70) und Prognoseerstellung (71-73) belegt werden.

Die Anwendung in Kombination mit B-Bild und Farbdoppler verbessert die Sensitivität der Diagnostik von Prostatakarzinomen zusätzlich. Jedoch wird die Sonoelastographie aufgrund der unterschiedlichen manuellen Druckerzeugung, welches untersucherabhängig ist, kontrovers diskutiert (87).

Auch zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Schilddrüsenknoten kann die Elastographie bei der Diagnose weiterhelfen (74-78).

Die Sonoelastographie hat gemeinsam mit der B-Mode Sonographie das Erkennen maligner Lymphknoten verbessert (79-85) Jedoch sind laut einer Metaanalyse die Anzahl der Studien klein und es wurden in den Studien verschiedene Untersuchungsmodalitäten angewendet (86).

Im Falle eines Morbus Crohn ist eine Unterscheidung zwischen inflammatorischen oder fibrotischen Veränderungen des Darmes für die weitere Therapie entscheidend. Im Falle inflammatorischer Veränderungen würde eine medikamentöse Therapie ausreichen, während bei einer Fibrose eine chirurgische Behandlung indiziert ist (88-92). In unterschiedlichen Untersuchungen konnte eine Unterscheidung zwischen fibrotischen und entzündeten Darmanteilen mittels Sonoelastographie belegt werden (93-94)

2.3. Anwendung in der Gynäkologie:

Maligne Mammatumoren haben eine härtere Konsistenz als benigne Tumoren oder normales Mammagewebe. Dieses kann man sich bei der Sonoelastographie zunutze machen.

Die Kompressions- und Scherwellenelastographie kommen zur Anwendung, und werden im Folgenden erläutert.

Die Kompressionselastographie beruht auf den Tsukuba-Kriterien (95). Hierbei wird die Menge des steifen Gewebes inner- und außerhalb der Läsion untersucht. Es gibt dabei eine 5-Punkte-Skala je nach Steifheit im Vergleich zum Hintergrund: 1 für eine Läsion, die nicht steifer ist als das umgebende Gewebe, 2 und 3 für Gewebe mit zunehmender Steifheit, 4 für Gewebe die durchgehend steif sind und 5, wenn die Steifheit die Geweberänder durchbricht (96). Ein Cut-off von 3 – 4 kann neben sonographischen Merkmalen die Genauigkeit der BIRADS Einteilung verbessern (97-99). In einer Arbeit von Zhi et al. konnte unter Anwendung der Elastographie die Detektionsgenauigkeit von malignen Tumoren von 76,8% auf 86,3% gesteigert werden. Somit konnten unnötige Biopsien vermieden werden (100).

Durch Anwendung des Tsukuba-Systems werden 3,1% der malignen Läsionen übersehen (95). Daher ist die Nutzung der Elastographie nur komplementär und kann die B-Mode-Ultraschalluntersuchung nicht ersetzen. Da nicht alle Tumoren steif oder hart sind, kann man sich zur Diagnose nicht absolut auf die Elastographie verlassen.

Während ein Fibroadenom hart sein kann, kann ein maligner Tumor weich sein (101-102).

Die quantitative Scherwellenelastographie mit Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) kann zur Charakterisierung eines Mammatumors mit einer hohen Sensitivität und Spezifität verwendet werden (103). Diese Methode ermittelt die Konsistenz eines Gewebes nicht durch Kompression und hängt daher weniger vom Untersucher ab. Durch eine besondere Technik wird eine "Acoustic Radiation Force" durch einen fokussierten Ultraschall erzeugt mittels derer das Gewebe verdrängt wird. Je nach Konsistenz eines Gewebe kommt es zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Gewebeverdrängung. Je weicher ein Gewebe ist, desto mehr wird es verdrängt (104).

2.4. Anwendung in der Geburtshilfe:

Die digitale Untersuchung der Zervixkonsistenz ist eine subjektive Methode. In der letzten Dekade wurden Versuche unternommen, um objektivere und somit auch verlässlichere Untersuchungsmethoden zu beschreiben.

Hierbei erstellte eine Arbeitsgruppe an einem Kollektiv von 46 Patientinnen eine quantitative sonographische Gewebetypisierung der Zervix uteri, die sogenannte sonographische Gewebedichtemessung oder Texturanalyse. Mit dieser Methode wurden 30 asymptomatische Schwangere und 16 Schwangere mit vorzeitigen Wehen verglichen. Dabei zeigte sich, im Vergleich zum Normalkollektiv, bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit eine statistisch signifikante Verminderung der mittleren Densitometrie-Werte unabhängig von der zervikalen Residuallänge (105). Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte weitere 68 Schwangere unter Anwendung derselben Methode und gelangte zu dem Ergebnis, dass so das Frühgeburtsrisiko mit einer Sensitivität von 82,1%, einem negativen prädiktiven Wert von 85,3% und einer Spezifität von 72,5% vorausgesagt werden kann. Sie schlussfolgerten, dass bei bekanntem Risiko weitere prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen eingesetzt werden könnten, um eine Frühgeburt zu verhindern (106). In der Folge erstellten sie mit Hilfe einer logistischen Regression und Z-Wert-Berechnung einen Score (Cleopatra II). Hierbei wurden das fetale Fibronektin und eine Frühgeburt in der Vorgeschichte berücksichtigt. Mittels dieses Scores

konnte mit einer exzellenten Trennschärfe eine Frühgeburt vorhergesagt werden (107).

Die Elastographie ist eine junge und vielversprechende Untersuchungsmethode im Bereich der Geburtshilfe. In unterschiedlichen Untersuchungen konnte eine Korrelation zwischen elastographischen Messungen (strain values) und die digitale Zervixuntersuchung festgestellt werden (65-67, 108).

In vielen Untersuchungen wurde der Einsatz vom Ultraschall bei Geburtseinleitung untersucht. Allerdings zeigten sich auch viele kontroverse Ergebnisse (109-112).

Der ausgeübte Druck des Schallkopfes ist ein zentrales Problem der Sonoelastographie der Zervix. Dieser Druck ist untersucherabhängig, welches die Reproduzierbarkeit der Untersuchung in Frage stellt. In aktuellen Untersuchungen wird versucht, die Anwendungsweise der Elastographie zu standardisieren. Unterschiedliche Untersuchungsmethoden werden in der Literatur diskutiert (66-67, 108, 111, 113).

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Wertigkeit der Ultraschall-Elastographie im Bereich der Geburtshilfe, insbesondere zur Messung der zervikalen Elastizität zu evaluieren.

II. Material und Methodik

1. Material

1.1. Rahmen und Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, die von Januar 2013 bis August 2014 an der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universität des Saarlandes durchgeführt wurde. Das Studiendesign entsprach den Vorgaben der Deklaration von Helsinki und wurde zuvor der Ethikkommission (Ärztchammer des Saarlandes, Reg. Nr. 152/13) vorgestellt und angenommen. Die Probandinnen wurden bei der Rekrutierung mündlich und schriftlich aufgeklärt und haben schriftlich Ihr Einverständnis dargelegt.

1.2. Studienpopulation

1.2.1. Einschlusskriterien

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Elastographie bei 131 Probandinnen. Eingeschlossen wurden alle Schwangeren zwischen der 17. und 41. Schwangerschaftswoche, die sich in der Spezialsprechstunde für Pränataldiagnostik der Universitätsklinik des Saarlandes vorgestellt und schriftlich eingewilligt hatten. Die Probandinnen mussten über 18 Jahre alt und einwilligungsfähig sein.

1.2.2. Ausschlusskriterien

Es wurden alle Probandinnen, die unter 18 Jahren und nicht einwilligungsfähig waren, ausgeschlossen. Desweiteren wurden Schwangere, die sich wegen Frühgeburtsanzeichen (Zervixlänge unter 25 mm unter der 37. Schwangerschaftswoche, vorzeitigem Blasensprung und vorzeitigem Wehen) vorgestellt hatten, ausgeschlossen. Schwangere mit Blasensprung wurden aufgrund einer höheren Infektionsgefahr für Mutter und Kind ausgeschlossen. Mütter, deren Feten Fehlbildungen oder chromosomale Anomalien hatten, wurden von der Studie ebenfalls ausgeschlossen.

1.3. Intervention

Vor jeder Untersuchung erfolgte eine komplette Anamneserhebung. Diese Daten wurden mittels einer Software (View-Point-System, GE Healthcare, Version 5.6.19.11) dokumentiert.

Folgende anamnestische Daten wurden erhoben und im Rahmen der Studie analysiert: Gravidität, Parität, maternales Alter, Gewicht und Gestationsalter. Die Daten wurden in eine statistische Software (SAS) übernommen und für die spätere Auswertung bereitgestellt.

Die Ultraschalluntersuchungen wurden mittels eines Hitachi Preirus 8 – 4 – MHz Ultraschallsystems (Hitachi Medical Systems, Wiesbaden, Germany) durchgeführt. Die Einstellungen des Ultraschallgeräts (Schallbereich, Vergrößerung, Maßstäbe) waren bei allen Untersuchungen gleich und standardisiert.

Es wurde zur Messung der Zervixlänge der transvaginale Ultraschall angewandt. Nach Entleerung der Blase und Einstellung der sagittalen Mittelebene der Zervix wurde deren Länge im B-Mode gemessen. Hierbei wurde entsprechend den Kriterien von Berghella et al. die Distanz zwischen Os Externum und Os Internum der Zervix bestimmt (50).

Nach der Messung im B-Mode erfolgte die Sonoelastographie. Hierbei wurde im Monitor auf einer Seite das B-Bild der Zervix dargestellt. Auf der anderen Seite des Monitors erfolgte die farbige sonoelastographische Darstellung der Zervix. In der Sagittalebene, in der auch die Zervixlänge im B-Mode gemessen wird, wurde die

gesamte Zervix Uteri erfasst. Danach folgten fünf bis sechs leichte Kompressionen mit dem Vaginalschallkopf. Jede Kompression dauerte ca. 1 Sekunde. Die Druckstärke wurde am Ultraschallgerät direkt in einer graphischen Präsentation angezeigt. Die Graphik gibt in der Y-Achse die Druckstärke wieder, in der X-Achse die Zeit der Ereignisse. Die Kurven verlaufen sinusoidal (siehe Abbildung 1).

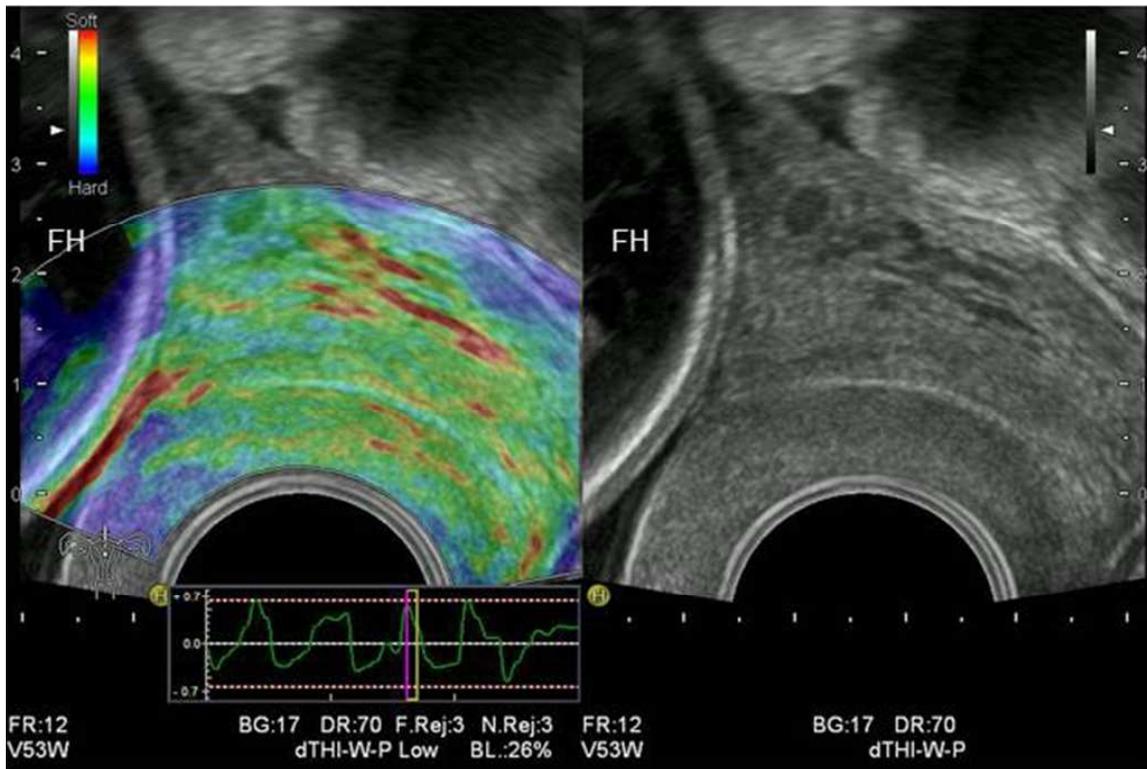


Abbildung 1: Die Abbildung zeigt die Zervix im Längsschnitt. Das B-Bild ist auf der rechten Bildschirmseite, das Elastografiebild auf der linken Seite dargestellt. Es zeigt die Farbüberlagerung in verschiedenen Anteilen der Zervix (blau: hart, grün: fest, gelb: mittelfest, rot: weich). Die grafische Kontrollkurve unterhalb repräsentiert den Oszillationsdruck, der mittels Schallkopf auf die Zervix ausgeübt wird. Es wurde jeweils das Maximum der am meisten symmetrischen Kurve für die semi-quantitative Evaluation der Strain-Werte herangezogen. FH= Fetaler Kopf.

Nach fünf bis sechs Kompressionen wurde die Ultraschalluntersuchung kurz unterbrochen. Mit Hilfe des Cine-Loops wurde das Zeitintervall ausgewählt, in dem die Druckstärke maximal, aber innerhalb der Richtlinien war. Die daraus entstandene Beugung des Zervixgewebes, die von der Konsistenz der Zervix abhängt und durch die Druckausübung des Schallkopfes erzeugt wird, entstehen die unterschiedlichen Farben. Die Konsistenz in verschiedenen Anteilen der Zervix wird mittels Farbüberlagerungen (blau für hart, grün/gelb für fest, rot für weich) qualitativ dargestellt (siehe Abbildung 1 und 2). Im Sagittalbild wurden insgesamt 7 „Regions of Interest“ (ROI's) ausgewählt, in denen der Belastungswert (Strain Value) gemessen wurde. Die Größe der ROI's wurde einheitlich auf ca. 5 mm standardisiert.

Es wurden folgende Areale im Längsschnitt (L) standardmäßig untersucht (Abkürzungen der Areale in Klammern; siehe Abbildung 2):

1. Anterior (A) am Os Externum (E): (EAL).
2. Posterior (P) am Os Externum (E): (EPL).
3. Anterior (A) am Os Internum (I): (IAL).
4. Posterior (P) am Os Internum (I): (IPL).
5. Anterior (A) an einem Punkt zwischen (M) Os Internum und Externum: (MAL).
6. Posterior (P) mittig (M) zwischen Os Internum und Externum: (MPL).
7. Am Endometrium des Zervixkanals (C) zwischen den Punkten 5 und 6 (C): (CCL).

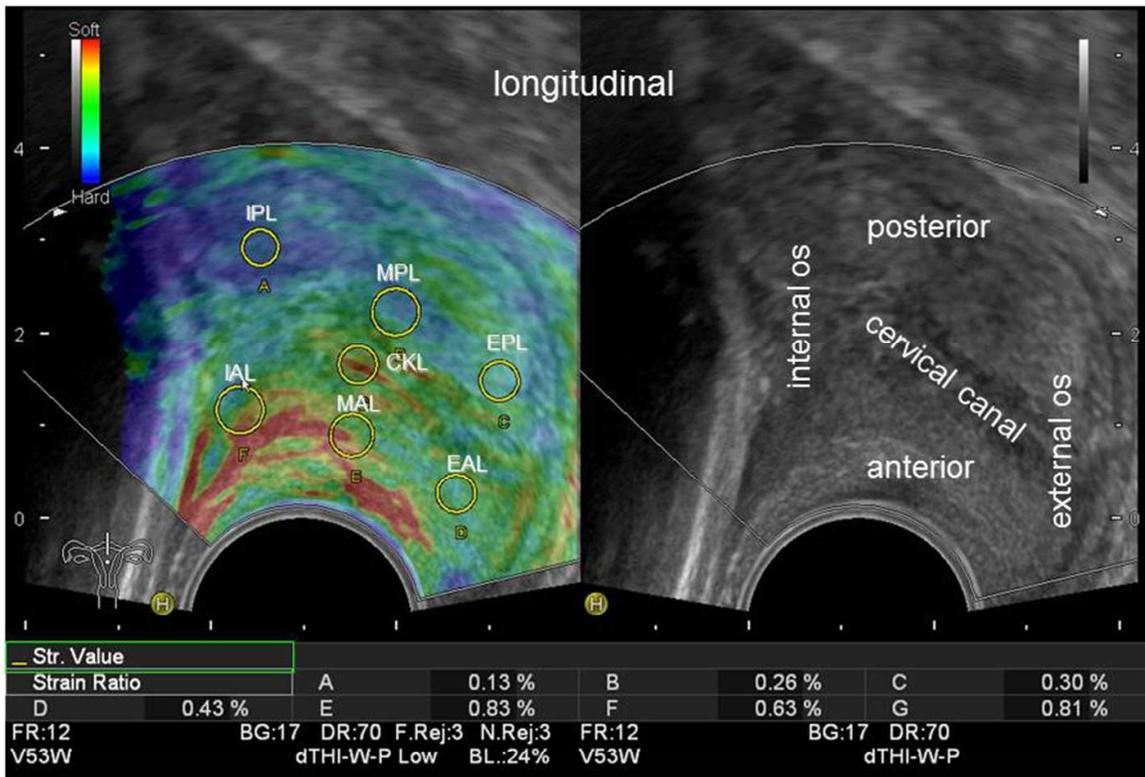


Abbildung 2: Das Zervixelastografiebild zeigt die Positionen der 7 verschiedenen Messfenster (regions of interest = ROI) im Längsschnitt: Os externum anterior (EAL)/posterior (EPL), mittlerer Anteil anterior (MAL)/posterior (MPL), Os internum anterior (IAL)/posterior (IPL) und Zervikalkanal (CKL).

Diese Daten wurden im Ultraschallspeicher dokumentiert und ausgedruckt. Die Werte wurden ins statistische Programm (SAS, siehe unten) übernommen und zur späteren Auswertung bereitgestellt.

Danach wurde im B-Bild die transversale Ebene des Os Externum der Zervix Uteri dargestellt. Im Anschluß erfolgte parallel hierzu die elastographische Darstellung (Siehe Abbildung 3). Im Transversalschnitt wurden insgesamt 3 ROI's markiert, in denen der Belastungswert gemessen wurde. Es wurden folgende Areale standardmäßig untersucht (Abkürzungen der Areale in Klammern):

1. Os Externum Anterior: (EAC).
2. Os Externum Zervikalkanal: (ECC).
3. Os Externum Posterior: (EPC)

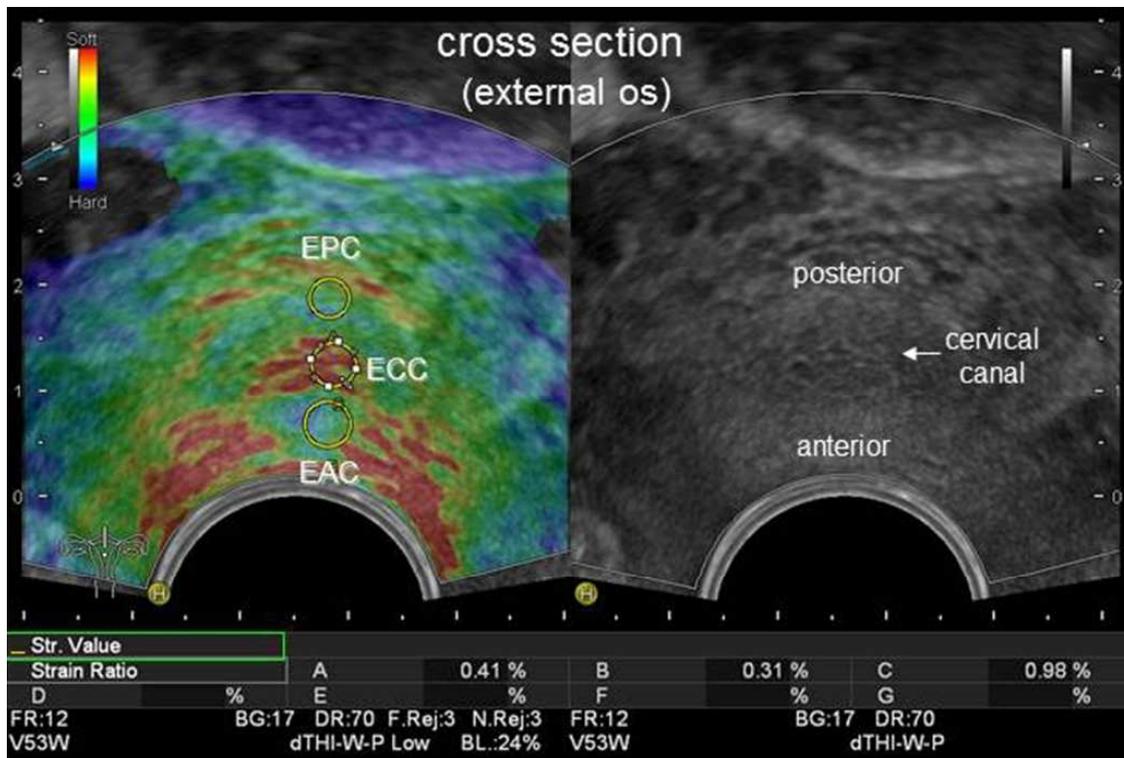


Abbildung 3: Das Zervixelastografiebild zeigt die Positionen der 3 Messfenster (regions of interest = ROI) im Querschnitt auf Höhe des Os externum: Os externum anterior (EAC)/posterior (EPC), Zervikalkanal (ECC).

Schließlich wurde bei im B-Bild die transversale Ebene des Os Internum der Zervix Uteri mit derselben o.g. Untersuchungsmethode untersucht. Im Transversalbild wurden ebenfalls insgesamt 3 ROI's markiert, in denen der Belastungswert gemessen wurde. Es wurden folgende Areale standardmäßig untersucht (Abkürzungen der Areale in Klammern):

1. Os Internum Anterior (IAC).
2. Os Internum Zervikalkanal (ICC).
3. Os Internum Posterior (IPC).

Sämtliche Daten wurden im Ultraschallspeicher abgelegt und ausgedruckt, ins statistische Programm (SAS, siehe unten)

übernommen und zur späteren statistischen Auswertung bereitgestellt.

Zur Qualitätssicherung erfolgte die Datenerfassung durch zwei geschulte Untersucher. Zum Nachweis der Reproduzierbarkeit und zur Erstellung der Intraobserver Varianz erfolgte die sonoelastographische Untersuchung durch denselben Untersucher jeweils zweimal. Der andere Untersucher führte im Anschluß an einem kleineren Kollektiv eine weitere Untersuchung zur Erfassung der Interobserver Varianz durch.

Im Anschluß an die sonographische semiquantitativen Untersuchung erfolgte eine vaginale Tastuntersuchung. Hierbei wurden die Parameter des Bishop-Scores erfasst und dokumentiert (Länge der Portio, Position der Portio, Öffnungsstatus des Muttermundes, Konsistenz der Portio und Höhe des fetalen Kopfes).

2. Statistische Analyse

Nur vollständige Daten wurden in die Studie einbezogen. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert unterhalb 0,05. Mittels deskriptiver Statistik wurden kontinuierliche Variablen analysiert. Hierbei wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimum, erste Quartile, Medianwert, dritte Quartile und Maximum errechnet.

Kategorische Variablen wurden mittels absoluter und relativer Frequenzberechnungen analysiert.

An ein und derselben Patientin wurden mehrere elastographische Messungen durchgeführt. Aus diesem Grund wurde die Patientin als Einheit für die statistische Analyse der verschiedenen Untersuchungsareale, ROI's, betrachtet.

Mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells wurde der Einfluss der unterschiedlichen Kovariaten der elastographischen Messungen untersucht. Unter Anwendung eines t-Testes für verbundene Stichproben wurden die Messungen der anterioren Zervixlippe mit denen der posterioren Lippe verglichen.

Zur Analyse der Intra- und Interobserver Varianz wurde als statistische Analyseneinheit für die entsprechende Messung der Cronbach- α -Koeffizient angewandt (114).

In Abbildung 5 kennzeichnen die oberen und unteren Antennen der Boxplot die erste und dritte Quartilen. Die Linie innerhalb des

Kastens repräsentiert den Medianwert. Die Raute kennzeichnet den arithmetischen Mittelwert der Daten (115).

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe von SAS (SAS Inc., Cary, NC, USA; www.sas.com, Version 9.2) durchgeführt.

3. Ergebnisse

Bei insgesamt 131 konsekutiven Probandinnen wurde in der Sagittalebene die Zervixlängen gemessen und eine Elastographie durchgeführt.

Das durchschnittliche maternale Alter lag bei 30,1 Jahre mit einer Bandbreite von 20 – 46 Jahren. Das durchschnittliche maternale Gewicht lag bei 76,8 kg mit einer Bandbreite von 35 – 135 kg. Das durchschnittliche Gestationsalter lag bei 27+6 Schwangerschaftswochen mit einer Bandbreite von der 17. bis zur 41. Woche. Die durchschnittliche Zervixlänge lag bei 44,7 mm mit einer Bandbreite von 21,2 – 75,9 mm (Siehe Tabelle 2). Bei 3 Probandinnen war die Zervixlänge unterhalb 25 mm. Allerdings handelte es sich um Fälle oberhalb der 37. Schwangerschaftswoche.

Maternale Faktoren und Zervixlänge	Durchschnittliche Werte und Standardabweichungen	Bandbreite
Maternales Alter (Jahre)	30,1 ± 5,3	20 – 46
Maternales Gewicht (kg)	76,8 ± 19,2	35 – 135
Gestationsalter (Wochen, Tage)	27,6 ± 6,1	17 – 41
Zervixlänge (mm)	44,7 ± 9,4	21,2 – 75,9

Tabelle 2: Beschreibung des Kollektives.

38,17% aller Probandinnen waren Erstgebärende, 36,69% Zweitgebärende, 12,98% Drittgebärende, 5,34% Viertgebärende und 2,29% Fünftgebärende. 5,34% aller Probandinnen hatten in ihrer Vorgeschichte Frühgeburten.

Die Verteilung der unterschiedlichen Bishop-Scores geht aus Abbildung 4 hervor. Die meisten Probandinnen hatten einen Bishop Score von „0“ (46.92 %), 20 % von „1“, 20.77 % von „2“, 6.15 % von „3“ und 3.08 % von „4“ oder von „5“.

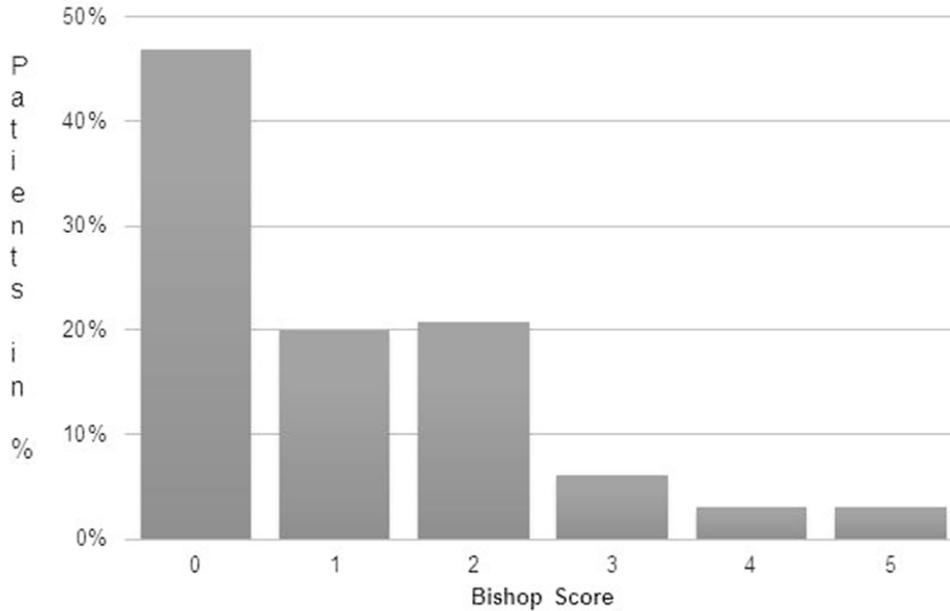


Abbildung 4: Verteilung der Bishop Scores im Kollektiv. Die meisten Probandinnen hatten einen Bishop Score von „0“ (46.92 %), 20 % von „1“, 20.77 % von „2“, 6.15 % von „3“ und 3.08 % von „4“ oder von „5“.

Die Belastungswerte (strain values) unterschieden sich in den unterschiedlichen Arealen der Zervix signifikant voneinander ($p < 0,001$). Die anterioren Anteile der Zervix und der Zervikalkanal zeigten signifikant höhere Strain-Werte, d.h. waren signifikant weicher als die anderen Zervixanteile (Siehe Abbildungen 5 a und b).

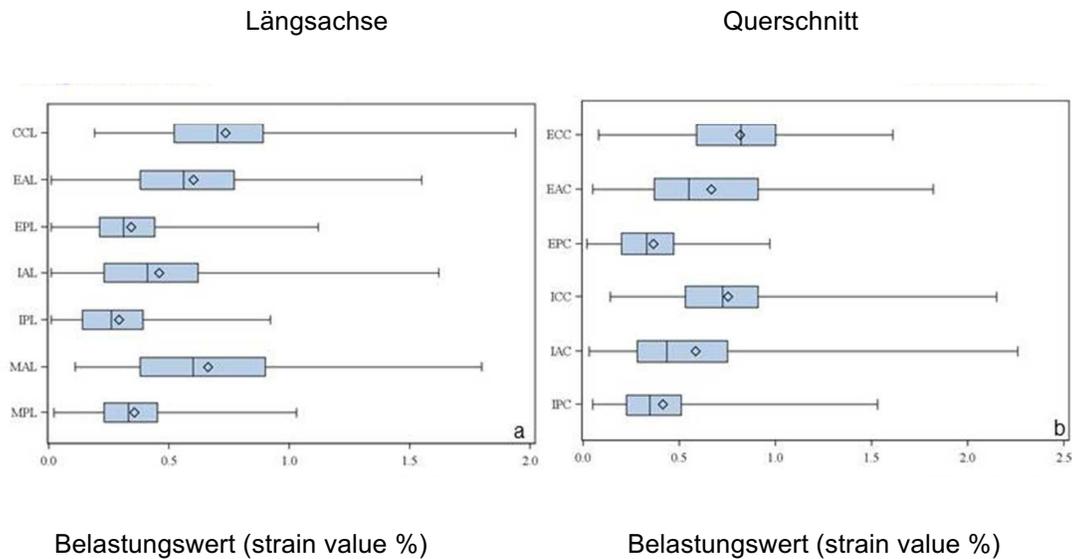
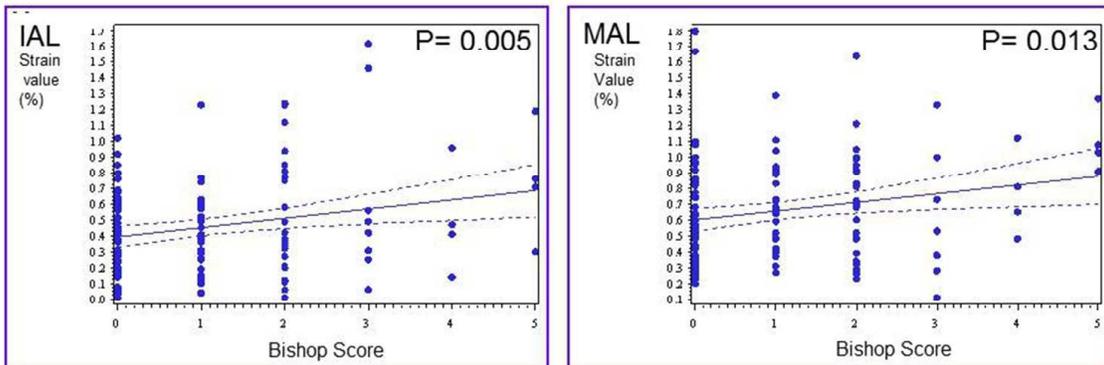


Abbildung 5 a und b: Box-Plot-Grafik der Strain-Werte in der longitudinalen Achse und im Querschnitt: Die anterioren Anteile der Zervix und der Zervikalkanal zeigten signifikant höhere Strain-Werte, d.h. waren signifikant weicher als die anderen Zervixanteile. Die Linie innerhalb der Box repräsentiert den Median und der Diamant das arithmetische Mittel der Daten.

Mit zunehmenden Bishop-Scores waren die Belastungswerte der anterioren Anteile der Zervix höher ($p=0.005$ für IAL, $p=0.013$ für MAL, $p=0.011$ für EAC; siehe Abbildungen 6 a und b). Dies konnte für die posterioren Anteile nicht bestätigt werden.



Abbildungen 6 a und b: Die anterioren Anteile der Zervix waren signifikant weicher (höhere Strain-Werte) mit zunehmendem Bishop Score.

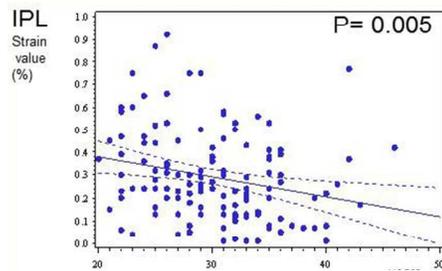
Mit zunehmender Zervixlänge sanken die Belastungswerte der anterioren Arealen ($p=0.014$ für EAL; $p=0.021$ für IAL; $p=0.004$ für IAC) und in den posterioren Anteilen ($p=0.023$ für IPL) (siehe Tabelle 3). Die inneren Areale der Zervix wiesen eine stärkere Regression der „strain values“ auf als die äußeren, außer bei IPC/EPC.

Lokal- isation	Bishop Score	Zervix- länge	Alter	Gewicht	Parität	Gestations- alter
EAL	n.s.*	0.014	0.012	n.s.*	n.s.*	n.s.*
EPL	n.s.*	n.s.*	n.s.*	0,041	n.s.*	<0.003
IAL	0.005	0.021	n.s.*	n.s.*	n.s.*	<0.001
IPL	n.s.*	0.023	0.005	0.062	0.003	0.080
MAL	0.013	n.s.*	n.s.*	n.s.*	n.s.*	0.033
MPL	n.s.*	n.s.*	0.044	0.018	0.081	n.s.*
CCL	n.s.*	n.s.*	0.079	n.s.*	n.s.*	n.s.*
EAC	0.001	n.s.*	n.s.*	0.029	n.s.*	<0.001
EPC	n.s.*	n.s.*	n.s.*	n.s.*	n.s.*	n.s.*
ECC	n.s.*	n.s.*	0.037	n.s.*	n.s.*	0.084
IPC	n.s.*	n.s.*	n.s.*	n.s.*	n.s.*	n.s.*
IAC	0.077	0.004	n.s.*	n.s.*	0.037	<0.001
ICC	0.099	0.010	n.s.*	n.s.*	0.020	<0.001

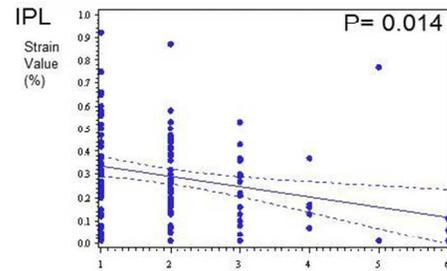
Tabelle 3: Beschreibung der Signifikanz der Unterschiede in den Strain Value in unterschiedlichen Arealen der Zervix. Longitudinale Regionen: Os Externum Anterior/Posterior (EAL/EPL), Mittlerer Os Anterior/-Posterior (MAL/MPL), Os Internum Anterior/-Posterior (IAL/IPL) und Zentral (CCL). Querschnitte: Os Externum Anterior/-Posterior (EAC/EPC) und Zervikalkanal (ECC) und Os Internum Anterior/-Posterior (IAC/IPC) und Zervikalkanal (ICC).

n.s.*: Nicht signifikant alle p-Werte ≥ 0.1 .

Es konnten signifikante abnehmende „strain values“ mit zunehmendem maternalem Alter ($p=0.005$ für IPL, $p=0.044$ für MPL) (siehe Abbildung 7 a) , mit zunehmender Parität ($p=0.014$ für IPL) (siehe Abbildung 7 b) und mit zunehmendem maternalem Gewicht ($p=0.018$ für MPL, $p=0.041$ für EPL, siehe Abbildungen 8 a und b und Tabelle 4) in den posterioren Anteilen der Zervix festgestellt werden.

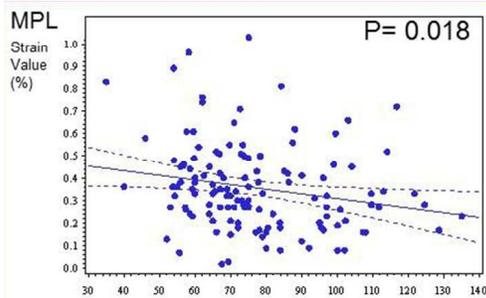


a Alter in Jahre

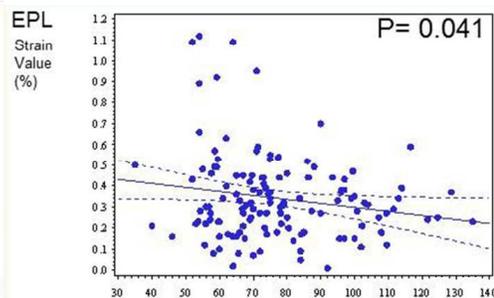


b Gravidität

Abbildungen 7 a und b: Die posterioren Anteile der Zervix waren signifikant härter mit zunehmendem mütterlichen Alter und Parität.



a Gewicht in kg



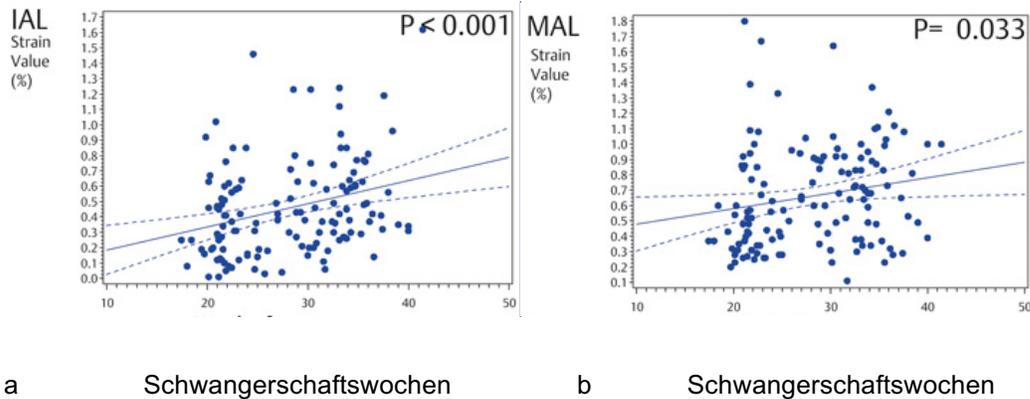
b Gewicht in kg

Abbildungen 8 a und b: Die posterioren Anteile der Zervix waren signifikant härter mit zunehmendem mütterlichen Gewicht.

Lokalisation	Wochen 17-20	Wochen 21-25	Wochen 26-30	Wochen 31-40	Wochen 35-41
EAL	0,540	0,54	0,640	0,660	0,550
EPL	0,280	0,345	0,300	0,300	0,210
IAL	0,250	0,325	0,460	0,490	0,410
IPL	0,130	0,230	0,270	0,240	0,300
MAL	0,370	0,510	0,730	0,720	0,650
MPL	0,340	0,295	0,360	0,330	0,280
CCL	0,670	0,700	0,715	0,790	0,725
EAC	0,325	0,450	0,655	0,670	0,870
EPC	0,265	0,270	0,400	0,390	0,200
ECC	0,825	0,810	0,835	0,890	0,830
IPC	0,520	0,420	0,320	0,390	0,350
IAC	0,230	0,250	0,580	0,670	0,620
ICC	0,640	0,585	0,770	0,870	0,750

Tabelle 4: Durchschnittliche Strain values in den unterschiedlichen ROIs in Bezug auf die Schwangerschaftswoche.

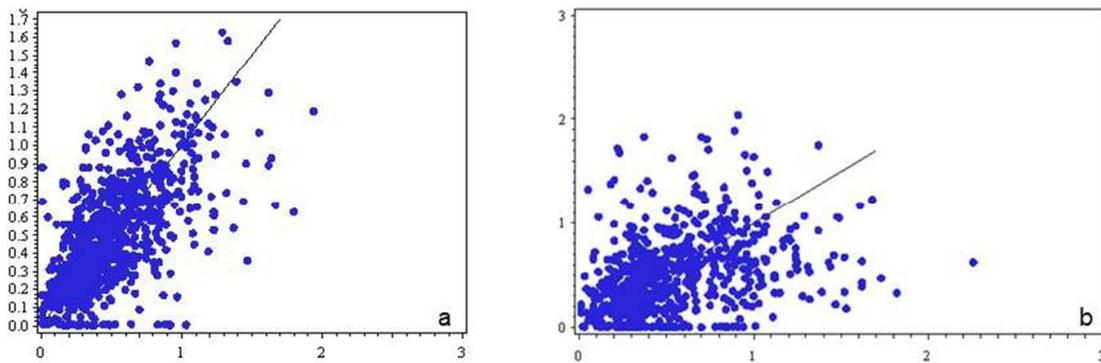
Signifikant zunehmende „strain values“ konnten mit zunehmendem Gestationsalter ($p < 0.001$ für IAL und $p = 0.033$ für MAL; siehe Abbildungen 9 a und b), mit zunehmendem maternalen Alter ($p = 0.012$ für EAL), mit zunehmendem maternalen Gewicht ($p = 0.029$ für EAC) in den anterioren Anteilen der Zervix festgestellt werden.



Abbildungen 9 a und b: Die anterioren Anteile der Zervix waren signifikant weicher mit zunehmender Schwangerschaftswoche.

Die Intraobserver Übereinstimmung war gut (Cronbacher- α -Koeffizient 0,79). Die Interobserver Übereinstimmung war moderat (Cronbacher- α -Koeffizient 0,53). In Abbildung 10 sind diese Daten zusammengefasst.

Intraobserver Übereinstimmung



Abbildungen 10 a und b: Darstellung der Intra- und Interobserver Varianz mittels Scatter plot-Grafik.

4. Diskussion

In unserer Untersuchung wurde die Zervix einmal sagittal und zweimal im Querschnitt dargestellt, nämlich am Os Internum und Os Externum. Die Darstellung in mehreren Ebenen erlaubt sowohl die Messung der Zervixlänge in der Sagittalebene als auch die Quantifizierung der Zervixkonsistenz in unterschiedlichen Bereichen der Zervix. Die zusätzlichen Messungen in der Querschnittsebene dienten zur Kontrolle der Messungen in der Sagittalebene (67).

Varianz der Belastungswerte in den unterschiedlichen Zervixarealen:

Die Belastungswerte (strain values) differierten in den verschiedenen Arealen der Zervix signifikant. Hernandez-Adrades et al. konnten bei 262 Probandinnen feststellen, dass die Belastungsindizes innerhalb der untersuchten Regionen und in unterschiedlichen anatomischen Ebenen stark voneinander abwichen (108). Molina et al. konnten dies an 112 Einlingsschwangerschaften bestätigen (113).

Wir konnten in unserer Studie feststellen, dass sich die Belastungsindizes von anterioren, schallkopfnahen, Anteilen von denen der posterioren, schallkopffernerer, Anteile signifikant unterschieden. Hierbei zeigten die anterioren Abschnitte höhere Belastungswerte als die posterioren Abschnitte der Zervix uteri. Obwohl dies von Molina et al. (113) nicht eindeutig erwähnt wurde, kann man den Abbildungen 2 und 4 ihrer Studie entnehmen, dass sondennahes Gewebe höhere Belastungsindizes aufweist.

Die inneren Anteile der Zervix zeigten niedrigere „strain values“ als

die äußeren Anteile. Nach Auffassung von Feltovich et al. stellen die „strain values“ einen relativen Messwert dar, der nicht nur mit dem Sondendruck und der Konsistenz des betreffenden Organs, sondern auch mit seiner Anhaftung zu erklären ist. Es ist von der Anatomie her bekannt, dass der obere, sonographisch innere Zervixabschnitt befestigt ist. Daher besteht eine empfindlichere Reaktion auf den Sondendruck (117).

Effekt des Bishop-Scores auf die Belastungswerte:

Mit zunehmenden Bishop-Scores fielen die Belastungswerte an den anterioren Abschnitten der Zervix höher aus. Komplementär dazu nahmen mit abnehmenden Bishop Scores die Belastungswerte der anterioren Abschnitte ab. In einer Arbeit von Fruscalzo an 77 Probandinnen konnte eine statistisch nicht-signifikante inverse Korrelation zwischen der Zervixlänge und den Belastungsindizes festgestellt werden (66). In einer anderen Arbeit von Feltovich et al. korrelierten Zervixlänge und Belastung signifikant. Die Zervixinsuffizienz und Strain wurden gemeinsam mit der Zervixfläche in ein logistisches Regressionsmodell integriert. Es gibt eine Reihe weiterer Studien, denen zufolge ebenfalls die Zervikalkanallänge mit den Belastungsindizes der Zervix invers signifikant korrelierten (102, 108). In einer anderen Studie an 29 Probandinnen konnte dieser Befund nicht bestätigt werden (111). Es muss aber berücksichtigt werden, dass die Anzahl der Probandinnen weit unter der der anderen Studien lag.

Der Effekt der Zervixlänge auf die Belastungsindizes:

Die Tatsache, dass mit zunehmender Zervixlänge in unserem Kollektiv die Belastungswerte der anterioren Abschnitte der Zervix stiegen, dies jedoch für die posterioren Abschnitte nicht bestätigt werden konnte, bekräftigt unsere Vermutung, daß Aussagen über die Konsistenz von schallkopfnäheren Geweben mittels Elastographie genauer getroffen werden können. Eine einfache und logische Erklärung wäre, dass die ausgeübte Kraft abnimmt, je ferner ein Organ vom Druck ausübenden Schallkopf liegt.

Effekt des maternalen Alters auf die Belastungsindizes:

In der vorliegenden Arbeit konnte desweiteren festgestellt werden, dass mit zunehmendem maternalem Alter die Belastungswerte signifikant abnahmen. Diese Erkenntnis konnte von der Arbeitsgruppe von Reiners et al. bestätigt werden (102). In einer Arbeit von Oxlund et al. wurde der Kollagengehalt der Zervix bei zunehmendem maternalem Alter untersucht. Es zeigte sich bei nicht-schwangeren gesunden Frauen mit höherem Alter eine Zunahme des Kollagengehalts und somit auch der Konsistenz. Dies kann die mit zunehmendem Alter größere Steifheit und auch die erhöhte Rate an protrahierten Geburtsverläufen erklären (116).

Effekt des maternalen Gewichts auf die Belastungsindizes:

Die anterioren Abschnitte der Zervix Uteri wiesen bei zunehmendem maternalem Gewicht Anzeichen größerer Belastung (strain) auf. Diese Beobachtung wird zum ersten Mal in der vorliegenden Arbeit berichtet. Eine mögliche Erklärung ist die größere Kraft, mit der man die erforderliche Kompression ausüben muß.

Effekt des Gestationsalters auf die Belastungsindizes:

Im Einklang mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Hernandez-Andrade et al. (108), konnten wir feststellen, dass mit zunehmendem Gestationsalter die Belastungswerte signifikant abnahmen. Auch konnte in einer Studie, in der bei 57 gesunden nicht-schwangeren Frauen Biopsien an den unteren Zervixanteilen vorgenommen wurden, nachgewiesen werden, dass mit zunehmender Parität die zervikale Kollagenkonzentration abnahm und dementsprechend auch die Zervix weicher wurde (116). Als Grund dafür nennen Swiatowska-Freund et al., dass im Anschluss an eine Schwangerschaft die longitudinal-angelegten Kollagenbündel abgebaut werden (111). Diese Arbeit könnte, wenn sie bei nicht-schwangeren Frauen durchgeführt würde, auch diesen Befund erklären.

Mit zunehmendem Gestationsalter konnten signifikant sinkende Belastungswerte festgestellt werden. Dies steht im Einklang mit unterschiedlichen Studien, in denen digital nachgewiesen werden konnte, dass mit zunehmendem Gestationsalter die Zervix weicher wird. Biochemisch ist dies in unterschiedlichen Arbeiten und Theorien über die Parturition erklärt worden. Es ist bereits bekannt, dass die Konsistenzänderung der Zervix durch eine Veränderung der Struktur und Formation der kollagenreichen Bindegewebe und durch vermehrte Perfusion mit daraus folgenden Ödemen verursacht ist (13, 15-16, 18, 118-120). In unterschiedlichen Arbeiten, die sich mit zervikaler Elastographie befassen, fanden unsere Erkenntnisse eine

zusätzliche Bestätigung (65, 108).

Interobserver Übereinstimmung:

Vergleichbar mit anderen Studien (66, 108, 113), war die Intraobserver Übereinstimmung in unserem Kollektiv mit einem Cronbacher- α -Koeffizienten von 0,79 gut, während die Interobserver Übereinstimmung mit einem Cronbacher- α -Koeffizienten von 0,53 moderat war.

Problematik der Standardisierung des Vorgehens:

Ein wichtiger limitierender Faktor für unsere Arbeit war die Standardisierung des Vorgehens. Hierbei sind zwei unterschiedliche Arten von Kompression zu berücksichtigen, durch die eine Verformung des Gewebes herbeigeführt werden kann, die intrinsische und die extrinsische Methode.

Unter der intrinsischen Methode versteht man die Anwendung körpereigener Impulse, z.B. von Pulsationen einer Arterie. Die Pulsation der Arterie erzeugt eine Kompression, deren Wirkung man messen kann. Diese Methode wurde im Bereich der Echokardiographie beschrieben und positiv evaluiert (59). Im Bereich der Zervixelastographie wurde in einer Publikation die Anwendung einer intrinsischen Methode beim Messvorgang beschrieben. Hierbei wurde die maternale Atmung und Pulsation der Arterien genutzt (111). In weiteren unterschiedlichen Arbeiten wurde die Kompression extrinsisch, d.h. durch einen manuellen Kompressionsimpuls des Schallkopfes, erzeugt. Diese Methode kam in unserer Studie zur

Anwendung, wie oben bereits beschrieben. In einer Arbeitsgruppe von Molina et al. wurde der Vaginalschallkopf ca. 1 cm intravaginal eingeführt. Mittels einer vergleichbaren Methode wurden, unter Anwendung einer Kurve, die den ausgeübten Druck anzeigt, vier bis fünf symmetrische Druckzyklen erzeugt (108). In einer weiteren Studie von Fruscalzo et al. wurde durch vertikales Platzieren des Schallkopfes auf die Zervix so viel Kompression erzeugt, bis die posteriore Zervixlippe sich nach hinten bewegt hat (65). Aufgrund der Anatomie der Zervix und der weiterhin subjektiven Methode manueller Kompression bleibt die Problematik der Standardisierung offen und bedarf weiterer Erforschung.

Neues in unserer Studie:

In unserer Studie wurden zum ersten Mal die Belastungsindizes in unterschiedlichen Abschnitten der Zervix in Zusammenhang gebracht mit dem Bishop-Score, der Zervixlänge und anderen maternalen Faktoren (maternales Alter, Gravidität, Gewicht und Gestationsalter). Die untersuchten Parameter ermöglichen ein weiterreichendes Verständnis der Veränderungen und Reifungsprozesse der Zervix während der Schwangerschaft.

Ein Blick in die Zukunft:

In unserer Studie wurden gesunde Probandinnen untersucht. Um den klinischen Nutzen der Methode nachweisen zu können, ist es erforderlich, die Studien auf pathologische Fälle auszudehnen.

In zurückliegenden Studien wurde unter Anwendung etablierter

Methoden die Zervixelastographie zur Vorhersage einer erfolgreichen Einleitung untersucht. Allerdings ergaben sich kontroverse Daten (65-66, 109-112, 121). Die oben genannte Methode sowie weitere Parameter, z.B. Dicke und Steifheit des unteren Uterinsegments, wird derzeit in einer weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe evaluiert.

Zur Vorhersage einer Frühgeburt mittels Zervixelastographie wurde in der Literatur bis dato nichts berichtet. In diesem Bereich sind weitere Studien erforderlich.

Hierbei laufen in unserer Universität prospektiv zwei Studien. In der 1. Studie erfolgt im Rahmen einer Geburtseinleitung eine Untersuchung nach Bishop. Ergänzend zum Bishop Score wird die Konsistenz der Zervix mittels Elastographie gemessen, um evtl. die Vorhersage einer erfolgreichen Geburtseinleitung zu untersuchen.

In einer 2. Studie werden Probandinnen mit Frühgeburtsbestreben ergänzend zur normalen regulären Zervixlängenmessung mittels Elastographie untersucht. Hier wird die Vorhersagekraft der zervikalen Elastographie bezüglich einer Frühgeburt untersucht.

5. Schlußfolgerung

Die semiquantitative Elastographie ist eine neue Methode zur Untersuchung der zervikalen Steifheit während der Schwangerschaft. Es konnte dargestellt werden, dass diese Methode reproduzierbar und zuverlässig ist. Sie könnte eine zusätzliche und objektivere Untersuchungsmethode darstellen, um die Palpation der Zervix genauer zu gestalten und mehr Informationen über physiologische Veränderungen in Zusammenhang mit der Parturition zu erhalten.

Unseres Wissens nach sind wir die ersten Autoren, die verschiedene Belastungsindizes der Zervix in Verbindung mit dem Bishop-Score und maternalen Faktoren (maternales Alter, Graviddität, Gewicht und Gestationsalter) untersucht haben. Wir sind auch die erste Arbeitsgruppe, die genauer verschiedene Belastungsindizes in unterschiedlichen Abschnitten der Zervix untersucht hat. Diese Themen könnten für die Geburtshilfe essentiell sein.

In diesem Bereich sind zur Evaluierung der klinischen Anwendbarkeit jedoch noch weitere Studien notwendig, beispielsweise bezüglich der Geburtseinleitung oder zur Vorhersage vorzeitiger Wehen.

III. Anhang

1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Abbildung zeigt die Zervix im Längsschnitt. Das B-Bild ist auf der rechten Bildschirmseite, das Elastografiebild auf der linken Seite dargestellt. Es zeigt die Farbüberlagerung in verschiedenen Anteilen der Zervix (blau: hart, grün: fest, gelb: mittelfest, rot: weich). Die grafische Kontrollkurve unterhalb repräsentiert den Oszillationsdruck, der mittels Schallkopf auf die Zervix ausgeübt wird. Es wurde jeweils das Maximum der am meisten symmetrischen Kurve für die semi-quantitative Evaluation der Strain-Werte herangezogen. FH= Fetaler Kopf.

Abbildung 2: Das Zervixelastografiebild zeigt die Positionen der 7 verschiedenen Messfenster (regions of interest = ROI) im Längsschnitt: Os externum anterior (EAL)/posterior (EPL), mittlerer Anteil anterior (MAL)/posterior (MPL), Os internum anterior (IAL)/posterior (IPL) und Zervikalkanal (CKL).

Abbildung 3: Das Zervixelastografiebild zeigt die Positionen der 3 Messfenster (regions of interest = ROI) im Querschnitt auf Höhe des Os externum: Os

externum anterior (EAC)/posterior (EPC),
Zervikalkanal (ECC).

- Abbildung 4 Verteilung der Bishop Scores im Kollektiv. Die meisten Probandinnen hatten einen Bishop Score von „0“ (46.92 %), 20 % von „1“, 20.77 % von „2“, 6.15 % von „3“ und 3.08 % von „4“ oder von „5“.
- Abbildung 5a,b Box-Plot-Grafik der Strain-Werte in der longitudinalen Achse und im Querschnitt: Die anterioren Anteile der Zervix und der Zervikalkanal zeigten signifikant höhere Strain-Werte, d.h. waren signifikant weicher als die anderen Zervixanteile. Die Linie innerhalb der Box repräsentiert den Median und der Diamant das arithmetische Mittel der Daten.
- Abbildung 6a,b Die anterioren Anteile der Zervix waren signifikant weicher (höhere Strain-Werte) mit zunehmendem Bishop Score.
- Abbildung 7a,b Die posterioren Anteile der Zervix waren signifikant härter mit zunehmendem mütterlichen Alter und Parität.
- Abbildung 8a,b Die posterioren Anteile der Zervix waren signifikant härter mit zunehmendem mütterlichem Gewicht.
- Abbildung 9a,b Die anterioren Anteile der Zervix waren signifikant

weicher mit zunehmender
Schwangerschaftswoche.

Abbildung 10 Darstellung der Intra- und Interobserver Varianz
mittels Scatter plot-Grafik.

Abbildung 11 Tabellarische Darstellung des Bishop Scores.

2. Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1	Tabellarische Darstellung des Bishop Scores (25).
Tabelle 2	Beschreibung des Kollektivs.
Tabelle 3	Beschreibung der Signifikanz der Unterschiede in den Strain Value in unterschiedlichen Arealen der Zervix. Longitudinale Regionen: Os Externum Anterior/Posterior (EAL/EPL), Mittlerer Os Anterior/-Posterior (MAL/MPL), Os Internum Anterior/-Posterior (IAL/IPL) und Zentral (CCL). Querschnitte: Os Externum Anterior/-Posterior (EAC/EPC) und Zervikalkanal (ECC) und Os Internum Anterior/-Posterior (IAC/IPC) und Zervikalkanal (ICC). n.s.*: Nicht signifikant alle p-Werte ≥ 0.1 .
Tabelle 4	Durchschnittliche Strain values in den unterschiedlichen ROIs in Bezug auf die Schwangerschaftswoche.

3. Abkürzungsverzeichnis:

GE	General Electric
CCL	Am Endometrium des Zervixkanals zwischen den Punkten 5 und 6
EAL	Anterior am Os Externum
EAC	Os Externum Anterior
ECC	Os Externum Zervikalkanal
EPC	Os Externum Posterior
EPL	Posterior am Os Externum
IAC	Os Internum Anterior
IAL	Anterior am Os Internum
ICC	Os Internum Zervikalkanal
ISP	Interspinallebene
IPC	Os Internum Posterior
IPL	Posterior am Os Internum
L	Längsschnitt
MAL	Anterior an einem Punkt zwischen Os Internum und Externum
MPL	Posterior mittig zwischen Os Internum und Externum
ROI	Region of interest
TDI-Q	Tissue Doppler Imaging-Quantification

IV. Literaturverzeichnis

1. Standing S. Gray's Anatomy: The anatomical basis of clinical practice, expert consult: Aubrey Durkin; 2008.
2. Danforth DN. The morphology of the human cervix. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1983;26(1):7-13.
3. Leppert PC, Keller S, Cerreta J, et al. The content of elastin in the uterine cervix. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1983;222(1):53-8.
4. Fluhmann C, Dickmann Z. The basic pattern of the glandular structures of the cervix uteri. *Obstetrics & Gynecology*. 1958;11(5):543-55.
5. Gipson IK, Ho SB, Spurr-Michaud SJ, et al. Mucin genes expressed by human female reproductive tract epithelia. *Biology of reproduction*. 1997;56(4):999-1011.
6. Clement PB, Young RH. Deep nabothian cysts of the uterine cervix. A possible source of confusion with minimal-deviation adenocarcinoma (adenoma malignum). *International journal of gynecological pathology*. 1989;8(4):340-8.
7. Eppel W, Schurz B, Frigo P, et al. [Vaginal sonographic imaging of the ovula Nabothi]. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*. 1991;12(3):143-5.
8. Bauer M, Mazza E, Nava A, et al. In vivo characterization of the mechanics of human uterine cervices. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1101(1):186-202.

9. Singer A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1975;82(2):81-99.
10. Cox JT. Management of cervical intraepithelial neoplasia. *The Lancet*. 1999;353(9156):857-9.
11. Hegar A. Diagnose der frühesten Schwangerschaftsperiode. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1895;21:565-7.
12. Word RA, Li X-H, Hnat M, et al., editors. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Seminars in reproductive medicine*; 2007.
13. Uldbjerg N, Ekman G, Malmström A, et al. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1983;147(6):662-6.
14. Ludmir J, Sehdev HM. Anatomy and physiology of the uterine cervix. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2000;43(3):433-9.
15. Rechberger T, Woessner JF. Collagenase, its inhibitors, and decorin in the lower uterine segment in pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;168(5):1598-603.
16. Kutteh WH, Franklin RD. Quantification of immunoglobulins and cytokines in human cervical mucus during each trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(5):865-72; discussion 72-4.
17. Becher N, Waldorf KA, Hein M, et al. The cervical mucus plug: Structured review of the literature. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2009;88(5):502-13.

18. MacDonald P. Parturition: Biomolecular and physiologic process. In: Cunningham FG M, PC, Gant, NF, Leveno, KJ, Gilstrap,, editor. Williams Obstetrics. 19 ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1993. p. 298.
19. Maillot Kv, Zimmermann BK. The solubility of collagen of the uterine cervix during pregnancy and labour. Arch Gynak. 1976;220(4):275-80.
20. Cabrol D, Huszar, G., Romero, R., and Naftolin, F. Gestational changes in the uterine cervix: protein, collagen and glycosaminoglycan content. In: Ellwood DAaA, A.B.M., editor. The Cervix in Pregnancy and Labour. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1981. p. 34 - 9.
21. Cabrol D, Dallot E, Cedard L, et al. Pregnancy-related changes in the distribution of glycosaminoglycans in the cervix and corpus of the human uterus. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1985;20(5):289-95.
22. Dudley DJ, Collmer D, Mitchell MD, et al. Inflammatory cytokine mRNA in human gestational tissues: implications for term and preterm labor. Journal of the Society for Gynecologic Investigation. 1996;3(6):328-35.
23. Osman I, Young A, Jordan F, et al. Leukocyte density and proinflammatory mediator expression in regional human fetal membranes and decidua before and during labor at term. Journal of the Society for Gynecologic Investigation. 2006;13(2):97-103.
24. Winkler M, Rath W. [The role of cytokines in the induction of labor, cervical ripening and rupture of the fetal membranes]. Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie. 1996;200 Suppl 1:1-12.

25. Canty EG, Kadler KE. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *Journal of cell science*. 2005;118(Pt 7):1341-53.
26. Myers KM, Paskaleva AP, House M, et al. Mechanical and biochemical properties of human cervical tissue. *Acta biomaterialia*. 2008;4(1):104-16.
27. Buhimschi IA, Dussably L, Buhimschi CS, et al. Physical and biomechanical characteristics of rat cervical ripening are not consistent with increased collagenase activity. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(5):1695-704.
28. Read CP, Word RA, Ruscheinsky MA, et al. Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2007;134(2):327-40.
29. Drewes PG, Yanagisawa H, Starcher B, et al. Pelvic organ prolapse in fibulin-5 knockout mice: pregnancy-induced changes in elastic fiber homeostasis in mouse vagina. *The American journal of pathology*. 2007;170(2):578-89.
30. Ozasa H, Tominaga T, Nishimura T, et al. Lysyl oxidase activity in the mouse uterine cervix is physiologically regulated by estrogen. *Endocrinology*. 1981;109(2):618-21.
31. Granstrom L, Ekman G, Ulmsten U, et al. Changes in the connective tissue of corpus and cervix uteri during ripening and labour in term pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1989;96(10):1198-202.
32. Gondell W. *Lessons in gynecology*: DG Brinton; 1891.
33. Bishop EH EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstetrics & Gynecology*. 1964;24(2):266-8.

34. Vroenenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, et al. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(4):690-7.
35. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(2 Pt 1):386-97.
36. Seyb ST, Berka RJ, Socol ML, et al. Risk of cesarean delivery with elective induction of labor at term in nulliparous women. *Obstetrics and gynecology*. 1999;94(4):600-7.
37. Johnson DP, Davis NR, Brown AJ. Risk of cesarean delivery after induction at term in nulliparous women with an unfavorable cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(6):1565-9; discussion 9-72.
38. Laughon SK, Zhang J, Troendle J, et al. Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(4):805-11.
39. HOLCOMB Jr WL, SMELTZER JS. Cervical effacement: variation in belief among clinicians. *Obstetrics & Gynecology*. 1991;78(1):43-5.
40. JACKSON GM, LUDMIR J, BADER TJ. The accuracy of digital examination and ultrasound in the evaluation of cervical length. *Obstetrics & Gynecology*. 1992;79(2):214-8.
41. Heath VC, Southall TR, Souka AP, et al. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;12(5):304-11.
42. Hernandez-Andrade E, Romero R, Ahn H, et al. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during

pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(9):1682-9.

43. To MS, Skentou C, Cicero S, et al. Cervical assessment at the routine 23-weeks' scan: problems with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(4):292-6.

44. Sonek JD, Iams JD, Blumenfeld M, et al. Measurement of cervical length in pregnancy: comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstetrics and gynecology.* 1990;76(2):172-5.

45. Bujold E, Pasquier J, Simoneau J, et al. Intra-amniotic sludge, short cervix, and risk of preterm delivery. *JOGC-TORONTO.* 2006;28(3):198.

46. Espinoza J, Goncalves L, Romero R, et al. The prevalence and clinical significance of amniotic fluid 'sludge' in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound in obstetrics & gynecology.* 2005;25(4):346-52.

47. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound in obstetrics & gynecology.* 2007;30(5):706-14.

48. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol.* 2009;33(5):317-24.

49. Owen J, Neely C, Northen A. Transperineal versus endovaginal ultrasonographic examination of the cervix in the midtrimester: a blinded comparison. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):780-3.

50. Berghella V, Bega G, Tolosa JE, et al. Ultrasound assessment of the cervix. *Clinical obstetrics and gynecology.* 2003;46(4):947-62.

51. Gramellini D, Fieni S, Molina E, et al. Transvaginal sonographic cervical length changes during normal pregnancy. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2002;21(3):227-32.
52. Owen J, Yost N, Berghella V, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA*. 2001;286(11):1340-8.
53. Berghella V, Kuhlman K, Weiner S, et al. Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1997;10(3):161-6.
54. Ware V, Raynor BD. Transvaginal ultrasonographic cervical measurement as a predictor of successful labor induction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;182(5):1030-2.
55. Boozarjomehri F, Timor-Tritsch I, Chao CR, et al. Transvaginal ultrasonographic evaluation of the cervix before labor: Presence of cervical wedging is associated with shorter duration of induced labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994;171(4):1081-7.
56. Pandis GK, Papageorghiou AT, Ramanathan VG, et al. Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;18(6):623-8.
57. Gabriel R, Darnaud T, Chalot F, et al. Transvaginal sonography of the uterine cervix prior to labor induction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2002;19(3):254-7.
58. Bueno B, San-Frutos L, Perez-Medina T, et al. The labor induction: integrated clinical and sonographic variables that predict the outcome. *Journal of perinatology*. 2007;27(1):4-8.

59. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2000;1(3):154-70.
60. Sutherland GR HL, Claus P. Myocardial Motion/Deformation – Principles. *Doppler Myocardial Imaging, A Textbook*. Hasselt: BSWK Scientific Consulting and Publishing; 2006. p. 5-18.
61. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic imaging*. 1991;13(2):111-34.
62. Palmeri ML, Nightingale KR. What challenges must be overcome before ultrasound elasticity imaging is ready for the clinic? *Imaging in medicine*. 2011;3(4):433-44.
63. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound quarterly*. 2007;23(4):255-68.
64. Hitachi Medical Corporation. Available from: <https://www.hitachi-medical.co.jp/english/products/us/rtte/index.html>.
65. Fruscalzo A, Schmitz R, Klockenbusch W, et al. Reliability of cervix elastography in the late first and second trimester of pregnancy. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*. 2012;33(7):E101-7.
66. Fruscalzo A, Steinhard J, Londero AP, et al. Reliability of quantitative elastography of the uterine cervix in at-term pregnancies. *Journal of perinatal medicine*. 2013;41(4):421-7.
67. Meyberg-Solomayer G, Gerlinger C, Hamza A, et al. Cervical Strain Elastography in Pregnancy and Association with Maternal Factors. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*. 2015.

68. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2007;5(10):1214-20.
69. Adebajo CO, Talwalkar JA, Poterucha JJ, et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis in patients with recurrent hepatitis C virus after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Liver Transplantation*. 2012;18(3):323-31.
70. Friedrich–Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):960-74. e8.
71. Singh S, Fujii LL, Murad MH, et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(12):1573-84. e2.
72. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, et al. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(1):228-38.
73. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery*. 2012;256(5):706-13.
74. Aygun N. Imaging of recurrent thyroid cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2008;41(6):1095-106.

75. Kang HW, No JH, Chung JH, et al. Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. *Thyroid*. 2004;14(1):29-33.
76. Kim E-K, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *American Journal of Roentgenology*. 2002;178(3):687-91.
77. Shuzhen C. Comparison analysis between conventional ultrasonography and ultrasound elastography of thyroid nodules. *European journal of radiology*. 2012;81(8):1806-11.
78. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(12):5281-8.
79. Janssen J, Dietrich C, Will U, et al. Endosonographic elastography in the diagnosis of mediastinal lymph nodes. *Endoscopy*. 2007;39(11):952-7.
80. Săftoiu A, Vilmann P, Ciurea T, et al. Dynamic analysis of EUS used for the differentiation of benign and malignant lymph nodes. *Gastrointestinal endoscopy*. 2007;66(2):291-300.
81. Catalano MF, Sivak MV, Rice T, et al. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointestinal endoscopy*. 1994;40(4):442-6.
82. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointestinal endoscopy*. 1997;45(6):474-9.

83. Giovannini M, Botelberge T, Bories E, et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(13):1587.
84. Paterson S, Duthie F, Stanley AJ. Endoscopic ultrasound-guided elastography in the nodal staging of oesophageal cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012;18(9):889.
85. Saftoiu A, Vilmann P, Hassan H, et al. Analysis of endoscopic ultrasound elastography used for characterization of benign and malignant lymph nodes. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006;63(5):AB256.
86. Xu W, Shi J, Zeng X, et al. EUS elastography for the differentiation of benign and malignant lymph nodes: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;74(5):1001-9.
87. Dudea SM, Giurgiu CR, Dumitriu D, et al. Value of ultrasound elastography in the diagnosis and management of prostate carcinoma. *Med Ultrason*. 2011;13(1):45-53.
88. Fichera A, Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2007;11(6):791-803.
89. Alós R, Hinojosa J. Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(36):5532.
90. Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. *British medical journal*. 1955;2(4947):1041.
91. Rutgeerts P. An historical overview of the treatment of Crohn's disease: why do we need biological therapies? *Reviews in gastroenterological disorders*. 2003;4:S3-9.

92. Van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology*. 1995;109(1):129-35.
93. Stidham RW, Xu J, Johnson LA, et al. Ultrasound elasticity imaging for detecting intestinal fibrosis and inflammation in rats and humans with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):819-26. e1.
94. Rustemovic N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, et al. A pilot study of transrectal endoscopic ultrasound elastography in inflammatory bowel disease. *BMC gastroenterology*. 2011;11(1):113.
95. Schaefer F, Heer I, Schaefer P, et al. Breast ultrasound elastography—results of 193 breast lesions in a prospective study with histopathologic correlation. *European journal of radiology*. 2011;77(3):450-6.
96. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast Disease: Clinical Application of US Elastography for Diagnosis 1. *Radiology*. 2006;239(2):341-50.
97. Hatzung G, Grunwald S, Zygmunt M, et al. Sonoelastography in the diagnosis of malignant and benign breast lesions: initial clinical experiences. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*. 2010;31(6):596-603.
98. Cho N, Jang M, Lyou CY, et al. Distinguishing benign from malignant masses at breast US: combined US elastography and color Doppler US—influence on radiologist accuracy. *Radiology*. 2012;262(1):80-90.
99. Wojcinski S, Farrokh A, Weber S, et al. Multicenter study of ultrasound real-time tissue elastography in 779 cases for the

assessment of breast lesions: improved diagnostic performance by combining the BI-RADS®-US classification system with sonoelastography. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*. 2010;31(5):484-91.

100. Zhi H, Xiao X-y, Ou B, et al. Could ultrasonic elastography help the diagnosis of small ($\leq 2\text{cm}$) breast cancer with the usage of sonographic BI-RADS classification? *European journal of radiology*. 2012;81(11):3216-21.

101. Samani A, Zubovits J, Plewes D. Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples. *Physics in medicine and biology*. 2007;52(6):1565.

102. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*. 2004;14(11):926-32.

103. Tozaki M, Isobe S, Sakamoto M. Combination of elastography and tissue quantification using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology for differential diagnosis of breast masses. *Japanese journal of radiology*. 2012;30(8):659-70.

104. Nightingale K. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging: a review. *Current medical imaging reviews*. 2011;7(4):328.

105. Tekesin I, Meyer-Wittkopf M, Sierra F, et al. Quantitative sonographische Gewebetypisierung der Zervix uteri-ein neuer Prädiktor der Frühgeburtlichkeit? *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2002;206(03):88-93.

106. Tekesin I, Hellmeyer L, Heller G, et al. Evaluation of quantitative ultrasound tissue characterization of the cervix and cervical length in the prediction of premature delivery for patients with spontaneous preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(2):532-9.
107. Tekesin I, Eberhart L, Schaefer V, et al. Evaluation and validation of a new risk score (CLEOPATRA score) to predict the probability of premature delivery for patients with threatened preterm labor. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2005;26(7):699-706.
108. Hernandez-Andrade E, Hassan SS, Ahn H, et al. Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013;41(2):152-61.
109. Hee L, Rasmussen CK, Schlütter JM, et al. Quantitative sonoelastography of the uterine cervix prior to induction of labor as a predictor of cervical dilation time. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2014;93(7):684-90.
110. Pereira S, Frick AP, Poon LC, et al. Successful induction of labor: prediction by preinduction cervical length, angle of progression and cervical elastography. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014;44(4):468-75.
111. Swiatkowska-Freund M, Preis K. Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011;38(1):52-6.
112. Hwang HS, Sohn IS, Kwon HS. Imaging analysis of cervical elastography for prediction of successful induction of labor at term. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2013;32(6):937-46.

113. Molina F, Gomez L, Florido J, et al. Quantification of cervical elastography: a reproducibility study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2012;39(6):685-9.
114. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *psychometrika*. 1951;16(3):297-334.
115. Tukey JW. Some thoughts on clinical trials, especially problems of multiplicity. *Science*. 1977(198):679-84.
116. Oxlund BS, Ørtoft G, Brüel A, et al. Collagen concentration and biomechanical properties of samples from the lower uterine cervix in relation to age and parity in non-pregnant women. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2010;8(1):82.
117. Feltovich H, Hall T. Quantitative imaging of the cervix: setting the bar. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013;41(2):121-8.
118. Kleissl H, Van Der Rest M, Naftolin F, et al. Collagen changes in the human uterine cervix at parturition. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1978;130(7):748-53.
119. Aspden R. The theory of fibre-reinforced composite materials applied to changes in the mechanical properties of the cervix during pregnancy. *Journal of theoretical biology*. 1988;130(2):213-21.
120. Maillot K, Stuhlsatz H, Mohanaradhakrishnan V, et al. Changes in glycosaminoglycan distribution pattern in human uterine cervix during pregnancy and labour. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;135:503-10.
121. Muscatello A, Di Nicola M, Accurti V, et al. Sonoelastography as method for preliminary evaluation of uterine cervix to predict success of induction of labor. *Fetal diagnosis and therapy*. 2013;35(1):57-61.

V. Danksagung

Die Anfertigung dieser Dissertation wäre nicht möglich gewesen ohne die Unterstützung der Arbeitsgruppe Elastographie in der Gynäkologie und Geburtshilfe der Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes. An dieser Stelle möchte ich ihnen für die vielen nützlichen Gespräche und Anregungen danken. Insbesondere möchte ich folgenden Personen danken:

Frau PD Dr. Meyberg-Solomayer danke ich für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung, Korrektur der Arbeit und Durchführung der Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. Franz Erich Solomayer danke ich für die großartige Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Ich bedanke mich sehr herzlich bei allen Probanden für die Studienteilnahme, und bei allen Arbeitskollegen, die für meine Arbeit Probandinnen vorbereitet haben.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, meinen lieben Kindern, und meiner Frau Ghada Hamza für die gedankliche Unterstützung und das große Verständnis danken.