

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Innere Medizin I

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein

Acoustic Radiation Force Imaging der Schilddrüse –
Generierung von Normwerten mittels Virtual Touch™
Imaging and Quantification

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Christine Neuwirt
Bugrowoe
2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer.nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Kratzer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Daniel Walcher

Tag der Promotion: 20.10.2016

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgendem

Fachartikel veröffentlicht:

Neuwirt C, Jaeger H, Kratzer W, Tasdemir S, Haenle MM, Graeter T: Acoustic radiation force imaging of the thyroid-generation of reference values by Virtual Touch Imaging and Quantification, *Clinical Imaging* 40 (5):1061-4 (2016).

DOI: 10.1016/j.clinimag.2016.05.010.

Diese Doktorarbeit widme
ich meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	III
II.	Abbildungsverzeichnis	V
III.	Tabellenverzeichnis	IX
1.	Einleitung	1
2	Material, Methoden und Probanden.....	11
2.1.	Probandenstudie.....	11
2.1.1.	Studienrahmen und Studiendesign.....	11
2.1.2.	Studienkollektiv.....	12
2.1.3.	Studienbeteiligung	16
2.1.4.	Untersuchungsvorgang.....	17
2.1.5.	Statistische Auswertung	26
3	Ergebnisse	28
3.1.	Ergebnisse der Probandenstudie.....	28
3.1.1.	Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Lage	28
3.1.2.	Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit vom Geschlecht	31
3.1.3.	Scherwellengeschwindigkeit und Altersklassen.....	32
3.1.4	Abhängigkeit zwischen der Scherwellengeschwindigkeit und dem Schilddrüsenvolumen	35
3.1.5	Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit vom BMI	36
3.1.6	Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Einnahme oraler Kontrazeptiva.....	38
3.1.7	Einfluss des Rauchens auf die Scherwellengeschwindigkeit.....	39
3.1.8	Einfluss von Zysten auf die Scherwellengeschwindigkeit	40
4	Diskussion	41
4.1.	Diskussion zur Elastographiestudie an der Schilddrüse	41
4.2.	Schlussfolgerung	49
5	Zusammenfassung.....	51
6	Literaturverzeichnis	53
7	Anhang	57
7.1	Tabelle Diskussionsteil	57

7.2.	Phantomstudie.....	57
7.2.2.	Statistische Auswertung	67
7.3.	Ergebnisse Phantomstudie	68
7.3.1.	Deskriptive Daten	68
7.3.2.	Intra- und Interoperatorreliabilität in Durchlauf I und II.....	77
7.4.	Diskussion zur Phantomstudie.....	82
7.5.	Schlussfolgerung zur Phantomstudie	83
7.6.	Formulare für die Elastographiestudie an der Schilddrüse	84

I. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme Hemmer
ARFI	Acoustic Radiation Force Imaging
AV-Block	Atrioventrikular-Block
BMI	Body Mass Index
BRD	Bundesrepublik Deutschland
Ca-Antagonisten	Calcium-Antagonisten
cm	Zentimeter
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
kPa	Kilopascal
kg/m ²	Kilogramm/ Meter ² , Einheit des Body Mass Index
M.	Morbus
MEN -2 Syndrom	Multiple endokrine Neoplasien - 2 Syndrom
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MR-Elastographie	Magnetic Resonance- Elastographie
ms	Millisekunde
m/s	Meter/Sekunde,
N	Newton
Probanden-ID	Probandenidentifikationsnummer
ROI	Region of interest
SD	Schilddrüse
STD	Standardabweichung
SWV	Shear wave velocity, zu Deutsch Scherwellengeschwindigkeit
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
Tab.	Tabelle

Tc-99m-Per technat	Technetium-99m-Per technat
THC	Tetrahydrocannabinol
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
V_{\max}	Maximale Geschwindigkeit
V_{\min}	Minimale Geschwindigkeit
vs.	Versus, zu Deutsch „gegen“
VTI	Virtual Touch TM Imaging
VTIQ	Virtual Touch TM Imaging and Quantification
VTQ	Virtual Touch TM Quantification
WHO	World Health Organisation

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Diagnostischer Algorithmus zum Vorgehen bei Schilddrüsenknoten, erstellt von Christine Neuwirt, Universität Ulm 2013; Knoten > 10 mm = Schilddrüsenknoten, dessen Durchmesser 10 mm oder mehr beträgt; Sonomorphologisch suspekter Knoten= Jene Schilddrüsenknoten, welche sonographische Malignitätskriterien aufweisen, wie zum Beispiel eine Hypoechogenität oder Mikrokalzifizierungen, Kalter Knoten= Knoten, welcher kein Radionuklid in der Szintigraphie speichert.

Abb. 2: Hook'sches Gesetz, δ_x = Spannung [N/mm²], E = Elastizitätsmodul [N/mm²], \mathcal{E}_x = Dehnung (dimensionslos)

Abb. 3: Übersicht über das Normwertkollektiv der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, sowie Übersicht zu ausgeschlossenen Probanden mit jeweiligem Ausschlussgrund, Universität Ulm 2013; n = Anzahl an Probanden

Abb. 4: Formel zur Berechnung des Body Mass Index (BMI) in kg/m²

Abb. 5: Ausschnitt aus dem Messprotokoll der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2013

Abb. 6: Messung der Länge eines Schilddrüsenlappens mittels Sonographie für das Normwertkollektiv der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2013

Abb. 7: Messungen der Tiefe und der Breite eines Schilddrüsenlappens mittels Sonographie für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2013

Abb. 8: Formel zur Berechnung des Volumens der Schilddrüse mittels Sonographie

Abb. 9: Messung der Scherwellengeschwindigkeit mittels acht „regions of interest“ (ROI, kleine Boxen) im farbigen Elastogramm. Am rechten Bildrand wird unter „Ort 4“ die jeweilige Scherwellengeschwindigkeit in m/s angegeben, unter „Tiefe“ die dazugehörige Messtiefe in cm. Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2013

Abb. 10: Ausschnitt aus dem Messprotokoll der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2013; Shearwave-Elastografie = Scherwellen-Elastographie, V_{max} = Maximale Geschwindigkeit die erfasst werden kann in m/s, M.Sternocleidomastoideus = Musculus

Sternocleidomastoideus, ARFI= Acoustic Radiation Force Imaging, SD= Schilddrüse, ROI= region of interest

Abb. 11: Graphische Darstellung zur Verteilung der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in m/s an den unterschiedlichen Messpositionen (rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte des Schilddrüsenlappens unten= Messpunkte in der unteren Hälfte des Schilddrüsenlappens) im Normwertkollektiv für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014

Abb. 12: Durchlauf IA der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Leberphantom mit der Schallsonde 6C1, sechs Werte an selber Stelle in 3,7 cm Tiefe wurden erhoben, Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Abb. 13: Durchlauf IA der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Leberphantom mit der Schallsonde 6C1, sechs Werte in 4,2 cm Tiefe wurden erhoben, Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Abb. 14: Durchlauf IA der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Leberphantom mit der Schallsonde 6C1, sechs Werte in 4,7 cm Tiefe wurden erhoben, Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Abb. 15: Durchlauf IB der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Leberphantom mit dem Schallkopf 9L4; jeweils sechs Messung in 10 mm, 15 mm und 20 mm Tiefe wurden erhoben. Die Nummerierung der Messpunkte ist auf der Abbildung erkenntlich gemacht. Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Abb. 16: Durchlauf IC der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Muskelphantom mit dem Schallkopf 9L4. Das Phantom wurde gedanklich in vier einzelne Quadrate aufgeteilt, in jedem dieser vier Abschnitte wurden zwei Messwerte erhoben. Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Abb. 17: Durchlauf ID der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit von einem weichen Gummiball mit dem Schallkopf 9L4. Sechs Werte an der Grenzfläche werden erhoben, dabei befinden sich Messpunkt 1 und 2 am höchsten Punkt des

Balles in der Mitte, Messpunkt drei und vier befinden sich links davon, Messpunkt fünf und sechs rechts davon. Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Abb. 18: Durchlauf ID der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit von einem harten Gummiball mit dem Schallkopf 9L4. Sechs Werte an der Grenzfläche werden erhoben, dabei befinden sich Messpunkt 1 und 2 am höchsten Punkt des Balles in der Mitte, Messpunkt drei und vier befinden sich links davon, Messpunkt fünf und sechs rechts davon. Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Abb. 19: Durchlauf IIA der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Leberphantom mit der Schallsonde 6C1. Es wurden jeweils sechs Werte an der gleichen Position in 3,7 cm Tiefe erhoben, Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Abb. 20: Durchlauf IIB der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Leberphantom mit dem Schallkopf 9L4. Es wurde die kleinste „Q-Box“ (Fläche für Messpunkte) gewählt und sechs Werte direkt unter dem höchsten Punkt der Leberkapsel erhoben. Die Nummerierung der Messpunkte ist aus der Abbildung ersichtlich, der Messpunkt vier befindet sich in der zweiten Reihe links. Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Abb. 21: Durchlauf IIC der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Muskelphantom mit dem Schallkopf 6C1. Es wurden jeweils sechs Messungen an gleicher Position bei 4,2 cm mit senkrechter „region of interest“ (ROI) erhoben. Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Abb. 22: Durchlauf IID der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Muskelphantom mit dem Schallkopf 9L4, die kleinste „Q-Box“ (Fläche für Messpunkte) wurde 0,5cm unter Kapsel platziert und es wurden, je sechs Werte von links oben beginnend erhoben, der Messpunkt vier befindet sich in der unteren Reihe links, Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Abb. 23: Box-Plot zum Durchlauf I der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität, der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, mit dem Schallkopf 6C1. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak,

Vergleichsmessung mittels Stativ, SWV= Scherwellengeschwindigkeit in m/s. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Abb. 24: Box- Plot zum Durchlauf I der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität mit der Schallsonde 9L4. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, SWV= Scherwellengeschwindigkeit in m/s. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie, Universität Ulm 2014

Abb. 25: Box-Plot zum Durchlauf II der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität, der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, mit dem Schallkopf 6C1. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, SWV= Scherwellengeschwindigkeit in m/s. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Abb. 26: Box-Plot zum Durchlauf II der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität mit der Sonde 9L4. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, SWV= Scherwellengeschwindigkeit in m/s. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie, Universität Ulm 2014

Abb. 27: Vergleich der Quartilsdispersionskoeffizienten zwischen den Untersuchern und dem Stativ für die Phantomstudie zur Intraraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie. 6C1= Name der Konvexsonde; 9L4= Name der Linearsonde; D1= Durchlauf I; D2= Durchlauf II; L= Leberphantom; M= Muskelphantom; Bw= weicher Gummiball, Bh= harter Gummiball. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Abb. 28: Einwilligungserklärung für Probanden der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie, erstellt in Kooperation mit der Elastographiestudiengruppe. Universität Ulm 2013

Abb. 29: Anamnesebogen für Probanden der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie, erstellt in Kooperation mit der Elastographiestudiengruppe. Universität Ulm 2013

Abb. 30: Messprotokoll für die Acoustic Radiation Force Imaging

Elastographiestudie an der Schilddrüse, erstellt in Kooperation mit der Elastographiestudiengruppe. Universität Ulm 2013

III. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Probandencharakteristika des Normwertkollektivs der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; n= Anzahl der Probanden, Mean= Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, BMI= Body Mass Index, p-Wert= Signifikanzwert

Tab. 2: Schilddrüsenmaße (in mm) und –volumen (in ml) des Normwertkollektivs der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; n= Anzahl der Probanden Mean=Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, p-Wert= Signifikanzwert, rechts=Rechter Schilddrüsenlappen, links= Linker Schilddrüsenlappen

Tab. 3: Zystencharakteristika des Normwertkollektivs der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; Probanden-ID= Probanden-Identifikationsnummer zur Verschlüsselung, SD= Schilddrüse, re.= rechts, li.= links

Tab. 4: Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in Abhängigkeit von der Lage des Messpunktes für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; Mean= Mittelwert, 95%-KI Mean= 95% Konfidenzintervall, STD= Standardabweichung, Min= minimaler Wert, Max= maximaler Wert, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= obere Hälfte des Schilddrüsenlappens, unten= untere Hälfte des Schilddrüsenlappens

Tab. 5: Korrelation der Tiefe (unten versus oben) für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; unten = Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, vs.= versus, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, r-Wert= Korrelationskoeffizient, p-Wert= Signifikanzwert

Tab. 6: Korrelation der Lage (rechts versus links) für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, vs.= versus, r-Wert= Korrelationskoeffizient, p-Wert= Signifikanzwert

Tab. 7: Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in Abhängigkeit vom Geschlecht für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; n= Anzahl der Probanden, Mean= Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, p-Wert= Signifikanzwert

Tab. 8: Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in Abhängigkeit vom Alter für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; Mean= Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, n= Anzahl der Probanden, p-Wert= Signifikanzwert

Tab. 9: Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) mit dem Alter für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, r-Wert= Korrelationswert, p-Wert= Signifikanzwert

Tab. 10: Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) mit dem Volumen des rechten und linken Schilddrüsenlappens für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, r-Wert= Korrelationswert, p-Wert= Signifikanzwert

Tab. 11: Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) mit dem Gesamtvolumen der Schilddrüse für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie, Universität Ulm 2014; rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, r-Wert= Korrelationswert, p-Wert= Signifikanzwert

Tab. 12: Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) mit dem Body Mass Index (BMI) für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der

Schilddrüse, Universität Ulm 2014; rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, r-Wert= Korrelationswert, p-Wert= Signifikanzwert

Tab. 13: Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in den verschiedenen Body Mass Index Klassen für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; Mean= Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, BMI-Klassen= Body Mass Index-Klassen in kg/m^2 , n= Anzahl der Probanden, p-Wert= Signifikanzwert

Tab. 14: Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) von der Einnahme oraler Kontrazeptiva für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; Mean= Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, n= Anzahl der Probanden, p-Wert= Signifikanzwert

Tab. 15: Einfluss des Rauchens auf die Scherwellengeschwindigkeit (SWV) für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; Mean= Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, n= Anzahl der Probanden, p-Wert= Signifikanzwert

Tab. 16: Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) von Zysten für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; Mean= Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, n= Anzahl der Probanden, p-Wert= Signifikanzwert

Tab. 17: Übersicht zu Normwerten für die Schilddrüse aus bisherigen Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudien, p-Werte alle $< 0,05$, erstellt von Christine Neuwirt, Universität Ulm 2015; et al. = „und andere“, MHz= Megahertz, „9L4“= Name des Linearschallkopfes

Tab. 18: Übersicht zu deskriptiven Daten des Durchlaufs I der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, mit dem Schallkopf 6C1; Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, STD= Standardabweichung, Min= minimaler Wert, Max= maximaler Wert. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Tab. 19: Übersicht zu deskriptiven Daten des Durchlaufs I der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität, der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, mit dem Schallkopf 9L4. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, STD= Standardabweichung, Min= minimaler Wert, Max= maximaler Wert Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Tab. 20: Darstellung des zweiten Durchlaufs der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität, der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, mit dem Schallkopf 6C1. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, STD= Standardabweichung, Min= minimaler Wert, Max= maximaler Wert Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Tab. 21: Durchlauf II der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität, der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, mit dem Schallkopf 9L4. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, STD= Standardabweichung, Min= minimaler Wert, Max= maximaler Wert Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Tab. 22: Variationskoeffizienten für den gesamten Ablauf der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie für jeden einzelnen Untersucher und das Stativ. DI= Durchlauf I, DII= Durchlauf II, 6C1= Name der Konvexsonde, 9L4= Name der Linearsonde, Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak. Leber= Leberphantom, Muskel= Muskelphantom, weicher Ball= weicher Gummiball, harter

Ball= harter Gummiball. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Tab. 23: Quartilsdispersionskoeffizienten für die gesamte Phantomstudie zur Intraraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie für jeden einzelnen Untersucher und das Stativ. DI= Durchlauf I, DII= Durchlauf II, 6C1= Name der Konvexsonde, 9L4= Name der Linearsonde, Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak. Leber= Leberphantom, Muskel= Muskelphantom, weicher Ball= weicher Gummiball, harter Ball= harter Gummiball Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Tab. 24: Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) für alle Untersucher und das Stativ im Durchlauf I der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, 95% KI= 95% Konfidenzintervall, UG= Untergrenze, OG= Obergrenze. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Tab. 25: Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) für alle neun Untersucher und das Stativ im Durchlauf II der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, 95% KI= 95% Konfidenzintervall, UG= Untergrenze, OG= Obergrenze. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Tab. 26: Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) für die Durchläufe I und II aller Untersucher für die Phantomstudie zur Interraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor - Wak, 95% KI=95% Konfidenzintervall, UG= Untergrenze, OG= Obergrenze. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Tab. 27: Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) der Phantomstudie getrennt nach Konvex (6C1) - und Linearsonde (9L4) zur Intraraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie. Abkürzungen der Untersucher: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, 95% KI= 95% Konfidenzintervall, UG= Untergrenze, OG= Obergrenze. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Tab. 28: Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) der Phantomstudie getrennt nach Konvex (6C1) - und Linearsonde (9L4) zur Interraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie. Abkürzungen der Untersucher: Bor-Wak, 95% KI= 95% Konfidenzintervall, UG= Untergrenze, OG= Obergrenze. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

1. Einleitung

Die Schilddrüse

Die Schilddrüse ist eine endokrine Drüse, die sich unterhalb der Cartilago thyroidea des Larynx befindet. Sie besteht aus zwei Lappen, die über einen Isthmus verbunden sind. Bei Frauen beträgt das normale Organvolumen 18 ml, bei Männern 25 ml. Die Schilddrüse ist in den hypothalamo-hypophysären Regelkreis eingebunden und produziert bei Stimulation durch das TSH die Hormone Thyroxin (T₄) und Triiodthyronin (T₃). Die Hormone erhöhen den Grundumsatz des Organismus und sind entscheidend an Reifungs- und Differenzierungsprozessen von Neuronen im zentralen Nervensystem beteiligt [32].

Epidemiologie

Durch die natürlich herrschende Knappheit an Jod in den heimischen Böden und Gewässern der Bundesrepublik Deutschland, treten Schilddrüsenerkrankungen mit einer hohen Prävalenz auf. Reiners et al. führten hierzu von 2001 - 2002 eine Querschnittsstudie an einem unselektierten Probandenkollektiv durch, wobei insgesamt 96 278 Probanden im Alter von 18 - 65 Jahren untersucht wurden. Es wurde hierbei eine Prävalenz für Schilddrüsenknoten > 0,5 cm und oder Strumae von 33 % verzeichnet [28, 36]. Um diese mit einem Jodmangel assoziierte Erkrankungen zu verhindern, empfiehlt die WHO für eine ausreichende Hormonproduktion 150 -300 µg Jod pro Tag mit der Nahrung zuzuführen [28]. Seit Einführung einer flächendeckenden Jodierung des Speisesalzes, besteht in Deutschland lediglich noch ein milder Jodmangel, was durch die mittlere Jodurinausscheidung quantifiziert werden kann. Ein Wert von > 100 µg/ Liter zeigt eine ausreichende Versorgung an, laut WHO betrug diese für die BRD im Jahre 2003 88 µg/ Liter. Dies entspricht einem Jodmangel Grad I (50 - 100 µg/ Liter). Vor allem Bevölkerungsgruppen mit erhöhtem Jodbedarf, wie Kinder und Jugendliche, Schwangere und ältere Menschen sind häufig trotzdem mit dem Spurenelement unterversorgt [37]. Angesichts der Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen, nehmen diagnostische und therapeutische Strategien einen großen Stellenwert zur optimalen Behandlung der Betroffenen ein.

Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen

Körperliche Untersuchung und Sonographie

Zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine Erkrankung der Schilddrüse gehört neben der vollständigen Anamnese die körperliche Untersuchung. Hierbei kann der Untersucher während der Palpation einen ersten Eindruck der Organbeschaffenheit erlangen, eventuelle tastbare Knoten ausfindig machen und die Verschieblichkeit gegenüber dem umliegenden Gewebe prüfen. Im zweiten Schritt dient die Sonographie als bildgebendes Verfahren für den weiteren Untersuchungsablauf. Sie eignet sich besonders gut wegen der oberflächlichen Lage der Schilddrüse, der Kosteneffizienz, der kurzen Dauer der Untersuchung und der einfachen Durchführbarkeit ohne Strahlenbelastung. Nachteilig ist die Untersucherabhängigkeit, die zu Unterschieden in der Metrik und zu abweichenden Befunden führen kann. Wie bereits erwähnt, kommen Schilddrüsenknoten häufig vor, jedoch sind statistisch gesehen lediglich 5 -10 % maligne, der Rest sind harmlose noduläre Hyperplasien [20, 36]. Hier bleibt trotz der guten Darstellbarkeit fokaler Läsionen im Ultraschall die Dignitätsbeurteilung ein schwieriges Unterfangen. Bisher existiert kein einzelnes sonographisches Kriterium, welches die Differenzierung zwischen benignen und malignen Veränderungen von Schilddrüsenknoten erlaubt, außerdem stellen insbesondere multifokale Veränderungen eine diagnostische Herausforderung dar. Daher wurde in mehreren Studien nach signifikanten Prädiktionskriterien zur Einordnung von Schilddrüsenveränderung gesucht. Sebag et al. untersuchten 93 Patienten mit insgesamt 146 Knoten und konnten folgende Malignitätskriterien festhalten [30]:

- Die Hypoechogenität eines Knotens (Sensitivität 70 %, Spezifität 82 %)
- Mikrokalifizierungen innerhalb der Läsion (Sensitivität 67 %, Spezifität 85 %)
- Eine intranoduläre Vaskularisierung (Sensitivität 52 %, Spezifität 94 %)
- Die Abwesenheit eines Schallschattens unter einem Knoten (Sensitivität 93 %, Spezifität 41 %)

Durch die Kombination dieser diagnostischen Kriterien steigt die Spezifität, das bedeutet bei Nichtvorhandensein oben genannter Kriterien eine Verbesserung der Chance, die Dignität korrekt einzuschätzen. Dahingegen sinkt die Sensitivität bei dem kombinierten Auftreten von den Prädiktionsfaktoren, sodass suspekter Knoten dringend einer weiterführenden Diagnostik bedürfen [27, 30]. Des Weiteren können sich die sonomorphologischen Malignitätskriterien erst im Verlauf einer

Tumorerkrankung entwickeln und sind in diesem Falle ungeeignet zur Frühdiagnostik [3]. Da die Inzidenz von Schilddrüsentumoren jährlich im Schnitt um 4 % steigt und diese Entität das achthäufigste Karzinom der Frau ausmacht, wäre eine zuverlässige und frühe Erkennung wünschenswert [40].

Bei der Bewertung diffuser Schilddrüsenerkrankung ist die Sonographie nur begrenzt einsetzbar. Sie dient hier als Zusatzuntersuchung, ist aber nicht beweisend für die Diagnose. Lediglich Volumenänderungen des Organs und Änderungen der Echogenität, beispielsweise eine Hypoechogenität als Zeichen der erhöhten Zellzahl können festgestellt werden. Knoten, die im Rahmen diffuser Erkrankungen entstehen, müssen trotzdem sorgfältig bewertet werden. Vor allem bei Patienten mit M. Basedow oder der chronischen lymphozytären Thyreoiditis steigt bei Vorhandensein eines Knotens das Risiko für die Entwicklung eines papillären Karzinoms [23, 31].

Szintigraphie

Zur weiterführenden Diagnostik eignet sich die Szintigraphie, die funktionelle Eigenschaften von unklaren Läsionen darstellen kann, ebenso können Hyper- oder Hypothyreosen dargestellt werden. Bei Knoten, die größer als 10 mm sind, sollte ungeachtet des sonographischen Befundes stets eine Szintigraphie durchgeführt werden [11, 30]. Dazu wird dem Patienten radioaktiv markiertes Technetium-99m-Pertechnetat verabreicht und die Aufnahme des Technetiums wird bestimmt. Hyperfunktionelle Knoten, welche viel der radioaktiven Substanz speichern, deuten auf ein autonomes Adenom hin und sind folglich benigne. Dahingegen sollte bei Läsionen, die nur wenig oder kein Technetium speichern, stets eine Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) durchgeführt werden, denn 3-5 % dieser Knoten sind maligne [29].

Feinnadelaspirationsbiopsie

Bei diesem Verfahren werden mittels einer dünnen Punktionsnadel unter sonographischer Kontrolle Zellen für eine zytologische Untersuchung gewonnen. Die FNAB kann mit hoher Sensitivität (65 - 98 %) und Spezifität (72 - 100 %) zwischen den existierenden Tumorentitäten unterscheiden und sollte immer dann durchgeführt werden, wenn wie oben schon erwähnt hypofunktionelle Knoten vorliegen oder wenn ein sonomorphologisch suspekter Knoten eine Größe von 5 mm überschreitet [3].

In 65 - 75 % der Fälle kann so die Entität der untersuchten Zellen hinreichend bestimmt werden. Dahingegen lassen sich 15 - 25 % aller Aspiate nicht eindeutig zuordnen. Von diesen nicht diagnostischen Proben sind allerdings bis zu 25 % maligne, daher gilt die bisherige Empfehlung, eine Operation bei unklaren Befunden durchzuführen [41]. Dies kann unter anderem an einer nichtrepräsentativen Probe liegen, bei welcher der abzuklärende Befund durch die Punktion schlicht weg nicht getroffen wurde. Ebenfalls problematisch ist die Überlappung pathologischer Kriterien, die sowohl benigne als auch maligne Zellen zeigen. Hier sei das follikuläre Karzinom genannt, das selbst durch eine Punktion nur schwer von einem benignen follikulären Adenom zu unterscheiden ist, sodass in diesem Falle eine Operation mit anschließender histologischer Untersuchung indiziert ist [2, 24, 29, 30]. Auch im Ultraschall zeigt diese Tumorentität selten die typischen Malignitätskriterien. Sheth et al. zeigten, dass 65,25 % der follikulären Karzinome in ihrer Studie isoechogen waren, bei keinem einzigen Karzinom konnten Mikrokalzifikationen nachgewiesen werden [31]. Aus den dargestellten Problemen ergibt sich der Wunsch nach einem sensitiven Verfahren, das eine zuverlässige Diagnostik der häufig auftretenden Veränderungen der Schilddrüse erlaubt.

Abb. 1 gibt eine Übersicht über den diagnostischen Algorithmus zum Vorgehen bei Schilddrüsenknoten.

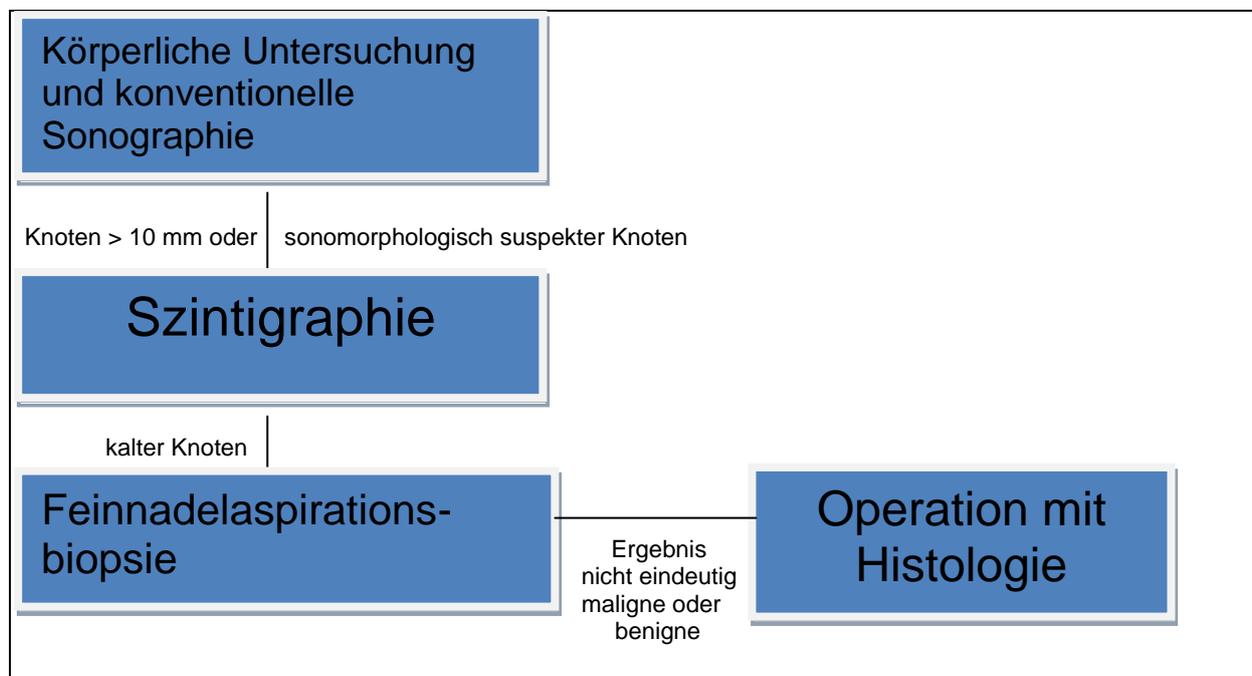


Abb.1: Diagnostischer Algorithmus zum Vorgehen bei Schilddrüsenknoten, erstellt von Christine Neuwirt, Universität Ulm 2013; Knoten > 10 mm = Schilddrüsenknoten, dessen Durchmesser 10 mm oder mehr beträgt; Sonomorphologisch suspekter Knoten= Jene Schilddrüsenknoten, welche sonographische Malignitätskriterien aufweisen, wie zum Beispiel eine Hypoechogenität oder Mikrokalzifizierungen, Kalter Knoten= Knoten, welcher kein Radionuklid in der Szintigraphie speichert.

Elastographie

Grundlagen der Elastizität

Die Palpation als Mittel der körperlichen Untersuchung stellt eine einfache Möglichkeit dar, Vergrößerungen oder lokale Verhärtungen der Schilddrüse festzustellen. Dabei macht man sich die Annahme zu Nutze, dass Neubildungen, insbesondere bösartige, eine härtere Konsistenz aufweisen. Nach diesem einfachen Prinzip arbeitet auch die erstmals 1991 von Ophir et al. beschriebene Elastographie [7]. Zur Objektivierung der Gewebehärte wird hierfür die Elastizität herangezogen. Diese beschreibt die Formänderung, die bei einer äußeren Krafteinwirkung auf einen Gegenstand entsteht, dieser jedoch wieder seine Ausgangsposition nach dem Wegfall der Kraft erreicht. In der Physik werden drei Arten von Elastizität unterschieden:

- Das linear-elastische Verhalten
- Das nicht-Linear-elastische Verhalten, auch Gummielastizität genannt
- Die elastische Hysterese, bei der nach Aussetzen der Krafteinwirkung eine Formänderung zurück bleibt.

Beim linear-elastischen Verhalten bildet die Elastizität bzw. das materialabhängige Elastizitätsmodul (E-Modul), die Proportionalitätskonstante zwischen der Spannung und der Dehnung. Dieser Sachverhalt wird im Hook'schen Gesetz (Abb. 2) beschrieben und folgt der Formel:

$$\delta_x = E * \epsilon_x$$

Abb. 2: Hook'sches Gesetz, δ_x = Spannung [N/mm²], E = Elastizitätsmodul [N/mm²], ϵ_x = Dehnung (dimensionslos)

Wird jedoch eine gewisse Kraft überschritten, tritt zusätzlich eine plastische Deformation auf und die Formveränderung ist nicht mehr komplett reversibel. Dieser Punkt wird als Elastizitätsgrenze beschrieben und ist ebenfalls materialabhängig.

Biologische Systemen zeigen meist ein viskoelastisches Verhalten, bei welchem die Rückkehr zur Ursprungsposition nach Beendigung der Krafteinwirkung nur unvollständig ist, durch langsamere Fließvorgänge das Gewebe aber anschließend wieder in die Ausgangsposition zurück kehrt. [16]

Techniken der Elastographie

Wie bereits erwähnt, nutzt die Elastographie als neues Ultraschallverfahren die Annahme, dass pathologisch verändertes Gewebe elastisch weniger verformbar ist, als gesundes. Durch Kompression entsteht eine Deformierung des Gewebes, die erfasst werden kann. Zur Objektivierung dieses Vorganges gibt es sowohl qualitative als auch quantitative Verfahren, die sich in ihrer Technik unterscheiden. Bei den qualitativen Verfahren werden nochmals rein qualitative und semi-quantitative Ansätze unterschieden. Beispiele für rein qualitative Verfahren sind die quasi-statische Elastographie und die Real-Time Elastographie. Beides sind Verfahren, bei denen der Schallkopf genutzt wird, um das Gewebe zu komprimieren. Es wird nur die Verformung in axialer Richtung gemessen. Daraus entsteht im Anschluss im Falle der quasi-statischen Technik ein hochauflösendes Bild in Graustufen, welche die relativen Steifheitsgrade des Organparenchyms repräsentieren, bei der Real-Time Elastographie entsteht eine Farbkarte, welche neben dem B-Bild erscheint und verschiedene Steifheitsgrade repräsentiert. Anschließend muss der Untersucher das zu untersuchende Gewebe je nach Farbgrad in eine Skala von eins bis vier einordnen [6]. Bei der semi-quantitativen Elastographie, wird die Elastizität einer Läsion mit derer des umliegenden Schilddrüsengewebes verglichen und es wird ein Scherindex errechnet. Dafür wird das Gewebe entweder wieder manuell komprimiert oder aber die natürliche Pulsation der Arteria carotis als Kompressionsquelle genutzt. Nachfolgend wird ein sogenannter „Schilddrüsen-Steifheits-Index“ oder „Elastizitäts-Kontrast-Index“ zwischen carotisnahem Gewebe und der Läsion gebildet. Bei all diesen Methoden muss bedacht werden, dass es keine absoluten Referenzen gibt, das heißt jedes Bild enthält, ungeachtet der absoluten Steifigkeiten nur relative Härtegrade, verglichen mit dem umliegenden Schilddrüsengewebe [21, 35]. Ein weiterer Nachteil der qualitativen Verfahren ist die schlechte Standardisierungsmöglichkeit der Ergebnisse. Jeder Untersucher appliziert einen unterschiedlichen Druck auf das Gewebe, was selbstverständlich die Ergebnisse verändert. Des Weiteren muss die elastographische Farbkarte interpretiert werden und Areale mit unterschiedlichen Härtegraden müssen in Kategorien eingeteilt werden, was wiederum Spielraum für unterschiedliche Interpretationen lässt. Gegen die qualitativen Verfahren abzugrenzen ist die ShearWave Elastographie, zu Deutsch Scherwellen-Elastographie, die quantitative Messwerte liefert. Sie lässt sich nochmals unterteilen in die transiente Elastographie (FibroScan®, Echsosens,

Frankreich), die Supersonic-Elastographie und die Acoustic Radiation Force Impulse-Elastographie (ARFI). Die transiente Elastographie erzeugt durch Vibration Scherwellen, deren Ausbreitungsgeschwindigkeit ermittelt wird. Haupteinsatzgebiet ist die Diagnostik der Leberfibrose und Leberzirrhose [21]. Nachteil dieses Verfahrens ist die Eindimensionalität, denn es wird kein B-Bild unter das Elastographiebild gelagert. Die Supersonic-Elastographie arbeitet mit automatischer mechanischer Vibration des Schallkopfes. Die Signale werden mit Überschallgeschwindigkeit ausgestrahlt und induzieren die Entstehung und Ausbreitung von Scherwellen im zu untersuchenden Organgewebe. Bis zu 20.000 Bilder können pro Sekunde im Anschluss detektiert werden, sodass innerhalb von 20 ms die Datenverarbeitung abgeschlossen ist und letztendlich die Elastizitätsmodule in kPA berechnet werden können [1, 15]. Eines der neusten Verfahren ist das ARFI. Hier wird automatisiert ein akustisches Signal ausgesendet, das im Gewebe durch Absorption von Energie die Ausbreitung von Scherwellen induziert. Die Scherwellen breiten sich senkrecht zum ausgesendeten Signal aus und werden von der Schallsonde detektiert. Durch die Messung der Zeit bis zur maximalen Verformung des Gewebes und durch Messung der Zeit bis zum Erreichen des Ausgangszustands können mittels speziellen Algorithmen die Scherwellengeschwindigkeiten rekonstruiert werden. Da die Geschwindigkeit der Scherwelle proportional zum Quadrat des Elastizitätsmodul ist, zeigt eine hohe Geschwindigkeit der Scherwelle ein steiferes Gewebe mit einem hohen Elastizitätsmodul an, wohingegen weichere Gewebe durch niedrige Scherwellengeschwindigkeiten angezeigt werden. Vorteil der quantitativen Methoden ist die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, durch Generierung absoluter Messwerte. Es muss kein manueller Druck appliziert werden und es müssen auch keine Farbtöne bestimmten Steifheitsgraden zugeordnet werden. Nachteile der quantitativen Verfahren ergeben sich aus der zu verarbeitenden Datenmenge, die zu einer schlechteren Bildauflösung führen. Die ARFI-Elastographie kann anhand von verschiedenen Messtechniken nochmals unterteilt werden, so gibt es zum einen das Virtual TouchTM Imaging (ARFI-VTI), bei dem eine schwarz-weiße Farbkarte erstellt wird. Schwarze Bereiche repräsentieren hartes Gewebe, weißes hingegen weiches [42]. Als weitere Technik ist die Virtual TouchTM Quantification (ARFI-VTQ) zu nennen, bei welcher der Untersucher eine einzelne, sogenannte region of interest (ROI) mit einer festen Größe von 5 mm² in das B-Bild positionieren kann und in der definierten Region einen absoluten

Messwert in m/s erhält. Bei beiden Verfahren wird jeweils nur ein sogenannter „push pulse“, also das akustische Signal, welches für die Scherwellengeneration verantwortlich ist, gesendet und auch nur eine Messung kann pro B-Bild angefertigt werden. Als letztes ist noch das neueste Verfahren, das Virtual Touch™ Imaging and Quantification (ARFI-VTIQ) zu nennen, das die beiden vorher genannten ARFI Techniken kombiniert. Hierbei werden gleichzeitig mehrere push pulse mit Frequenzen zwischen 4,0 MHz bis 5,71 MHz in unterschiedliche Tiefen gesendet. Der Untersucher kann durch das Auswählen der VTIQ Technik eine größenveränderbare Box, auch Q-Box genannt, über das B-Bild legen. Nach Auslösen eines Knopfes wird eine Farbkarte, die als Elastogramm bezeichnet wird, in der Q-Box erstellt. Hierbei spiegeln blaue Farben weiches Gewebe und rote Farben hartes Gewebe wieder. Anschließend ist es möglich manuell beliebige ROIs mit einer Größe von $1,5 \text{ mm}^2$ in das Elastogramm zu legen. Innerhalb dieser ROIs wird die Scherwellengeschwindigkeit ermittelt und in m/s am rechten Bildschirmrand, zusammen mit der jeweiligen Messtiefe, angezeigt [22]. Weiterhin erstellt die VTIQ Software ein Bild mit Aussagen zur Qualität der erstellten Farbkarte. Grüne Bereiche stehen für eine gute Bildqualität, gelbe für eine grenzwertige und rote für eine schlechte Qualität der Bilder. So kann der Untersucher sofort kontrollieren, ob das angefertigte Bild hochwertig genug ist. Ferner wird eine Farbkarte zur Gewebeverschiebung generiert, dunkelblaue Bereiche stehen hierbei für wenig Verschiebung innerhalb des untersuchten Gewebes, hellblaue hingegen für eine starke Verschiebung [19].

In Zukunft könnte die Elastographie Teil der Basisdiagnostik für Schilddrüsenerkrankungen werden, denn durch die hohen Prävalenzraten erscheint es sinnvoll, eine ergänzende, oder sogar eine sensitivere Methode zur Einschätzung von Pathologien der Schilddrüse als den konventionellen Ultraschall zu etablieren. Besonderes Augenmerk sollte auf der Differenzierung zwischen den so häufigen benignen Knoten und den seltenen malignen Neoplasien liegen. Mehrere Studien konnten zeigen, dass vor allem die ARFI-Elastographie in der Lage ist, malignitätsverdächtige Läsionen zuverlässig darzustellen. Gu et al. untersuchten hierfür 71 Patienten mit insgesamt 98 Knoten und konnten zeigen, dass bei einer Scherwellengeschwindigkeit von 2,555 m/s die Sensitivität zur Detektierung maligner Läsionen 86,36 %, die Spezifität 93,42 % betrug. Beim Vorliegen einer

Scherwellengeschwindigkeit von mehr als 3,45 m/s betrug sie Sensitivität 63,6 %, die Spezifität sogar 100 % [17].

Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen, sodass sich die ARFI-Elastographie als innovatives, hilfreiches Mittel im diagnostischen Algorithmus erweisen könnte [6, 13, 18, 38, 40].

Möglicherweise könnte die neue Technik als Entscheidungshilfe dienen, welche Knoten und vor allem welche Areale des Knoten mittels einer Punktion untersucht werden sollten. So könnte die Rate der unnötigen Punktionen und der nicht aussagekräftigen Aspiate gesenkt werden. Denkbar wäre auch eine verbesserte diagnostische Präzision in Bezug auf das follikuläre Karzinom.

Selbst bei diffusen Schilddrüsenerkrankungen, wie der Hashimoto-Thyreoiditis, kann die Elastographie hilfreich sein. Knoten, die krankheitsassoziiert entstehen, können zuverlässiger als durch den konventionellen Ultraschall detektiert werden, wie Yildirim et al. zeigen konnten [39]. Sporea et al. konstatierten, dass die ARFI-Elastographie womöglich sogar in der Diagnostik diffuser Pathologien eingesetzt werden kann. Ab einem Grenzwert von 2,36 m/s konnten sie eine diffuse Schilddrüsenerkrankung mit einer Sensitivität von 62,5 % und Spezifität von 79,5 % vorhersagen [33].

Trotz zahlreichen Vorteilen ist die Elastographie auch anfällig für Fehler. Zystische Läsionen können das Messergebnis verfälschen, da sich die Scherwellen nicht im flüssigen Medium ausbreiten können. Genauso kann die Verkalkung eines Knoten zu sehr hohen Scherwellengeschwindigkeiten führen, was unter Umständen zu falsch-positiven Ergebnissen führen kann [2, 27]. Daher sind weitere Studien nötig, um den Stellenwert der Elastographie zu eruieren und Störfaktoren zu erkennen. Um jedoch objektive Aussagen treffen zu können, ist es von Bedeutung einen Schritt zurück zu gehen und vor dem Vergleich von Pathologien der Schilddrüse Normwertintervalle an gesunden Organen zu definieren. Bisher existieren kaum Studien zu Normwerten, die mittels der VTIQ-Technik generiert wurden. Diese ist bei der Firma Siemens nur in dem Ultraschallgerät Acuson S3000 enthalten. Zahlreiche Studien beschäftigten sich lediglich mit dem Vorgängermodell, dem Acuson S2000, welches die VTIQ-Technik nicht enthält.

Fragestellungen

Ziel dieser Studie war es daher in einer groß angelegte Querschnittsstudie Normwerte für die ARFI- VTIQ an der Schilddrüse zu generieren. Die Werte können anschließend für weitere Studien als Grundlage zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Veränderungen der Schilddrüse dienen. Weiterhin sollen mögliche natürliche Einflussfaktoren wie das Geschlecht oder das Alter, im Kontext mit der normalen Scherwellengeschwindigkeit untersucht werden.

2 Material, Methoden und Probanden

Die prospektive klinische Querschnittsstudie wurde im Zeitraum vom 05. März 2013 bis zum 09. August 2013 im Zentralen Ultraschall, Abteilung Innere Medizin I des Universitätsklinikums Ulm durchgeführt. Zur Normwertgenerierung wurden gesunde, freiwillige Probanden rekrutiert, bei welchen Messungen an der Schilddrüse vorgenommen wurden. Die Studie entstand in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe. Diese ist ein Zusammenschluss von neun Doktoranden, die allesamt an Dissertationen zu verschiedenen Themen der Elastographie arbeiten. Folgende Personen sind Mitglieder: Christine Neuwirt, Sabrina Galgenmüller, Sabina Stumpf, Judith Schulze, Simon Boretzki, Anne Heizelmann, Jonas Wakker, Sarah Uhlemann und Beryl Emrich. Darüber hinaus wurde im Anschluss an die eigentliche Studie eine Weitere zur Inter- und Intraraterreliabilität durchgeführt, da die Normwerte von neun Doktoranden erhoben wurden und somit die Untersucherunabhängigkeit der Technik gezeigt werden sollte.

Der Ablauf dieser Zusatzstudie sowie die Ergebnisse und die Diskussion befinden sich im Anhang, da diese Daten von allen Mitgliedern der Studiengruppe in der jeweiligen Dissertation verwendet werden.

2.1. Probandenstudie

2.1.1. Studienrahmen und Studiendesign

Die Studie wurde mit Erlaubnis des Ethikkomitees der Landesärztekammer Baden-Württemberg durchgeführt und stimmt mit der Deklaration von Helsinki, letzte revidierte Fassung Seoul 2008, überein. Die Untersuchungen erfolgten in Kooperation mit der Klinik für Innere Medizin I, der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Ulm, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm.

Die Rekrutierung der freiwilligen gesunden Probanden erfolgte mittels Aushängen, Anzeigen in der Zeitung und persönlichen Ansprachen im Zeitraum von März 2013 bis August 2013. Zur Durchführung der Studie erhielt jeder Teilnehmer einen individuellen Untersuchungstermin im Zentralen Ultraschall, Abteilung Innere Medizin I des Universitätsklinikums Ulm. Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch

über die Durchführung und die Ziele der Untersuchungen wurde das Einverständnis der Probanden in schriftlicher Form dokumentiert (Einwilligungserklärung siehe Anhang Abb. 28).

Das Endziel der Studie war die Erstellung von Normwerten für die ARFI-Elastographie an gesunden Schilddrüsen, um eine Grundlage für weitere Studien zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Veränderungen der Schilddrüse zu schaffen. Womöglich wäre es sogar denkbar, die ARFI-Elastographie in den bestehenden Algorhythmus zur Abklärung von Schilddrüsenknoten mit aufzunehmen.

Des Weiteren sollten folgende mögliche Einflussfaktoren auf die Scherwellengeschwindigkeit untersucht werden:

- Das Geschlecht des Probanden
- Das Alter des Probanden
- Das Schilddrüsenvolumen
- Die Messtiefe
- Der Unterschied zwischen dem rechten /linken Schilddrüsenlappen
- Die Einnahme oraler Kontrazeptiva
- Der Body Mass Index
- Das Bestehen von kleinen Zysten außerhalb des Messgebietes
- Das Rauchen

Vor der Untersuchung wurden demographische sowie weitere personenbezogene Daten festgehalten, welche auf einem Erhebungsbogen (siehe Anhang Abb. 29) festgehalten wurden und im Abschnitt 2.1.4. näher beschrieben werden. Da der Anamnesebogen von allen Mitgliedern der Elastographie-Studiengruppe genutzt wurde, enthält der Anamnesebogen für die Schilddrüse unerhebliche Daten. Relevante Angaben sind farblich hervorgehoben. Der Untersuchungsvorgang zum Ausschluss von abnormen sonographischen Befunden wird in Abschnitt 2.1.4.1 erläutert, die Erstellung der Elastographiewerte in Abschnitt 2.1.4.2.

2.1.2. Studienkollektiv

Als Einschlusskriterien wurden die schriftliche Einverständnis der Probanden nach Aufklärung und das Alter ≥ 18 Jahre definiert. Um möglichst repräsentative

Ergebnisse zu erhalten, war es notwendig ausschließlich gesunde Probanden, das heißt ohne chronische Vorerkrankungen oder Pathologien in der Schilddrüse einzuschließen. Daher führten folgende Auswahlkriterien zum Ausschluss aus der Studie:

- Anamnestisch erfasste, bekannte Erkrankungen der Schilddrüse (Zum Beispiel M. Hashimoto, M. Basedow, Struma diffusa, Fokale Läsionen der Schilddrüse)
- Auffällige Befunde während der Ultraschalluntersuchung (Zum Beispiel Organvergrößerungen, veränderte Echotextur, fokale Läsionen, komplizierte Zysten)
- Unvollständige Datenerhebung oder unvollständige Messwerte
- Schwangerschaft
- aktuelle Infektionserkrankung
- regelmäßiger Drogenkonsum (Zum Beispiel THC, Heroin)
- BMI ≥ 30 kg/m²
- Alter < 18 Jahre
- Regelmäßige Einnahme eines der folgenden Medikamentengruppen:
 - Antihypertensiva (Zum Beispiel Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Ca-Antagonisten)
 - Antidepressiva jeglicher Klasse
 - Cortisolpräparate
 - Opioid- und Nichtopioidanalgetika
 - Aromatasehemmer
 - Methadon

Mit Hilfe der Auswahlkriterien sollten nach Möglichkeit alle eliminierbaren Störfaktoren exkludiert werden, um gut vergleichbare Daten zu erhalten. Es ist ohne wissenschaftliche Überprüfung nicht möglich, den Einfluss von oben genannten Fakten vorherzusagen. Schwangere wurden ausgeschlossen, da es keine Daten zur sicheren Unschädlichkeit der Methode für das ungeborene Kind gibt und sich eine potentielle Gewebeerwärmung während der ARFI-Elastographie schädlich auswirken könnte.

Im Zeitraum von 05.03.2013 bis zum 09.08.2013 wurden insgesamt 323 Probanden untersucht. 129 Probanden mussten aufgrund von oben genannten Ausschlusskriterien im Nachhinein von den Berechnungen ausgeschlossen werden. Hierzu zeigt Abb. 3 eine Übersicht, wie das Normwertkollektiv entstand und welche Probanden ausgeschlossen wurden.

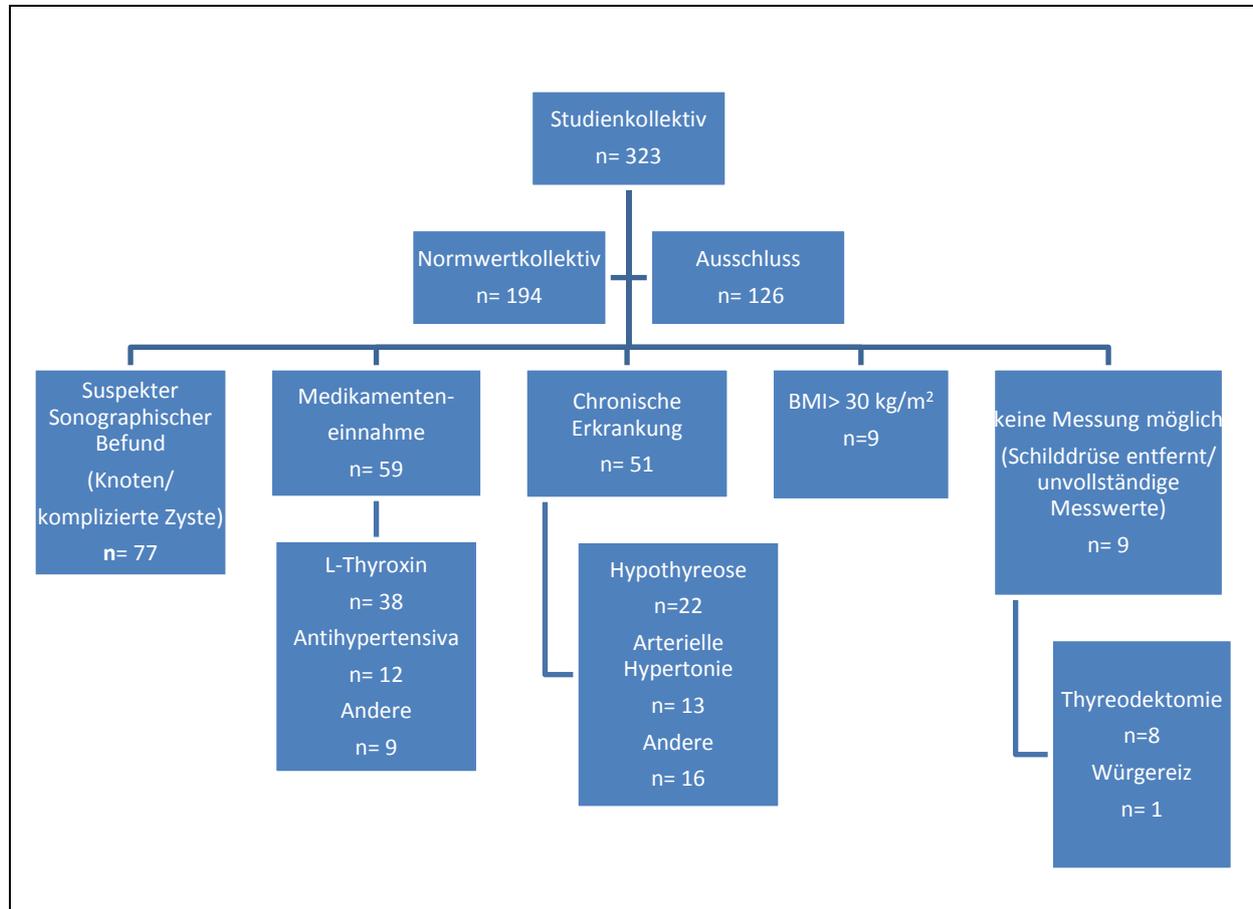


Abb. 3: Übersicht über das Normwertkollektiv der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, sowie Übersicht zu ausgeschlossenen Probanden mit jeweiligem Ausschlussgrund, Universität Ulm 2013; n= Anzahl an Probanden

Einige Probanden waren aus mehreren Gründen für die Studie ungeeignet, im Folgenden werden jedoch alle Ausschlusskategorien einzeln mit den jeweiligen Probandenzahlen beleuchtet.

Während der vorgeschalteten Sonographie der Schilddrüse sollten sichtbare Pathologien aufgedeckt werden, da bei jeglichen Neubildungen der Schilddrüse potentielle Veränderung der Elastizität entstehen könnten. Deshalb war es für die Generierung der Normwerte wichtig, ausschließlich unveränderte Organe zu berücksichtigen. Es zeigten sich bei dieser Voruntersuchung bei 77 Teilnehmern auffällige Befunde, in 56 Fällen waren es fokale, teilweise auch multifokale Läsionen

der Schilddrüse. Die Knoten wurden vermessen, die Bilder dokumentiert und durch einen hinzugezogenen erfahrenen Arzt beurteilt. Im Anschluss wurde die Empfehlung zur Vorstellung bei dem jeweiligen Hausarzt ausgesprochen und die Werte der Betroffenen fanden keinen Eingang in die Studie. Die restlichen 21 suspekten Befunde waren komplizierte Zysten, die nicht vollständig echoleer waren, sondern Verkalkungen und teilweise auch Septierungen zeigten. Das Procedere in diesen Fällen war das Gleiche wie bei den Probanden mit Knoten in der Schilddrüse. Neun Probanden mussten wegen einem Body Mass Index von $> 30 \text{ kg/m}^2$ ausgeschlossen werden. Dieses Ausschlusskriterium wurde wegen möglichen Auswirkungen auf die Scherwellengeschwindigkeit durch vermehrtes Bestehen von Fettgewebe gewählt. Durch eine Verlängerung der Vorlaufstrecke könnte das Elastographiesignal Energieverluste erfahren und somit abweichende Messwerte liefern. Auf Grund von anamnestisch erfassten chronischen Erkrankungen mussten im Nachhinein 51 Probanden ausgeschlossen werden. Davon litten 13 an einer arteriellen Hypertonie, 22 an einer Hyperthyreose, bei sechs Probanden war eine Hashimoto-Thyreoiditis bekannt, einer gab eine Hyperthyreose an. Bei zwei Freiwilligen war ein Asthma bronchiale eruierbar, bei weiteren zwei eine COPD. Ein Proband musste wegen dem MEN-2 Syndrom ausgeschlossen werden, zwei Probandinnen gaben in der Anamnese eine kürzlich überstandene bösartige Neoplasie der Brustdrüse an. Schließlich wurden zwei an M. Crohn erkrankte Personen nicht mit aufgenommen. Acht Probanden schieden wegen partiellen oder kompletten Thyreodektomien aus, ein Studienteilnehmer entwickelte während dem Untersuchungsvorgang einen starken Würgereiz, sodass die Messung nicht fertig gestellt werden konnte. Mit gleicher Strenge wurden Probanden, die regelmäßig Medikamente einnehmen behandelt, denn für gut vergleichbare Daten zur Normwertgenerierung sollten alle etwaigen Störfaktoren eliminiert werden. Hierzu mussten 59 Probanden ausgeschlossen werden. Der größte Anteil nahm das Schilddrüsenhormon L-Thyroxin, zwölf weitere waren unter einer antihypertensiven Therapie. Vier Probanden nahmen Antidepressiva, einer Marcumar und zwei weitere Cortisol. Letztlich gab es eine Probandin mit diversen Präparaten zur Schmerztherapie (Opioid- und Nichtopioidanalgetika, in Kombination mit Antiepileptika) und eine weitere, welche sich unter einer Heroinersatztherapie mit Dolamidon befand. Probandinnen, die lediglich orale Kontrazeptiva als regelmäßige Medikation angaben, verblieben im Normwertkollektiv, die potentielle Abhängigkeit

der Scherwellengeschwindigkeit wurde in der Ergebnisauswertung untersucht. Einige Probanden fanden trotz bekannter Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme Eingang in die Datenauswertung. Folgende Krankheitsbilder wurden als vernachlässigbar erachtet: eine Gastritis, zum Studienzeitpunkt nicht medikamentös behandelt, ein angeborener, hämodynamisch irrelevanter Herzfehler (AV-Block Grad I), eine latente Eisenmangelanämie, eine Neurodermitis und eine Psoriasis. Ebenso verblieben eine chronisch rezidivierende Otitis media, die aktuell nicht therapiert wurde, eine Achillessehnenruptur und schließlich ein unbehandelter M. Bechterew im Normwertkollektiv. Probanden die Jodtabletten, Eisenpräparate und Antiallergika, wie zum Beispiel Cetirizin bei Bedarf, einnahmen, gingen auch in das Studienkollektiv ein.

2.1.3. Studienbeteiligung

Wie bereits erwähnt konnten insgesamt 323 Probanden verzeichnet werden, wobei 199 Frauen (61,6 %) und 124 Männer (38,4 %) teilnahmen. Nach dem Ausschluss von 129 Probanden, gingen schließlich die Werte von 194 Testpersonen in die Auswertungen mit ein. Das durchschnittliche Alter betrug 31,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 13,3 Jahren, wobei die jüngsten Teilnehmer 18 Jahre alt waren und die ältesten 82 Jahre alt.

Es nahmen insgesamt 104 Frauen (53,6 %) mit einem mittleren Alter von $32,0 \pm 13,4$ Jahren teil und 90 Männer (46,4 %) mit einem mittleren Alter von $31,2 \pm 13,3$ Jahren. Die Altersspanne bei den Frauen erstreckte sich von 18 - 73 Jahren, bei den Männern von 20 - 82 Jahren. Als weiteres wichtiges Probandenkriterium wurde der BMI erhoben, dieser wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$\frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Abb. 4: Formel zur Berechnung des Body Mass Index (BMI) in kg/m^2

Der mittlere BMI betrug $22,5 \text{ kg/m}^2 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$, der tiefste Wert lag bei $17,6 \text{ kg/m}^2$, der höchste bei $28,6 \text{ kg/m}^2$. Bei den Frauen zeigte sich ein durchschnittlicher BMI von $21,8 \pm 2,2 \text{ kg/m}^2$, der tiefste Wert lag bei $17,6 \text{ kg/m}^2$ der höchste bei $28,6 \text{ kg/m}^2$.

Die Männer zeigten eine Spannweite von 18,5 - 28 kg/m², der mittlere Wert war bei 23,4 ± 2,3 kg/m². Unter den eingeschlossenen Probanden befanden sich 16 (8,8 %) Raucher, darunter 11 weibliche und sechs männliche. Tabelle 1 zeigt die wichtigsten Probandencharakteristika.

Tab 1: Probandencharakteristika des Normwertkollektivs der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; n= Anzahl der Probanden, Mean= Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, BMI= Body Mass Index, p-Wert= Signifikanzwert

	Frauen (n=104; 53,6 %)	Männer (n=90; 46,4 %)	Gesamt (n= 194)	
	Mean ± STD Median (Range)			p-Wert
Alter (in Jahren)	32,0 ± 13,4 26,0 (18,0 - 73,0)	31,2 ± 13,3 25,0 (20,0 - 82,0)	31,6 ± 13,3 25,0 (18,0 - 82,0)	0,9579
BMI (in kg/m²)	21,8 ± 2,2 21,3 (17,6 - 28,6)	23,4 ± 2,3 23,2 (18,5 - 28,1)	22,5 ± 2,4 22,2 (17,6 - 28,6)	<0,0001
Rauchen				
<i>nein</i>	93 (89,4 %)	84 (93,3 %)	177 (91,2 %)	0,3368
<i>ja</i>	11 (10,6 %)	6 (6,7 %)	16 (8,8 %)	

2.1.4. Untersuchungsvorgang

2.1.4.1 Konventionelle Ultraschalluntersuchung

Die Ultraschalluntersuchungen wurden alle mit dem Gerät Acuson S3000 (Siemens Medical Solutions USA, Inc.) mit der Virtual Touch™ Imaging and Quantification (VTIQ) Technik durchgeführt.

Die Messung wurde nach einem standardisierten Messprotokoll durchgeführt, ein Ausschnitt ist in Abb. 5 gezeigt (Vollständiges Messprotokoll im Anhang Abb. 30). Die Werte wurden handschriftlich in das Messprotokoll eingetragen, zusätzlich wurde

eine Excel-Tabelle angelegt, das Programm ViewPoint Ultraschall Version 5.6.13.694 diente schließlich zur Sicherung der entstandenen Bilder.

Schilddrüse:

B-Bild-Sonografie:

Rechts: Größe (mm): Tiefe _____ Breite _____ Länge _____ Volumen: _____

Links: Größe (mm): Tiefe _____ Breite _____ Länge _____ Volumen: _____

Breite Isthmus (mm): _____

Echogenität: Echoreich Echonormal Echoarm

Homogenität: Homogen Inhomogen

Farbdoppler (Längsschnitt, Gerätegrundeinstellung auf 1):

Normale Perfusion Hypervaskularisiert Hypovaskularisiert

Raumforderungen:

Zyste Knoten andere Entität : _____

Anzahl:

Größe:

Lokalisation:

Abb. 5: Ausschnitt aus dem Messprotokoll der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2013

Zu Beginn der Untersuchung erhielt jeder Proband eine Kontrollsonographie der Schilddrüse (Linearschallkopf, 7-12 MHz), denn es sollten nur Probanden mit einer gesunden Schilddrüse in die Studie aufgenommen werden. Hierzu wurde der Patient auf dem Rücken liegend gelagert, außerdem wurde der Proband gebeten, den Kopf zu reclinieren. Der Schallkopf wurde im Längsschnitt parallel zum Musculus Sternocleidomastoideus aufgesetzt, bei Querschnitten diente das Jugulum als Orientierung, ab dem die Schilddrüse aufgesucht wurde. Zuerst verschaffte sich der Untersucher einen allgemeinen Überblick über die Größe, Form und Echotextur der Schilddrüse, wobei beide Lappen einzeln und in zwei Ebenen beurteilt wurden. Auch der Isthmus wurde durchgemustert. Die Echogenität wurde, ebenso wie die Homogenität in Kategorien unterteilt (siehe Abb. 5). Zur Messung eines Schilddrüsenlappens stellte der Untersucher die größte Ausdehnung der Schilddrüse

im B-Bild ein, sodass im Anschluss die Länge gemessen werden konnte. Um die Tiefe und die Breite eines Schilddrüsenlappens zu ermitteln wurde der Schallkopf um 90 Grad gedreht, danach wurde wiederum die größte Ausdehnung zur Messung aufgesucht. Letztlich wurde die Breite des Isthmus vermessen. Einen beispielhaften Messvorgang zeigen Abb. 6 und Abb. 7.

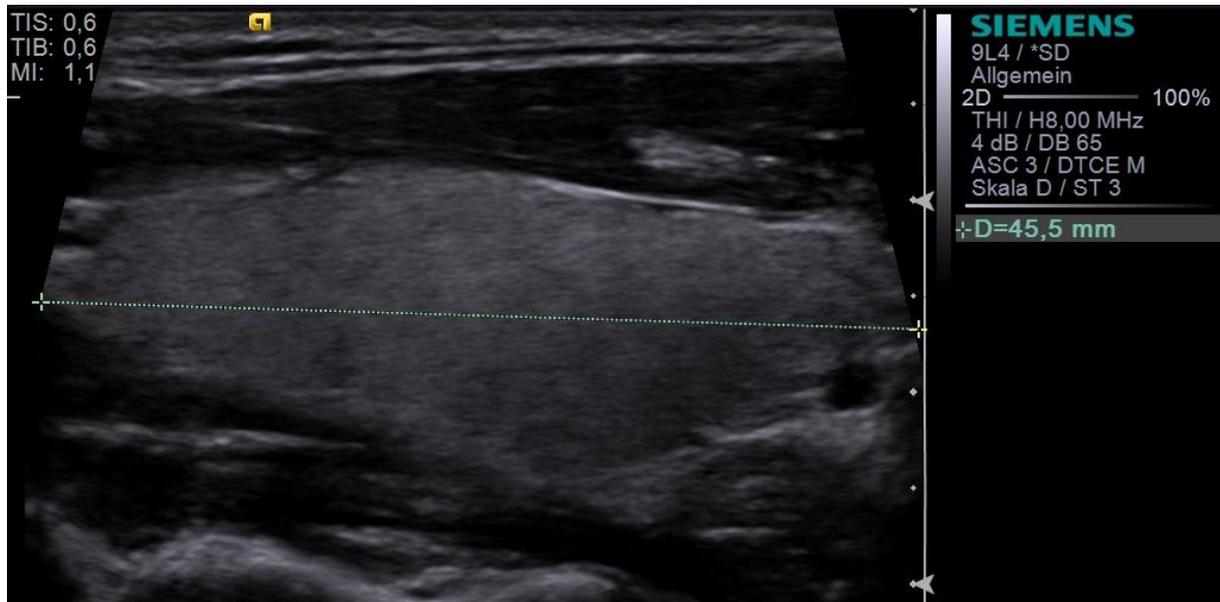


Abb. 6: Messung der Länge eines Schilddrüsenlappens mittels Sonographie für das Normwertkollektiv der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2013

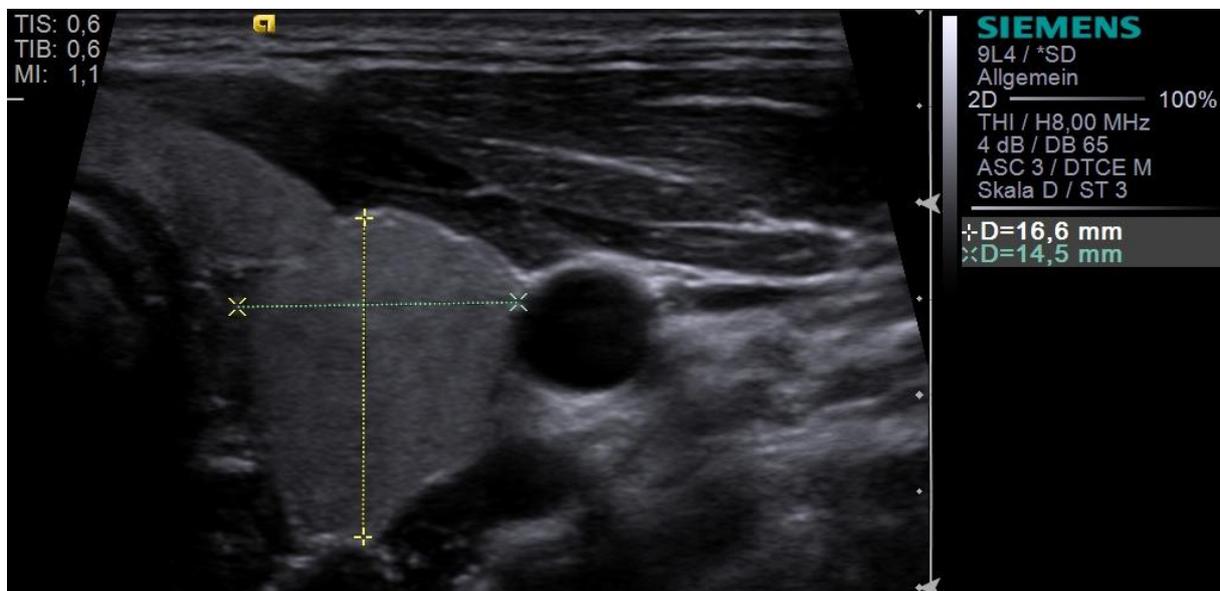


Abb. 7: Messungen der Tiefe und der Breite eines Schilddrüsenlappens mittels Sonographie für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2013

Die erhaltenen Werte wurden wie oben erwähnt dokumentiert und das Volumen des Organs wurde nach folgender Formel (Abb. 8) errechnet und dokumentiert:

$$\text{Volumen Schilddrüsenlappen} = \frac{\text{Länge (mm)}}{10} * \frac{\text{Breite (mm)}}{10} * \frac{\text{Tiefe (mm)}}{10} * 0,5$$

Abb. 8: Formel zur Berechnung des Volumens der Schilddrüse mittels Sonographie

Diese Grafik wurde bereits veröffentlicht in:

Neuwirt C, Jaeger H, Kratzer W, Tasdemir S, Haenle MM, Graeter T: Acoustic radiation force imaging of the thyroid- generation of reference values by Virtual Touch Imaging and Quantification, Clinical Imaging 40 (5):1061-4(2016).

Das Volumen beider Lappen wurde zu dem Gesamtvolumen addiert.

Die Vaskularisierung wurde außerdem mit der Dopplersonographie beurteilt. Am Gerät wurde hierzu die Einstellung Persistenz=1 und Filter=1 gewählt und der Schallkopf längs des Musculus Sternocleidomastoideus positioniert. Die Tabelle 2 bietet eine Übersicht zu dem Schilddrüsenprofil des Studienkollektivs.

Tab. 2: Schilddrüsenmaße (in mm) und –volumen (in ml) des Normwertekollektivs der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; n= Anzahl der Probanden Mean=Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, p-Wert= Signifikanzwert, rechts=Rechter Schilddrüsenlappen, links= Linker Schilddrüsenlappen

	Frauen (n=104; 53,6 %)	Männer (n=90; 46,4 %)	Gesamt (n=194)	
	Mean ± STD Median (Range)			p-Wert
rechts				
<i>Tiefe</i> (in mm)	14,3 ± 2,3 14,00 (7,8 - 20,0)	16,7 ± 2,8 16,1 (10,0 - 24,0)	15,4 ± 2,8 15,0 (7,8 - 24,0)	<0,0001
<i>Breite</i> (in mm)	15,1 ± 2,6 15,0 (9,3 - 22,0)	16,7 ± 3,0 17,0 (9,1 - 25,0)	15,8 ± 2,9 16,0 (9,1 - 25,0)	0,0002
<i>Länge</i> (in mm)	42,3 ± 6,8 40,6 (30,0 - 63,0)	46,6 ± 7,6 47,0 (26,0 - 64,0)	44,3 ± 7,5 43,6 (26,0 - 64,0)	<0,0001
<i>Volumen</i> (in ml)	4,7 ± 1,6 4,4 (1,4 - 9,7)	6,7 ± 2,5 5,9 (1,7 - 14,7)	5,6 ± 2,3 5,1 (1,4 - 14,7)	<0,0001
links				
<i>Tiefe</i> (in mm)	13,8 ± 2,4 14,0 (8,0 - 19,0)	15,6 ± 2,8 16,0 (9,0 - 22,2)	14,6 ± 2,7 15,0 (8,0 - 22,2)	<0,0001
<i>Breite</i> (in mm)	14,1 ± 2,5 14,0 (7,9 - 23,0)	16,0 ± 2,7 16,0 (9,0 - 23,0)	14,9 ± 2,8 15,0 (7,9 - 23,0)	<0,0001
<i>Länge</i> (in mm)	41,4 ± 6,6 40,0 (26,0 - 61,4)	45,5 ± 7,0 45,0 (25,0 - 59,0)	43,3 ± 7,1 42,9 (25,0 - 61,4)	<0,0001
<i>Volumen</i> (in ml)	4,1 ± 1,6 3,8 (1,3 - 10,3)	5,8 ± 2,1 5,6 (1,2 - 11,6)	4,9 ± 2,0 4,6 (1,2 - 11,6)	<0,0001
Volumen gesamt				
<i>(in ml)</i>	8,8 ± 2,7 8,4 (3,4 - 18,3)	12,5 ± 4,3 11,8 (2,9 - 24,7)	10,5 ± 4,0 9,9 (2,9 - 24,7)	<0,0001

Es konnte für den rechten Schilddrüsenlappen eine mittlere Tiefe von 15,4 mm mit einer Standardabweichung von 2,8 mm konstatiert werden, die Schwankungsbreite reichte von 7,8 mm bis 24,0 mm. Die mittlere Breite rechts betrug 15,8 ± 2,9 mm, mit einem Minimalwert von 9,1 mm und einem Maximalwert von 25,0 mm. Die durchschnittliche Länge betrug 44,3 ± 7,5 mm, der kleinste Wert lag bei 26,0 mm, der

größte bei 64,0 mm. Letztlich zeigte sich ein Gesamtvolumen für den rechten Schilddrüsenlappen von $5,6 \pm 2,3$ ml, mit einer Spannweite von 1,4 – 14,7 ml.

Die weiblichen Probanden wiesen für den rechten Schilddrüsenlappen folgendes Profil auf: mittlere Tiefe $14,3 \pm 2,3$ mm, minimaler Wert 7,8 mm, maximaler Wert 20,0 mm. Mittlere Breite $15,1 \pm 2,6$ mm, Spannbreite 9,3 - 22,0 mm. Mittlere Länge $42,3 \pm 6,8$ mm, Spannbreite 30,0 - 63,0 mm. Das Volumen des rechten Lappens ergab $4,7 \pm 1,6$ ml, der kleinste Wert betrug hierbei 1,4 ml, der größte 9,7 ml. Bei den Männern ergaben sich folgende Ergebnisse: mittlere Tiefe $16,7 \pm 2,8$ mm, Spannweite 10,0 - 24,0 mm. Mittlere Breite $16,7 \pm 3,0$ mm, Spannweite 9,1-25,0 mm. Mittlere Länge $46,6 \pm 7,6$ mm, Spannweite 26,0 - 64,0 mm. Gesamtvolumen rechts $6,7 \pm 2,5$ ml, der kleinste Wert lag bei 1,7 ml, der größte bei 14,7 ml.

Weiterhin ergab sich für den linken Schilddrüsenlappen eine durchschnittliche Tiefe von $14,6 \pm 2,7$ mm, hierbei betrug der minimale Wert 8,0 mm, der maximale 22,2 mm. Die durchschnittliche Breite belief sich auf $14,9 \pm 2,8$ mm, mit einer Streuung von 7,9 mm bis 23,0 mm. $43,3 \pm 7,1$ mm zeigten sich für die durchschnittliche Länge, hier betrug der kleinste Wert 25,0 mm und der größte 61,4 mm. Schlussendlich konnte ein Volumen für den linken Schilddrüsenlappen von $4,9 \pm 2,0$ ml festgestellt werden. Das kleinste Volumen betrug 1,2 ml, das größte Volumen betrug 11,6 ml. Folgendes Profil ergab sich für die weiblichen Probanden: mittlere Tiefe $13,8 \pm 2,4$ mm, Spannbreite 8,0 - 19,0 mm. Mittlere Breite $14,1 \pm 2,5$ mm, Spannbreite 7,9 - 23,0 mm. Mittlere Länge $41,4 \pm 6,6$ mm, Spannbreite 26,0 - 61,4 mm. Volumen links $4,1 \pm 1,6$ ml, der kleinste Wert war 1,3 ml, größter Wert war 10,3 ml. Die Schilddrüsenmessungen links der Männer fiel wie folgt aus: mittlere Tiefe $15,6 \pm 2,8$ mm, kleinster Wert 9,0 mm, größter Wert 22,2 mm. Mittlere Breite $16,0 \pm 2,7$ mm, kleinster Wert 9,0 mm, größter 23,0 mm. Mittlere Länge $45,5 \pm 7,0$ mm, kleinster Wert 25,0 mm, größter 59,0 mm. Volumen links $5,8 \pm 2,1$ ml, kleinster Wert 1,2 ml, größter 11,6 ml.

Als letzten Parameter bei der Schilddrüsenmessung wurden die Volumina der beiden Schilddrüsenlappen addiert, um das Gesamtvolumen zu erhalten. Es ergab sich ein durchschnittliches Gesamtvolumen von 10,5 ml, mit einer Standardabweichung von 4,0 ml. Das kleinste Gesamtvolumen belief sich auf 2,9 ml, das größte auf 24,7 ml. Die Frauen zeigten ein mittleres Gesamtvolumen von $8,8 \pm 2,7$ ml, hierbei war der kleinste Wert 3,4 ml, der größte dahingegen 18,3 ml. Somit liegt der Maximalwert knapp über der Grenze zu einer Struma, welche

definitionsgemäß ab >18 ml beginnt. Die Männer wiesen ein durchschnittliches Volumen von 12,5 ml mit einer Standardabweichung von 4,3 ml auf, bei ihnen lag der Minimalwert bei 2,9 ml, der Maximalwert bei 24,7 ml. Ab >25 ml spricht man bei männlichen Probanden von einer Struma, in dieser Studie traf dies auf keinen Mann zu.

2.1.4.2. Untersuchungsvorgang mittels Virtual Touch™ Imaging and Quantification (VTIQ)

Bei einem unauffälligen sonographischen Befund im B-Bild, wurde im Anschluss ebenfalls nach dem standardisierten Messprotokoll die Shear-Wave Elastographie durchgeführt, die untersucherunabhängig quantitative Messwerten liefert. Das Acuson S3000 arbeitet mit dem Acoustic Radiation Force Imaging, einem Real-Time Verfahren, bei welchem automatisiert ein akustisches Signal ausgesendet wird, das im Gewebe durch Absorption von Energie die Ausbreitung von Scherwellen induziert. Die Scherwellen breiten sich senkrecht zum ausgesendeten Signal aus, sodass im Folgenden die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Wellen errechnet werden kann. Die Geschwindigkeit der Scherwelle ist proportional zum Quadrat des Elastizitätsmodul, dies bedeutet, je steifer ein Gewebe ist (hohes Elastizitätsmodul), desto höher die Geschwindigkeit. Das entstandene Elastogramm wird farblich kodiert über dem B-Bild dargestellt, wobei blau für weiches Gewebe und eine niedrige Scherwellengeschwindigkeit steht, rot hingegen für hartes Gewebe mit einer hohen Scherwellengeschwindigkeit. Am Rande des Monitor ist sowohl die Scherwellengeschwindigkeit in m/s, als auch die Messtiefe zu sehen. Durch das Vorliegen einer Farbkarte, gewinnt der Untersucher einen ersten Eindruck zur Homogenität des Gewebes in Bezug auf die Elastizität. Weiterhin kann eine eventuell Invasion in gesundes Gewebe, die von einer fokalen Läsion ausgeht, sichtbar gemacht werden. Da dies als bekanntes Kriterium für Malignität gilt, könnte hier ein deutliches Zusatznutzen zur konventionellen Sonographie liegen [40]. Ein weiterer Vorteil ist die größenveränderbare Q-Box, die es ermöglicht, spezielle Bereiche zu untersuchen. Die VTQ Technik besitzt lediglich eine feste ROI, die keinen Raum zur Anpassung an die Läsion oder das zu untersuchende Gewebe bietet. Die ARFI-Elastographie hängt nicht vom Untersucher ab, denn der akustische Impuls wird automatisiert gesendet, es muss also keine manuelle Kompression erfolgen, wie dies

bei anderen Elastographieverfahren der Fall ist. Letztlich sind die quantitativen Messwerte, ausgedrückt in m/s, ein weiterer Vorteil der neuen Methode. Zur Erhebung der Messwerte wurde der Proband gebeten, den Kopf zu überstrecken und der Schallkopf wurde longitudinal, unmittelbar medial des Musculus Sternocleidomastoideus aufgesetzt. Für ein optimales Ergebnis wurde jedes Mal ein Bereich des Organs aufgesucht, indem sich lediglich homogenes Schilddrüsenparenchym befand. Größere Gefäße oder angrenzende Strukturen wurden nicht in das zu erstellende Elastogramm eingeschlossen. Die Skala zur Messung der Scherwellengeschwindigkeit kann manuell verändert werden, für die Normwertegenerierung wurde eine Skala von $v_{\min}=0,5$ m/s bis $v_{\max}=6,5$ m/s gewählt. Der Proband wurde gebeten, die Luft für etwa drei Sekunden anzuhalten und nicht zu schlucken, damit das Elastogramm erstellt werden konnte. Dazu wurde am Gerät die Einstellung VTIQ gewählt und manuell eine größenveränderbare Q-Box in das Elastographiebild eingefügt. Diese wurde so gewählt, dass der gesamte Schilddrüsenlappen in der Box enthalten war. Durch Auslösen der entsprechenden Taste erstellt das Siemens Acuson S3000 am angehaltenen Bild ein Elastogramm mit oben beschriebener Farbkodierung. Innerhalb des entstandenen Bildes konnten nun manuell 8 regions of interest (ROIs) eingefügt werden (siehe Abb. 9).

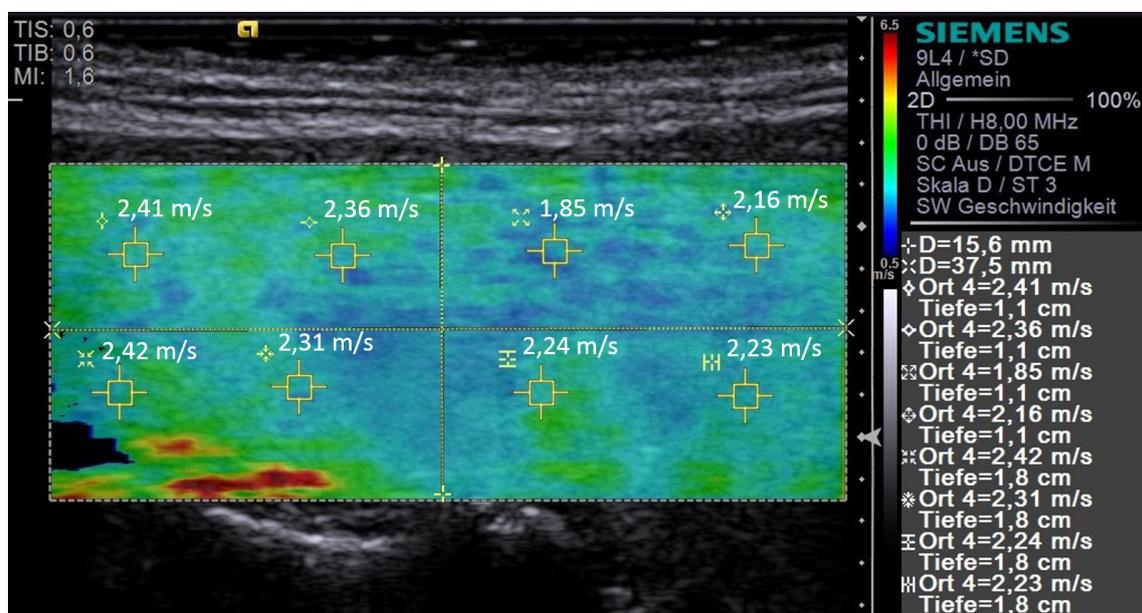


Abb. 9: Messung der Scherwellengeschwindigkeit mittels acht „regions of interest“ (ROI, kleine Boxen) im farbigen Elastogramm. Am rechten Bildrand wird unter „Ort 4“ die jeweilige Scherwellengeschwindigkeit in m/s angegeben, unter „Tiefe“ die dazugehörige Messtiefe in cm. Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2013

Diese Abbildung wurde bereits veröffentlicht in: Neuwirt C, Jaeger H, Kratzer W, Tasmemir S, Haenle MM, Graeter T: Acoustic radiation force imaging of the thyroid- generation of reference values by Virtual Touch Imaging and Quantification, Clinical Imaging 40(5):1061-4(2016).

Mittels der Software VTIQ wird die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen berechnet, um auf die elastischen Gewebeigenschaften rückzuschließen. Die Messungen wurden für jeden Schilddrüsenlappen einzeln durchgeführt. Die Bilddateien wurden schließlich in dem Programm ViewPoint 5.6 (GE Healthcare, Bildverarbeitung GmbH, Weßling, Germany) gespeichert, die Scherwellenwerte sowohl in einer Excel-Tabelle als auch dem Messprotokoll gesichert (Abb. 10).

<p><u>Shearwave-Elastografie Schilddrüse Vmax 6,5 m/s:</u> <u>Tiefeneinstellung 3,0 – 3,5 cm:</u></p> <p>Gemessen wird direkt medial des M. Sternocleidomastoideus; das ARFI-Erfassungsfenster soll knapp gesamte SD erfassen.</p> <p><u>Rechter Schilddrüsenlappen:</u></p> <p>4 ROIs in der oberen Hälfte des Erfassungsfensters: _____ m/s _____ m/s _____ m/s _____ m/s</p> <p>4 ROIs in der unteren Hälfte des Erfassungsfensters: _____ m/s _____ m/s _____ m/s _____ m/s</p> <p><u>Linker Schilddrüsenlappen:</u></p> <p>4 ROIs in der oberen Hälfte des Erfassungsfensters: _____ m/s _____ m/s _____ m/s _____ m/s</p> <p>4 ROIs in der unteren Hälfte des Erfassungsfensters: _____ m/s _____ m/s _____ m/s _____ m/s</p>

Abb. 10: Ausschnitt aus dem Messprotokoll der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2013; Shearwave-Elastografie= Scherwellen-Elastographie, Vmax= Maximale Geschwindigkeit die erfasst werden kann in m/s, M.Sternocleidomastoideus= Musculus Sternocleidomastoideus, ARFI= Acoustic Radiation Force Imaging, SD= Schilddrüse, ROI= region of interest

Bei 17 Probanden wurden während dem vorgeschalteten Ultraschall kleine, echoleere Zysten festgestellt. Da die restliche Schilddrüse in Bezug auf Größe, Echotextur und Durchblutung vollkommen normal erschien und auch anamnestisch keine Erkrankung des Organs bekannt war, verblieben die betroffenen Probanden zunächst in der Studie. Während der Erstellung der ARFI-Werte wurde strikt darauf geachtet, die Zysten außerhalb des zu messenden Areals zu lassen und somit nicht mit in die Boxplot aufzunehmen. Die Tabelle 3 bietet eine Übersicht zu den Zystencharakteristika. Die Probanden wurden nach ihrer ID verschlüsselt, weiterhin

wird die Anzahl der Zysten aus der Tabelle ersichtlich. Es wurde die Lokalisation der jeweils größten Zyste sowie deren Größe angegeben.

Tab. 3: Zystencharakteristika des Normwertkollektivs der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2013; Probanden-ID= Probanden-Identifikationsnummer zur Verschlüsselung, SD= Schilddrüse, re.= rechts, li.= links

Probanden-ID	Anzahl Zysten	Lokalisation größter Zyste	Größe in mm
8047	>5	beide SD-Lappen	5,0 x 2,4
8004	1	re. Lappen, mittleres Drittel	3,8 x 2,3
9001	2	re. Lappen, unteres Drittel	3,0 x 2,6
8172	3	re. Lappen, oberes Drittel	2,1 x 3,6
8099	4	re. Lappen, unteres Drittel	4,2 x 3,3
9003	1	re. Lappen, mittleres Drittel	2,5 x 2,0
8173	1	re. Lappen, oberes Drittel	2,1 x 0,9
9009	2	re. Lappen, unteres Drittel	3,7 x 3,4
8245	1	li. Lappen, oberes Drittel	4,7 x 2,6
8177	2	li. Lappen, mittleres Drittel	3,8 x 2,0
8083	1	re. Lappen, unteres Drittel	2,7 x 1,4
9035	1	re. Lappen, oberes Drittel	5,7 x 3,0
8227	4	re. Lappen, unteres Drittel	2,1 x 3,1
8276	1	re. Lappen, unteres Drittel	12,3 x 5,9
9005	1	li. Lappen, oberes Drittel	1,3 x 1,1
8019	5	li. Lappen, oberes Drittel	4,9 x 2,6
8043	2	re. Lappen, unteres Drittel	2,0 x 2,0

2.1.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). Zunächst wurden für die deskriptive Beschreibung der Ergebnisse relative und absolute Häufigkeiten als qualitative Merkmale berechnet. Für quantitative Werte dienten Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Minima, Maxima, die 1. und 3. Quartilen, die Interquartilsabstände (IQR) und die 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zur Charakterisierung. Als relatives Streuungsmaß wurde der Quartilsdispersionskoeffizient (IQR/Median) herangezogen.

Ob eine Normalverteilung der ARFI-Messungen vorlag wurde mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft, eventuell vorhandene Korrelationen wurden durch den T-Test bzw.

Wilcoxon-Rangsummen-Test für stetige Parameter ausgedrückt. Für kategoriale Parameter wurde hierfür der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Im Falle einer Normalverteilung konnte für die Ermittlung von Unterschieden zwischen mehr als zwei Gruppen eine Varianzanalyse (ANOVA) erfolgen. Der Posttest-Vergleich im Anschluss erfolgte durch den Post-hoc-Test nach Scheffé.

Für nicht normalverteilten Merkmale diente der Kruskal-Wallis-Test, der Posttest-Vergleich erfolgte mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test und adjustiertem Alphaniveau.

Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha = 5\%$.

3 Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Probandenstudie

Um präzise Normwertintervalle angeben zu können, ergab sich die Notwendigkeit, einige potentielle Einflussfaktoren zu untersuchen und fest zu stellen, ob sich die Messwerte in Abhängigkeit derer verändern. Dazu wurden einerseits im Anamneseerhebungsbogen nachstehend aufgeführte Daten der Teilnehmenden aufgenommen (siehe Anhang Abb. 29):

- Das Alter
- Das Geschlecht
- Der BMI
- Die Einnahme oraler Kontrazeptiva
- Angaben, ob der Proband raucht

Außerdem sollten eventuelle Abhängigkeiten der Scherwellengeschwindigkeiten von der Messposition und –tiefe näher beleuchtet werden, hierzu diente das erstellte Messprotokoll (siehe Anhang Abb. 30).

3.1.1. Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Lage

Als erstes wurde hierzu die Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Lage der Messung näher beleuchtet (siehe Tab. 4). Für jeden Schilddrüsenlappen wurden jeweils vier Werte in der oberen Hälfte ermittelt und vier in der unteren. Für den rechten Schilddrüsenlappen ergaben sich für die obere Hälfte Mittelwerte von 2,52 m/s mit einer Standardabweichung von 0,35 m/s. Das 95 %- Konfidenzintervall betrug 2,47 - 2,57 m/s. Der Median für die oberen Messwerte belief sich auf 2,53 m/s, des Weiteren ergab sich ein Minimalwert von 1,63 m/s und ein Maximalwert von 3,57 m/s. Die unteren Messpunkte ergaben einen durchschnittlichen Wert von 2,43 m/s \pm 0,4, mit einem 95 %- Konfidenzintervall von 2,37 - 2,49 m/s. Der Median lag bei 2,41 m/s, der Minimalwert bei 1,58 m/s, der Maximalwert bei 3,54 m/s. Der linke Lappen wies für die oberen gemessenen Punkte 2,56 m/s als mittleren Wert auf, das 95 %-Konfidenzintervall lag bei 2,50 - 2,61 m/s, und der Median bei 2,54 m/s. Hier belief sich der Minimalwert auf 1,59 m/s, der Maximalwert auf 3,76 m/s. Für die unteren Messpunkten waren der Mittelwert, das 95%- Konfidenzintervall und der

Median jeweils 2,48 m/s \pm 0,42 m/s, 2,41 - 2,53 m/s, 2,49 m/s. Der kleinste Wert war 1,47 m/s, der größte 3,53 m/s.

Tab 4: Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in Abhängigkeit von der Lage des Messpunktes für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; Mean= Mittelwert, 95%-KI Mean= 95% Konfidenzintervall, STD= Standardabweichung, Min= minimaler Wert, Max= maximaler Wert, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= obere Hälfte des Schilddrüsenlappens, unten= untere Hälfte des Schilddrüsenlappens

Diese Grafik wurde bereits veröffentlicht in:

Neuwirt C, Jaeger H, Kratzer W, Tasdemir S, Haenle MM, Graeter T: Acoustic radiation force imaging of the thyroid- generation of reference values by Virtual Touch Imaging and Quantification, Clinical Imaging 40(5):1061-4(2016).

	Mean	95%-KI Mean	STD	Median	Min - Max
rechts					
oben	2,52	2,47 - 2,57	0,35	2,53	1,63 - 3,57
unten	2,43	2,37 - 2,49	0,40	2,41	1,58 - 3,54
links					
oben	2,56	2,50 - 2,61	0,37	2,54	1,59 - 3,76
unten	2,48	2,41 - 2,53	0,42	2,49	1,47 - 3,53

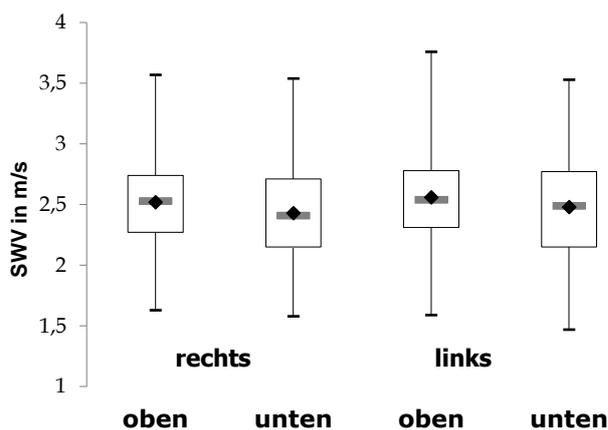


Abb. 11: Graphische Darstellung zur Verteilung der Scherwellengeschwindigkeit (SWV, in m/s) an den unterschiedlichen Messpositionen (rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte des Schilddrüsenlappens unten= Messpunkte in der unteren Hälfte des Schilddrüsenlappens) im Normwertkollektiv für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014

Zum Treffen einer statistisch gesicherten Aussage, wurden schließlich noch die Messtiefen (unten versus [vs.] oben) und die Lage (rechts vs. links) miteinander korreliert. Für den Korrelationskoeffizienten, den sogenannten „r-Wert“ gilt folgendes Schema:

$0,0 \leq r \leq 0,2 \Rightarrow$ kein bis geringer Zusammenhang

$0,2 < r \leq 0,5 \Rightarrow$ schwacher bis mäßiger Zusammenhang

$0,5 < r \leq 0,8 \Rightarrow$ deutlicher Zusammenhang

$0,8 < r \leq 1,0 \Rightarrow$ hoher bis perfekter Zusammenhang.

Die Korrelation der Messtiefe ergab einen deutlichen und signifikanten Zusammenhang zwischen der Scherwellengeschwindigkeit und der Tiefe. Rechts ergaben sich für die Berechnung „unten vs. oben“ ein r-Wert von 0,76021, links ein r-Wert von 0,77033 (p-Wert $<0,0001$). Ein lediglich schwacher bis mäßiger Zusammenhang konnte zwischen den einzelnen Schilddrüsenlappen festgestellt werden. Beim Vergleich der oberen Messpunkte für den jeweiligen Lappen ergab sich ein r-Wert von 0,3904, für die unteren ein r-Wert von 0,44797 (p-Wert $<0,0001$). Dies bedeutet, es herrscht kein signifikanter Unterschied der Scherwellengeschwindigkeit zwischen dem rechten und dem linken Schilddrüsenlappen, wohl aber einer für Messwerte, die in der oberen Hälfte eines Lappens erstellt werden, im Vergleich zu solchen, die in der unteren Hälfte entstehen.

Tab. 5: Korrelation der Tiefe (unten versus oben) für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; unten = Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, vs.= versus, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, r-Wert= Korrelationskoeffizient, p-Wert= Signifikanzwert

Diese Grafik wurde bereits veröffentlicht in:

Neuwirt C, Jaeger H, Kratzer W, Tasdemir S, Haenle MM, Graeter T: Acoustic radiation force imaging of the thyroid- generation of reference values by Virtual Touch Imaging and Quantification, Clinical Imaging 40(5):1061-4 (2016).

	unten vs. oben	
	r-Wert	p-Wert
rechts	0,76021	<0,0001
links	0,77033	<0,0001

Tab. 6: Korrelation der Lage (rechts versus links) für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, vs.= versus, r-Wert= Korrelationskoeffizient, p-Wert= Signifikanzwert

	rechts vs. links	
	r-Wert	p-Wert
oben	0,39064	<0,0001
unten	0,44797	<0,0001

3.1.2. Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit vom Geschlecht

Da sowohl Männern als auch Frauen an der Studie teilnahmen, sollte statistisch kontrolliert werden, ob sich allein durch das Geschlecht ein Unterschied in den ARFI-Geschwindigkeiten ergibt. Ausgewertet wurden die Daten von 104 Frauen und 90 Männern. Die Bestimmung der Mittelwerte mit der Standardabweichung und dem Median mit der Spannweite für die vier unterschiedlichen Messpositionen erfolgte für das jeweilige Geschlecht. Folgende Ergebnisse ergaben sich für den rechten Schilddrüsenlappen. Der Mittelwert mit der Standardabweichung und der Median der oberen Messpunkte lagen für die weiblichen Teilnehmer jeweils bei $2,55 \pm 0,35$ m/s und 2,6 m/s mit einer Spannweite von 1,63 – 3,27 m/s. Bei den Männern waren es $2,48 \pm 0,35$ m/s, 2,47 m/s und 1,81 - 3,57 m/s. Für diese Messungen ergab sich ein p-Wert von 0,1309, was auf keinen signifikanten Zusammenhang hindeutet. Im Gegensatz hierzu wurde, wie oben bereits erwähnt auch hier für die unteren ROIs ein signifikanter Unterschied (p-Wert <0,0001) zwischen den Geschlechtern konstatiert. Bei den Frauen ergab sich ein Mittelwert von $2,56 \pm 0,39$ m/s und ein Median von 2,53 m/s, Spannweite 1,58 - 3,47 m/s. Der Mittelwert und der Median männlicher Probanden waren $2,28 \pm 0,36$ m/s und 2,22 m/s mit einer Spannweite von 1,81 - 3,57 m/s.

Ein ähnliches Resultat kam für den linken Lappen heraus. Bei den oberen Werten wurde kein signifikanter Zusammenhang festgestellt (p-Wert 0,1496), bei den unteren jedoch schon (p-Wert <0,0001). Weibliche Probandinnen wiesen für die oben gemessenen Punkte Mittelwerte von $2,59 \pm 0,30$ m/s und einen Median von 2,61 m/s, Spannweite 1,94 - 3,33 m/s auf. Für die männlichen Probanden waren dies $2,52 \pm 0,43$ m/s und 2,48 m/s, Spannweite 1,59 - 3,76 m/s. Schließlich beliefen sich die in der unteren Schilddrüsenlappenhälfte gemessenen Werte auf $2,59 \pm 0,38$ m/s und

2,58 m/s, Spannweite 1,84 - 3,40 m/s für die Damen, $2,35 \pm 0,44$ m/s und 2,33 m/s, Spannweite 1,47 - 3,53 m/s für die Herren. Es bleibt somit festzuhalten, dass jeweils die Messwerte, die im unteren Teil der Schilddrüse erhoben wurden, bei den Frauen signifikant höhere Scherwellengeschwindigkeiten aufweisen und somit auf härteres Gewebe hindeuten als bei den Männern.

Tab. 7: Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in Abhängigkeit vom Geschlecht für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; n= Anzahl der Probanden, Mean= Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, p-Wert= Signifikanzwert

	Frauen (n=104)		Männer (n=90)		
	Mean (STD)	Median (Range)	Mean (STD)	Median (Range)	p-Wert
rechts					
oben	2,55 (0,35)	2,60 (1,63 - 3,27)	2,48 (0,35)	2,47 (1,81 - 3,57)	0,1309
unten	2,56 (0,39)	2,53 (1,58 - 3,47)	2,28 (0,36)	2,22 (1,63 - 3,54)	<0,0001
links					
oben	2,59 (0,30)	2,61 (1,94 - 3,33)	2,52 (0,43)	2,48 (1,59 - 3,76)	0,1496
unten	2,59 (0,38)	2,58 (1,84 - 3,40)	2,35 (0,44)	2,33 (1,47 - 3,53)	<0,0001

3.1.3. Scherwellengeschwindigkeit und Altersklassen

Um mögliche Veränderungen der Gewebehärte der Schilddrüse während des physiologischen Alterns darzustellen, wurde die Scherwellengeschwindigkeit in den einzelnen Altersklassen untersucht. Auch hier wurden zunächst Mittelwerte und Standardabweichungen, Median und Spannweiten berechnet. Im Anschluss erfolgte die Korrelation mittels r-Werten. Die Altersklassen wurden so gewählt, dass sich in jeder Gruppe etwa gleich große Personenanzahlen befinden. Im Alter von 18 - 23 Jahren konnten 62 Personen verzeichnet werden, die Altersgruppe von 24 - 25 bestand aus 36 Probanden, die von 26 - 35 zählte 47 Teilnehmer und schlussendlich betrug die Probandenanzahl der Gruppe von 36 - 82- Jahren 49. Im Weiteren werden nun die Ergebnisse des rechten Schilddrüsenlappens dargestellt. Die oben gemessenen Werte wiesen folgende Verteilung auf: Mittelwert \pm STD und Median mit Spannweite der 18 - 23-Jährigen $2,54 \pm 0,33$ m/s und 2,57 m/s, 1,76 - 3,46 m/s. Bei

den 24 - 25-Jährigen waren dies $2,44 \pm 0,37$ m/s und $2,45$ m/s, $1,63 - 3,12$ m/s. Für die Altersklasse von 26 - 35 Jahren ergaben sich $2,53 \pm 0,33$ m/s und $2,57$ m/s, $1,81 - 3,27$ m/s. Die Gruppe von 36 - 82 Jahren zeigte Werte von $2,54 \pm 0,39$ m/s und $2,53$ m/s, $1,81 - 3,57$ m/s. Der p-Wert belief sich in diesem Fall auf $0,5627$, somit liegt keine Signifikanz vor. Die unteren Werte stellten sich folgendermaßen dar: die Altersgruppe von 18 - 23 Jahren wies für den Mittelwert \pm STD und den Median mit Spannweite $2,46 \pm 0,41$ m/s, $2,43$ m/s und $1,76 - 3,47$ m/s auf, die Gruppe von 24 - 25 jeweils $2,32 \pm 0,43$ m/s, $2,24$ m/s, $1,58 - 3,09$ m/s, die der 26 - 35-Jährigen $2,40 \pm 0,36$ m/s, $2,38$ m/s, $1,80 - 3,27$ m/s und für die ältesten Teilnehmer von 36 - 82 $2,49 \pm 0,41$ m/s, $2,43$ m/s, $1,67 - 3,54$ m/s. Der p-Wert war mit $0,1949$ nicht signifikant. Bei der Auswertung der linken Seite ergaben sich folgende Resultate: die jüngsten Probanden von 18 - 23 Jahren zeigten für den Mittelwert \pm STD $2,57 \pm 0,36$ m/s und für den Median $2,61$ m/s, bei einer Spannweite von $1,72 - 3,50$ m/s. Für die 24 - 25-Jährigen waren dies $2,51 \pm 0,43$ m/s, $2,44$ m/s und $1,59 - 3,50$ m/s. Probanden im Alter zwischen 26 - 35 Jahren hatten $2,60 \pm 0,38$ m/s, $2,55$ m/s und $1,78 - 3,76$ m/s zum Ergebnis, bei den Teilnehmern von 36 - 82 Jahren lagen die Werte bei $2,54 \pm 0,32$ m/s, $2,54$ m/s und $1,87 - 3,24$ m/s. Für diese Lage der Messpunkte ergab sich ein p-Wert von $0,6573$, welcher weit entfernt von unserem Signifikanzniveau von $p < 0,0001$ liegt. Letztlich stellten sich noch die Folgenden Beträge für die Messposition im linken, unteren Schilddrüsenlappen dar: Personen von 18 - 23 Jahren zeigten einen Mittelwert \pm STD von $2,53 \pm 0,44$ m/s, einen Median von $2,54$ m/s und eine Spannweite von $1,50 - 3,40$ m/s. Für die zweite Altersgruppe von 24 - 25 Jahren beliefen sich die Endwerte auf $2,34 \pm 0,41$ m/s, $2,35$ m/s und $1,47 - 3,37$ m/s, für die dritte Altersklasse von 26 - 35 entstanden als Mittelwert $2,50$ m/s mit einer Standardabweichung von $0,42$ m/s, $2,48$ m/s als Median, ein Minimalwert von $1,71$ m/s und ein Maximalwert von $3,53$ m/s. Teilnehmer von 36 - 82 Jahren wiesen als Mittelwert \pm STD $2,49 \pm 0,41$ m/s auf, der Median war $2,50$ m/s und die Spannweite reichte von $1,64 - 3,32$ m/s. Der p-Wert belief sich auf den nicht signifikanten Wert von $0,2000$. Nach diesen Ergebnissen schien es keine Rolle zu spielen, welches Alter der zu Untersuchende hat, die Scherwellengeschwindigkeit blieb nach diesen Berechnungen unbeeinflusst. Gestützt wurde diese Annahme durch die errechneten Korrelationen, denn es zeigte sich auch in dieser Rechnung kein Zusammenhang zwischen den ARFI-Messungen und dem Alter des Probanden. Für die rechten oberen Messpositionen ergaben sich ein r-Wert von $0,10133$ und ein p- Wert von

0,1598. Für die rechten unteren je 0,09376 und 0,1935. Auf der linken Seite waren ähnliche Verhältnisse festzustellen. Der r-Wert für oben war -0,02573, der p-Wert 0,7218, unten waren es -0,00090 und 0,9901.

Tab. 8: Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in Abhängigkeit vom Alter für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; Mean= Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, n= Anzahl der Probanden, p-Wert= Signifikanzwert,

Altersklassen (in Jahren)	Mean ± STD Median (Range)			
	rechts		links	
	oben	unten	oben	unten
18 - 23 (n=62)	2,54 ± 0,33 2,57 (1,76 - 3,46)	2,46 ± 0,41 2,43 (1,76 - 3,47)	2,57 ± 0,36 2,61 (1,72 - 3,50)	2,53 ± 0,44 2,54 (1,50 - 3,40)
24 - 25 (n=36)	2,44 ± 0,37 2,45 (1,63 - 3,12)	2,32 ± 0,43 2,24 (1,58 - 3,09)	2,51 ± 0,43 2,44 (1,59 - 3,50)	2,34 ± 0,41 2,35 (1,47 - 3,37)
26 - 35 (n=47)	2,53 ± 0,33 2,57 (1,81 - 3,27)	2,40 ± 0,36 2,38 (1,80 - 3,27)	2,60 ± 0,38 2,55 (1,78 - 3,76)	2,50 ± 0,42 2,48 (1,71 - 3,53)
36 - 82 (n=49)	2,54 ± 0,39 2,53 (1,81 - 3,57)	2,49 ± 0,41 2,43 (1,67 - 3,54)	2,54 ± 0,32 2,54 (1,87 - 3,24)	2,49 ± 0,41 2,50 (1,64 - 3,32)
p-Wert	0,5627	0,1949	0,6573	0,2000

Tab. 9: Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) mit dem Alter für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, r-Wert= Korrelationswert, p-Wert= Signifikanzwert

	Alter	
	r-Wert	p-Wert
rechts		
oben	0,10133	0,1598
unten	0,09376	0,1935
links		
oben	-0,02573	0,7218
unten	-0,00090	0,9901

3.1.4 Abhängigkeit zwischen der Scherwellengeschwindigkeit und dem Schilddrüsenvolumen

Während der konventionellen B-Mode-Sonographie vor Beginn der ARFI-Messungen war unter anderem das Schilddrüsenvolumen ein wichtiger Parameter. Sowohl das Volumen eines einzelnen Lappens als auch das der gesamten Schilddrüse wurde ermittelt und dokumentiert, sodass der Frage nachgegangen werden konnte, ob die Größe des Organs einen Einfluss auf die Messungen hat. Zur Klärung des Sachverhaltes wurde erneut die Korrelation mittels r-Wertes genutzt, hierbei zeigte sich gemäß den r-Werten kein beziehungsweise nur ein schwacher Zusammenhang zwischen dem Organvolumen und der Scherwellengeschwindigkeit.

Für die oberen Messpositionen der rechten Seite ergaben sich ein r-Wert von 0,09181 und ein p-Wert von 0,2030. Ein ähnliches Bild zeigten die unteren Messwerte, hier war der r-Wert 0,02917 und der p-Wert 0,6864. Für die linke Seite beliefen sich die r- und p-Werte auf jeweils 0,04002 und 0,5796 für oben, 0,03740 und 0,6047 für unten.

Tab. 10: Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) mit dem Volumen des rechten und linken Schilddrüsenlappens für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, r-Wert= Korrelationswert, p-Wert= Signifikanzwert

	Volumen rechts/links	
	r-Wert	p-Wert
rechts		
<i>oben</i>	0,09181	0,2030
<i>unten</i>	0,02917	0,6864
links		
<i>oben</i>	0,04002	0,5796
<i>unten</i>	0,03740	0,6047

Ebenso sah es bei der Korrelation der vier Messpositionen mit dem gesamten Schilddrüsenvolumen aus. Die r-Werte und p-Werte rechts oben lagen bei 0,10455 und 0,1468, rechts unten bei 0,04252 und 0,5560, links oben bei 0,00920 und 0,8987

und schließlich links unten bei -0,03248 und 0,6530. Laut diesen Ergebnissen scheint die Scherwellengeschwindigkeit unabhängig von dem Organvolumen zu sein, sodass dies bei der Erstellung der Normwerte nicht beachtet werden muss.

Tab. 11: Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) mit dem Gesamtvolumen der Schilddrüse für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie, Universität Ulm 2014; rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, r-Wert= Korrelationswert, p-Wert= Signifikanzwert

	Volumen gesamt	
	r-Wert	p-Wert
rechts		
<i>oben</i>	0,10455	0,1468
<i>unten</i>	0,04252	0,5560
links		
<i>oben</i>	0,00920	0,8987
<i>unten</i>	-0,03248	0,6530

3.1.5 Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit vom BMI

Durch vermehrtes subkutanes Fettgewebe verlängert sich möglicherweise die Vorlaufstrecke für den Ultraschall, sodass hierdurch weniger Energie im Gewebe ankommt. Der Einfluss des BMIs sollte daher näher beleuchtet werden. In den Korrelationsberechnungen ließ sich kein Zusammenhang feststellen. Der rechte Schilddrüsenlappen zeigte für die oberen Messungen einen r-Wert von -0,02834 mit einem p-Wert von 0,6949, die unteren Messungen wiesen einen r-Wert von -0,11904 und einen p-Wert von 0,0983 auf. Links beliefen sich die r- und p-Werte für oben und unten auf jeweils 0,08841, 0,2202, -0,06609 und 0,3599.

Tab. 12: Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) mit dem Body Mass Index (BMI) für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, r-Wert= Korrelationswert, p-Wert= Signifikanzwert

	BMI	
	r-Wert	p-Wert
rechts		
<i>oben</i>	-0,02834	0,6949
<i>unten</i>	-0,11904	0,0983
links		
<i>oben</i>	0,08841	0,2202
<i>unten</i>	-0,06609	0,3599

Zur weiteren Beurteilung wurde die Studienkohorte in fünf BMI-Klassen unterteilt. Die Gruppe eins zählte 57 Personen mit einem BMI $< 21 \text{ kg/m}^2$, die zweite 37 Probanden mit einem BMI zwischen 21 und 22 kg/m^2 , weitere 45 Teilnehmer wiesen einen BMI von $22 - 23 \text{ kg/m}^2$ auf. Die vorletzte BMI-Klasse hatte 24 Mitglieder mit einem BMI zwischen $24 - 25 \text{ kg/m}^2$ und der BMI der letzten Gruppe mit 31 Studienteilnehmern war $> 25 \text{ kg/m}^2$. Es ließ hier ebenfalls keine statistisch signifikante Abhängigkeit feststellen. Beim Vergleich der unterschiedlichen BMI-Klassen ergab sich für die oberen Messungen im rechten Lappen ein p-Wert von 0,7426, für die unteren Messungen von 0,2772. Auch die linke Seite zeigte nicht signifikante p-Werte; oben 0,5284 und unten 0,1401. Durch diese Berechnungen ließ sich ableiten, dass der BMI eines Probanden für die ARFI-Untersuchung unerheblich ist.

Tab. 13: Scherwellengeschwindigkeit (SWV) in den verschiedenen Body Mass Index Klassen für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; Mean= Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, BMI-Klassen= Body Mass Index-Klassen in kg/m^2 , n= Anzahl der Probanden, p-Wert= Signifikanzwert

BMI-Klassen in kg/m^2	Mean \pm STD Median (Range)			
	rechts		links	
	oben	unten	oben	unten
<21 (n=57)	2,53 \pm 0,34 2,56 (1,63 - 3,19)	2,50 \pm 0,46 2,44 (1,58 - 3,47)	2,58 \pm 0,32 2,62 (1,88- 3,33)	2,58 \pm 0,42 2,66 (1,71 - 3,32)
21 - 22 (n=37)	2,55 \pm 0,33 2,62 (1,81 - 3,27)	2,47 \pm 0,37 2,49 (1,67 - 3,14)	2,51 \pm 0,44 2,49 (1,59 - 3,50)	2,42 \pm 0,45 2,45 (1,47 - 3,37)
22 - 23 (n=45)	2,47 \pm 0,40 2,46 (1,76 - 3,57)	2,36 \pm 0,41 2,26 (1,63 - 3,38)	2,51 \pm 0,34 2,47 (1,72 - 3,20)	2,37 \pm 0,42 2,33 (1,50 - 3,28)
24 - 25 (n=24)	2,57 \pm 0,37 2,64 (1,85 - 3,07)	2,35 \pm 0,35 2,28 (1,80 - 3,21)	2,57 \pm 0,43 2,54 (1,98 - 3,25)	2,51 \pm 0,41 2,50 (1,87 - 3,40)
>25 (n=31)	2,49 \pm 0,37 2,49 (1,81 - 3,41)	2,39 \pm 0,35 2,42 (1,76 - 3,54)	2,64 \pm 0,43 2,60 (1,78 - 3,76)	2,46 \pm 0,41 2,44 (1,75 - 3,53)
p-Wert	0,7426	0,2772	0,5284	0,1401

3.1.6 Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Einnahme oraler Kontrazeptiva

Von den 104 Frauen der Studienkohorte nahmen 51 orale Kontrazeptiva ein, dagegen war dies bei 53 Teilnehmerinnen nicht der Fall. Bei der näheren Beleuchtung dieses Faktors als mögliche Störgröße wurde festgestellt, dass kein signifikanter Unterschied der Scherwellengeschwindigkeit bei Probandinnen, die orale Kontrazeptiva benutzten, zu solchen, die keine einnahmen, bestand. Bei dem rechten Schilddrüsenlappen ergab sich für die oben gemessenen Punkte ein p-Wert von 0,7767, für die unteren Punkte einer von 0,8042. Die linke Seite wies ähnliche Ergebnisse auf, der p-Wert für oben war 0,9042 und der für unten 0,6849. Folglich besteht nach diesen Ergebnissen kein Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und der Scherwellengeschwindigkeit.

Tab. 14: Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) von der Einnahme oraler Kontrazeptiva für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; Mean= Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, n= Anzahl der Probanden, p-Wert= Signifikanzwert

	Mean ± STD Median (Range)			
	rechts		links	
	oben	unten	unten	unten
Pille	2,56 ± 0,35	2,55 ± 0,35	2,59 ± 0,29	2,60 ± 0,40
<i>nein (n=53)</i>	2,60 (1,63 - 3,27)	2,53 (1,58 - 3,33)	2,58 (1,95 - 3,33)	2,57 (1,84 - 3,37)
<i>ja (n=51)</i>	2,54 ± 0,35	2,57 ± 0,44	2,60 ± 0,32	2,57 ± 0,37
	2,60 (1,76 - 3,19)	2,53 (1,81 - 3,47)	2,62 (1,94 - 3,33)	2,59 (1,97 - 3,40)
p-Wert	0,7767	0,8042	0,9042	0,6849

3.1.7 Einfluss des Rauchens auf die Scherwellengeschwindigkeit

17 Teilnehmer gaben in der Anamnese an, Raucher zu sein, wohingegen 177 Probanden Nichtraucher waren. Bei der Analyse des Einflusses des Rauchverhaltens ließ sich keine Abhängigkeit konstatieren. Die p-Werte für die rechte Seite waren oben 0,1428 und unten 0,3302, links betragen sie oben 0,2664 und unten 0,5417.

Tab. 15: Einfluss des Rauchens auf die Scherwellengeschwindigkeit (SWV) für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; Mean= Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, n= Anzahl der Probanden, p-Wert= Signifikanzwert

	Mean ± STD Median (Range)			
	rechts		links	
	oben	unten	oben	unten
Rauchen	2,51 ± 0,35	2,42 ± 0,41	2,55 ± 0,37	2,47 ± 0,43
<i>nein (n=177)</i>	2,53 (1,63 - 3,57)	2,38 (1,58 - 3,54)	2,54 (1,59 - 3,76)	2,49 (1,47 - 3,53)
<i>ja (n=17)</i>	2,64 ± 0,34	2,52 ± 0,39	2,65 ± 0,37	2,54 ± 0,35
	2,75 (2,03 - 3,11)	2,50 (1,99 - 3,11)	2,71 (1,98 - 3,25)	2,51 (1,84 - 3,16)
p-Wert	0,1428	0,3302	0,2664	0,5417

3.1.8 Einfluss von Zysten auf die Scherwellengeschwindigkeit

Wie bereits erwähnt ließen sich bei 17 Probanden kleine, echoleere Zysten feststellen. Aufgrund der Häufigkeit dieses Befundes bei einer gleichzeitig völlig normal aussehender restlichen Schilddrüse in Bezug auf Größe, Echotextur und Durchblutung verblieben die betroffenen Probanden im Normwertkollektiv. Es sollte nun verifiziert werden, dass kleine Zysten außerhalb des ARFI- Messbereichs keine Veränderungen in der Scherwellengeschwindigkeit bedingen. Im Vergleich zwischen den Probanden mit Zysten und denen ohne, ergaben sich durchweg nicht-signifikante p-Werte. Rechts oben belief sich der p-Wert auf 0,0948, rechts unten auf 0,0657. Links oben war er 0,4787 und links unten 0,1244. Daraus ließ sich schließen, dass kleine, echofreie Zysten keine Veränderung der Scherwellengeschwindigkeit nach sich ziehen, solange sie nicht mit in die Boxplot mit einbezogen werden.

Tab. 16: Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit (SWV) von Zysten für die Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie an der Schilddrüse, Universität Ulm 2014; Mean= Mittelwert, STD= Standardabweichung, Range= Spannweite, rechts= rechter Schilddrüsenlappen, links= linker Schilddrüsenlappen, oben= Messpunkte in der oberen Hälfte eines Schilddrüsenlappens, unten= Messpunkte in der unteren Hälfte eines Schilddrüsenlappens, n= Anzahl der Probanden, p-Wert= Signifikanzwert

	Mean ± STD Median (Range)			
	rechts		links	
	oben	unten	oben	unten
Zysten	2,51 ± 0,36	2,41 ± 0,41	2,55 ± 0,37	2,46 ± 0,42
<i>nein (n=177)</i>	2,51 (1,63 - 3,57)	2,36 (1,58 - 3,54)	2,54 (1,59 - 3,76)	2,45 (1,47 - 3,53)
<i>ja (n=17)</i>	2,61 ± 0,22	2,59 ± 0,35	2,62 ± 0,33	2,63 ± 0,43
	2,63 (2,08 - 3,04)	2,56 (1,94 - 3,33)	2,64 (1,98 - 3,25)	2,66 (1,87 - 3,22)
p-Wert	0,0948	0,0657	0,4787	0,1244

4 Diskussion

4.1. Diskussion zur Elastographiestudie an der Schilddrüse

Bisherige Studien

Die Palpation als Untersuchungstechnik zur Ermittlung der Gewebehärte wird schon seit jeher angewendet, wenn auch als eine subjektive, untersucherabhängige Methode. Mit der Einführung der Elastographie steht nun ein Verfahren zur Verfügung, das messbare, objektivierbare Aussagen zu der Steifigkeit eines Gewebes treffen kann. Sie macht sozusagen histologische Eigenschaften eines Gewebes sichtbar, denn verkalkte oder fibröse Strukturen stellen sich härter als gesundes Schilddrüsengewebe dar [12]. Bisher sind allerdings nur die qualitativen Verfahren, wie die Real-time Elastographie weit verbreitet. Bei diesen wird die mechanische Auslenkung des zu untersuchenden Gewebes durch manuelle Kompression mit dem Schallkopf oder wie bei der quasi-statischen Elastographie durch die natürliche Pulsationen, zum Beispiel derer der Arteria carotis, erreicht. Dadurch sind die Kompressionen untersucherabhängig und damit schlecht standardisierbar. Weiterhin erhält der Untersucher eine Farbkarte, auf welcher relative Steifigkeitsgrade dargestellt sind, zur Interpretation werden im Anschluss sogenannte „Elastizitätsscores“ von eins bis vier vergeben, wobei eins für durchweg weiches Gewebe steht und vier für vollständig hartes. Moon et al. untersuchten 2012 703 Knoten mittels Real-time Elastographie und folgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Real-time Elastographie weder alleine, noch in Kombination mit der B-Bild Sonographie einen zusätzlichen Nutzen bei der Differentialdiagnose zwischen Bösartigkeit und Gutartigkeit einer fokalen Läsion bringt [25]. Somit ist der Nutzen dieser Methode fraglich.

Die neue Technik der Scherwellen-Elastographie nutzt ein akustisches Signal, um das Gewebe abzuscheren. Durch den akustischen Impuls entstehen Scherwellen, die sich senkrecht zu der Erregung ausbreiten und im Folgenden detektiert werden können. Es entstehen quantitative Werte in kPa oder in m/s, welche die Gewebehärte charakterisieren. Des Weiteren wird die Gewebsdeformierung zeitlich differenziert erfasst, wodurch die viskoelastischen Eigenschaften eines biologischen Gewebes an einem genau definierten Punkt wiedergegeben werden können [26]. Die meisten Studien verwendeten das Vorgängergerät Acuson S2000 und führten schon

Studien zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Knoten durch Normwerte wurden lediglich zusätzlich im umliegenden gesunden Gewebe erhoben. Die Tabelle 17 (siehe Anhang Seite 57) bietet hierzu einen Überblick zu Normwerten aus bisherigen Untersuchungen.

Hou et al. konstatierten eine Scherwellengeschwindigkeit für normales Schilddrüsengewebe von $1,69 \pm 0,42$ m/s. Es wurden zusätzlich 77 Patienten mit 85 Knoten untersucht, um festzustellen, inwiefern die ARFI VTQ zwischen benignen und malignen Knoten unterscheiden kann. Zur Diagnosesicherung wurden alle Läsionen entweder mittels FNAB oder einer Operation feingeweblich untersucht. Mit einem Grenzwert von 2,42 m/s erzielte die ARFI- VTQ eine Sensitivität von 80 %, eine Spezifität von 89,23 % und einen negativen Prädiktiven Wert von 93,54 % bei der Differenzierung der Läsionen [18]. Bei Gu et al. lief die Untersuchung ähnlich ab, hier wurden 72 Patienten mit 98 Knoten in die Studie eingeschlossen. Das normale Schilddrüsengewebe wies Geschwindigkeiten von $1,967 \pm 0,424$ m/s auf. Bei einem Grenzwert von 3,450 m/s konnte zur Unterscheidung von Gutartigkeit und Bösartigkeit eine Sensitivität von 63,6 %, eine Spezifität von 100 % und eine diagnostische Übereinstimmung mit dem Ergebnis der pathologischen Untersuchung von 91,84 % erreicht werden. Der konventionelle Ultraschall zeigte in dieser Studie schlechtere Prozentwerte, nämlich 68,2 % für die Sensitivität, 86,8 % für die Spezifität und eine Übereinstimmung der Diagnosen in 82,7 % [17]. Clavete et al. erhielten als Standardwerte $2,04 \pm 0,51$ m/s und konnten in ihrer Studie als weiteres Ergebnis eine gleiche Sensitivität und Spezifität für die FNAB verglichen mit der ARFI-VTQ vorweisen (Sensitivität 85,71 %, Spezifität 96,12 %, für einen ARFI Grenzwert von 2,5 m/s). Weiterhin erzielte die FNAB vier falsch-negative und fünf falsch positive Ergebnisse, denn die wahren Diagnosen konnten durch eine Operation mit anschließender Histologie verifiziert werden. In den vier Fällen der falsch-negativen Ergebnissen zeigte die ARFI-VTQ für drei von vier Knoten, die konventionelle Sonographie sogar in allen vier Fällen malignitätsverdächtige Kriterien (ARFI-Geschwindigkeit > 2 m/s, Hypoechogenität, Mikrokalzifizierungen, irreguläre Ränder). Bei den fünf falsch-positiven Fällen der FNAB lagen die Scherwellengeschwindigkeiten bei vier von fünf Knoten unter 2 m/s und die B-Bild Sonographie wies in keinem Fall Malignitätskriterien auf. Aus dieser Beobachtung schlossen die Autoren, dass die ARFI-VTQ eine gut anwendbare, verlässliche

Technik ist und in Kombination mit der konventionellen Sonographie angewendet werden sollte, um die Zahl der FNABs zu reduzieren [5].

Normwerte

Die vorliegende Studie erbrachte Normwerte für die Scherwellengeschwindigkeiten von $2,53 \text{ m/s} \pm 0,35 \text{ m/s}$ für die oberflächlichen Messwerte in rechten Lappen, und $2,41 \pm 0,40 \text{ m/s}$ für die tiefen Punkte. Am linken Schilddrüsenlappen ließen sich oben Normwerte von $2,54 \pm 0,37 \text{ m/s}$ und unten von $2,49 \pm 0,42 \text{ m/s}$ konstatieren. Somit liegen in dieser Dissertation erhobene Werte über den bisherig erhobenen Standardwerten (Spannweite $1,63 \pm 0,33 - 2,035 \pm 0,518 \text{ m/s}$). Es muss allerdings beachtet werden, dass alle oben genannten Studien mit dem Acuson S2000 durchgeführt worden sind, es liegen momentan zum Vergleich noch keine Werte für das Acuson S3000 vor. Daher ist es denkbar, dass die Unterschiede in den Ergebnissen durch das Gerät und die unterschiedliche Technik bedingt sind, denn das Acuson S2000 verfügt lediglich über die VTQ- Technik, das Nachfolgegerät arbeitet mit der VTIQ Technik.

Dillman et al. führten eine Phantomstudie durch, in welcher sie an einem weichen und einem harten Modell die ARFI-VTQ mit der VTIQ-Technik verglichen. Sie verwendeten das Acuson S3000, sowohl die VTQ, also auch die VTIQ- Technik wurde mit dem 9L4-Linearschallkopf durchgeführt. Im weichen Phantom lag die Scherwellengeschwindigkeit mit der VTQ-9L4 Technik $0,082 \text{ m/s}$ unter den VTIQ-9L4 Messungen. Am harten Phantom ergaben die VTQ-9L4 Messungen um $0,080 \text{ m/s}$ höhere Werte als die VTIQ-9L4-Technik. Somit zeigen sich zwar minimale Unterschiede zwischen den beiden Messverfahren, jedoch sind einmal, wie in unserer Studie, die VTQ-Werte kleiner als die in der VTIQ, im anderen Fall jedoch liegen die Werte des VTQ über denen der VTIQ. Folglich ist das Ergebnis nicht konstant und die klinische Relevanz durch die minimalen Unterschiede fraglich. [9]

Ein weiterer denkbarer Grund für die höheren Standardwerte ist Vorkompression des Gewebes durch den Schallkopf. Bisher gilt daher die Empfehlung, gerade so viel Druck aufzuwenden, damit der Schallkopf gut angekoppelt auf der Schilddrüse liegt. [8,38]. Da dieser Leitsatz aber nur schlecht standardisierbar ist, birgt er eine mögliche Fehlerquelle, die die höheren Scherwellengeschwindigkeiten dieser Studie erklären könnte. Cantisani et al. gaben dies trotz der guten Reproduzierbarkeit der Scherwellenelastographie für alle elastographischen Verfahren zu bedenken.

Speziell in oberflächlichen Geweben wie der Schilddrüse kann eine zu große Vorkompression von Bedeutung sein [6]. Allerdings konnte die Phantomstudie zur Interoperatorreliabilität (Studie siehe Anhang) diese These ein Stück weit widerlegen, da trotz sicherlich individuell unterschiedlichen Anpressdrücken der neun Untersucher hervorragende Übereinstimmungen der Messungen festgestellt wurden. Auch stimmten die Messwerte sehr gut mit dem verwendeten Stativ überein, welches keinen vorbestehenden Druck auf das Phantom aufbrachte.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt bestehen in der Literatur keine weiteren Studien, die die VTQ mit der VTIQ-Technik vergleichen, deshalb kann die Frage nach den erhöhten Scherwellengeschwindigkeiten nicht abschließend geklärt werden. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig, um den Sachverhalt zufriedenstellend zu klären

Instabilität der Messwerte

In der Vergangenheit wurde häufiger der Umstand diskutiert, die Messwerte in der Schilddrüse seien durch die Pulsation der Arteria carotis möglicherweise instabil. In der vorliegenden Untersuchung konnte jedoch gezeigt werden, dass die Standardabweichungen relativ klein waren. Im rechten Lappen betrug sie 0,35 und 0,40 m/s (oberflächliche Messungen und tiefe Messungen) und für den linken 0,37 und 0,42 m/s. Ähnliches stellten Goertz et al. fest. In ihrer Studie erhielten sie für den rechten Teil der Schilddrüse eine Standardabweichung von 0,39 m/s, für den linken 0,33 m/s. Ebenso konnten sie zeigen, dass die Übereinstimmung der Messergebnisse für einen einzelnen Untersucher sehr gut waren (Intraindividuelle Standardabweichung 0,19 rechts, 0,17 links) [13]. Auch Dillman et al. untersuchten in oben erwähnter Phantomstudie die Reproduzierbarkeit der Werte. Die größte Variabilität der Scherwellengeschwindigkeit ergab sich für die VTIQ-Technik in 1 cm und 2,5 cm Tiefe am weichen Phantom (Variationskoeffizient jeweils 6,8 % und 6,5 %). Für die Messungen in 4 cm Tiefe zeigte sich nur noch ein Variationskoeffizient von 2,3 %. Auch am harten Phantom waren die Variationen in den oberflächlicheren Messwerten höher im Vergleich zu dem in vier cm Tiefe. (3,3 % und 3,8 % vs. 2,5 %). Sie schrieben die beobachtete Varianz der kleinen Fläche der ROI zu, die bei der VTIQ-Technik verglichen mit der VTQ-Technik oder dem Aixplorer System sehr viel geringer ist. Somit erbringt das VTIQ einen Messwert für eine sehr kleine Fläche, andere Verfahren schließen bedingt durch größere ROIs immer mehr Gewebe mit ein und haben folglich auch weniger Schwankungen in den Messungen [9]. Trotz

allem bewegen sich die gefundenen Variabilitäten im kleinen Rahmen. In der Grundlagenstudie von Nightingale et al. wurden Messungen mit und ohne Bewegungsfiler durchgeführt und es konnte eindeutig konstatiert werden, dass weder die Pulsation der Arteria carotis noch die Atmung störende Effekte auf die ARFI-Messungen ausüben [26].

Scherwellengeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Messtiefe

Jene Messwerte, welche in den tieferen oder anatomisch betrachtet in den dorsalen Abschnitten des Schilddrüsenlappens erhoben wurden, waren signifikant geringer als die oberflächlichen (r -Wert rechts= 0,76021, links r = 0,77033; entspricht deutlichem Zusammenhang). Dies weist auf eine Tiefenabhängigkeit der Scherwellen hin, was in der Befunderhebung beachtet werden sollte. In einem perfekt elastischen und homogenen Gewebe sollten die Scherwellen keine Tiefenabhängigkeit zeigen. Selbst wenn der Ultraschallstrahl, welcher die Scherwellen induziert durch Absorption in tieferen Gewebeschichten an Energie verlieren würde, sollte sich die Geschwindigkeit der ausgelösten Welle nicht verändern, sondern lediglich die Amplitude dieser abnehmen. Da biologisches Gewebe jedoch nie perfekt elastisch oder homogen ist, sollte der gefundenen Tiefenabhängigkeit auf den Grund gegangen werden. Die Studiengruppe von Bouchard et al. untersuchte dazu Schweineherzen und erklärte die Tiefenabhängigkeit mit Veränderungen der Anisotropie des Myokardgewebes, da sich die Anordnung der Muskelfasern am Myokard mit zunehmender Tiefe in Ausrichtung und Rotation verändern würde [4]. Ebenfalls zeigte sich eine Tiefenabhängigkeit in der oben bereits erwähnten Studie von Dillman et al., wenn auch der Effekt nur minimal ausgeprägt war. Daher stellte die Gruppe um Dillman sogar die klinische Relevanz dieser Entdeckung in Frage [9]. Das Forscherteam um Zhao et al. untersuchte anhand von drei homogenen Phantomen mit unterschiedlicher Elastizität den Messfehler des ARFI-Algorithmus, welcher zur Berechnung der Scherwellengeschwindigkeit eingesetzt wird und verglichen die Messungen mit der MR-Elastographie und der transienter Elastographie. Daraus entwickelten sie einen völlig neuen Ansatz zur Erklärung der Tiefenabhängigkeit, denn es waren nicht wie stets angenommen die tiefen, sondern die oberflächlichen Messwerte, die falsch zu sein schienen. Trotz perfekt homogener und elastischer Phantome unterschieden sich die oberflächlichen Messungen der ARFI-Elastographie signifikant von denen der MR-Elastographie, wohingegen tiefere

Messpunkte sehr gut übereinstimmten. Die Gruppe folgerte hieraus, dass sich nicht die Scherwellengeschwindigkeit mit zunehmender Tiefe ändert, sondern dass die Messung einen tiefenabhängigen Fehler aufweist. Die Ausbreitungsrichtung der Wellen schien nicht so zu sein, wie immer angenommen, somit war es nicht möglich, die zurückgelegte Strecke richtig zu bestimmen und folglich wurden falsche Geschwindigkeiten berechnet. Der Hypothese nach lag dies an der schlechten Fokussierung des Ultraschallstrahls in geringen Tiefen, denn dadurch wurde die Ausbreitungsrichtung der Welle verändert und die zurückgelegte Strecke stets als zu groß angenommen. Für größere Tiefen wurde der Fokus nahezu punktförmig, so dass die Scherwellengeschwindigkeit richtig berechnet werden konnte. Dieser Effekt war allerdings für die Konvexsonde deutlicher ausgeprägt, als für den Linearschallkopf. Im Gegensatz zu Dillman et al. schrieben die Forscher um Zhao diesem Effekt eine große klinische Bedeutung zu, denn das E-Modul ist proportional zum Quadrat der Scherwellengeschwindigkeit. Somit bedeutet eine kleine Änderung der Scherwellengeschwindigkeit eine größere Änderung der Elastizität. Dieser Unterschied kann im klinischen Alltag durchaus entscheidend sein und zu einer anderen Diagnose oder Einschätzung der Malignität führen [43]. Letztendlich kann festgehalten werden, dass das Phänomen der Tiefenabhängigkeit wahrscheinlich durch zwei verschiedene Probleme zustande kommt. Zum einen scheint der Algorithmus Fehler aufzuweisen, zum anderen bleibt ungeklärt, inwiefern die physikalische Modellannahme unzureichend ist. Die nichtlinearen Effekte bei der Ausbreitung der Scherwellen und deren Auswirkung auf die Geschwindigkeit spielt in komplexen realen Medien sicherlich eine Rolle. Alle erwähnten Erklärungsversuche zur Tiefenabhängigkeit aus der Referenzliteratur sind lediglich Hypothesen, die noch nicht abschließend bewiesen sind. Weitere Studien dazu sind momentan Gegenstand der aktuellen Forschung.

Scherwellengeschwindigkeit und probandenbezogene Einflüsse

Als weitere Erkenntnis dieser Studie zeigte sich die fehlende Beeinflussung der ARFI-VTIQ durch individuelle Störfaktoren. Das Alter, das Schilddrüsenvolumen, der BMI, die Einnahme oraler Kontrazeptiva, das Rauchen und das Vorhandensein kleiner Zysten außerhalb des Messbereiches zeigten allesamt keine Abhängigkeit von der Scherwellengeschwindigkeit. Lediglich Messwerte, welche bei Frauen in den unteren Anteilen der Schilddrüse gemessen wurden, waren signifikant höher als die

der Männer in korrespondierenden Messorten. Da dieser Umstand in keiner bisherigen Studie beschrieben ist und die Scherwellengeschwindigkeit bei beiden Geschlechtern in tiefen Schilddrüsenanteilen eher abnimmt, ist die Relevanz dieses Ergebnisses in Frage zu stellen. Es lässt sich also schließen, dass die ARFI-VTIQ ein wenig störanfälliges und geeignetes Mittel zur Untersuchung der Schilddrüse darstellt. Beachtet werden sollte jedoch, dass die statistische Aussagekraft in Bezug auf rauchende Probanden und Probanden mit oralen Kontrazeptiva hinterfragt werden muss. Es wurden in der Studie lediglich 17 Raucher aufgenommen, die restlichen 177 Probanden waren Nichtraucher. Daher kann das Ergebnis auch ein Zufallsprodukt sein. Bei den oralen Kontrazeptiva sollte bedacht werden, dass fast ausschließlich junge Frauen zu dieser Gruppe gehören und die Korrelation womöglich nicht ganz einfach zu betrachten ist. Ähnliche Verhältnisse zeigten sich in der Studie von Hou et al. mit 60 gesunden, freiwilligen Probanden und 77 Patienten. Hier zeigte sich keine Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Messposition (rechter oder linker Lappen) oder dem Alter des Probanden [18]. Goertz et al. konstatierten ebenfalls wenig störanfällige Messungen in ihrer Studie zur Umsetzbarkeit der ARFI-Elastographie. Es wurden die Leber, die Nieren, die Milz, das Pankreas, die Prostata und die Schilddrüse untersucht. An letzterer Substudie nahmen 20 Probanden und 13 Patienten teil. Keines der untersuchten Organsysteme zeigte eine Abhängigkeit der Messergebnisse von dem Geschlecht, dem Alter, dem BMI oder dem Organvolumen des Studienteilnehmers [13].

Limitationen

Normwertkollektiv

Die vorliegende Studie hat unabhängig von den ARFI- Messungen einige Limitationen, dazu ist zunächst einmal das Probandenkollektiv zu betrachten.

Das mittlere Alter im Normwertkollektiv lag bei den Frauen bei $32,0 \pm 13,4$ Jahren und bei den Männern bei $31,2 \pm 13,3$ Jahren. Somit wurden tendenziell eher jüngere Menschen untersucht. Im Alter von 18 - 23 Jahren konnten 62 Personen verzeichnet werden, die Altersgruppe von 24 - 25 bestand aus 36 Probanden, die von 26 - 35 zählte 47 Teilnehmer und schlussendlich betrug die Probandenanzahl der 36 - 82-Jährigen 49. Es war für die statistische Auswertung notwendig gleich große Probandengruppen zu bilden, daraus ergibt sich aber für die letzte Gruppe mit einem

Alter von 36-82 Jahren eine sehr große Zeitspanne, mit zu wenigen älteren Teilnehmern.

Weiterhin lag der mittlere BMI der Frauen bei $21,8 \pm 2,2 \text{ kg/m}^2$, bei den Männern war dieser $23,4 \pm 2,3 \text{ kg/m}^2$. Der durchschnittliche BMI in der BRD lag im Jahre 2013 bei $25,9 \text{ kg/m}^2$, daher waren die Studienteilnehmer unterdurchschnittlich schlank [34]. Es stellt sich nun die Frage, inwieweit das Kollektiv als repräsentativ zu erachten ist.

Zu Beginn der Datenerhebung wurde in zwei Räumen mit zwei unterschiedlichen Geräten Messungen durchgeführt. Nachdem 40 Probanden im zweiten Raum untersucht wurden, lief die Studie nur noch mit einem Gerät weiter. Durch unterschiedliche Gerätekalibrierungen sind möglicherweise Fehler entstanden. Die Probanden wurden weiterhin zu unterschiedlichen Tageszeiten untersucht. Zur Überprüfung des Schilddrüsenstatus wurde lediglich eine Anamnese herangezogen. Objektivierbare Größen, wie beispielsweise das TSH wurden aus Gründen der Kosten, des Aufwands und der Invasivität, nicht ermittelt. Es ist hierdurch nicht auszuschließen, dass latente Schilddrüsenerkrankungen in die Studie miteingeschlossen wurden. Zu diesem Sachverhalt führten Sporea et al. eine Studie durch, in welcher sie die Anwendbarkeit der ARFI-Elastographie zur Diagnose diffuser Schilddrüsenerkrankungen untersuchten. Hierbei konnten sie zeigen, dass die Scherwellengeschwindigkeit nicht mit dem Serum-TSH korreliert (r -Koeffizient= -0,157, $p= 0,2$) [33]. Laut diesen Ergebnissen ist diese Limitation zu vernachlässigen. 17 Probanden fanden sich trotz kleiner Zysten in der Auswertung. Bei der statistischen Auswertung wurde dies beachtet und es konnte keine Veränderung der Scherwellengeschwindigkeit beim Vorhandensein einer Zyste, sofern nicht in das Elastogramm mit eingeschlossen, festgestellt werden.

Technische Einstellungen

In Bezug auf das Ultraschallgerät Acuson S3000 ergaben sich ebenfalls mögliche Fehlerquellen. Da es keine standardisierten Einstellungsanweisungen zum ARFI-VTIQ Programm gab, legten die Untersucher diese in Rücksprache mit einem erfahrenen Untersucher und nach Testung des besten Bildergebnisses selber fest. Für die ARFI Messungen an der Schilddrüse wurde dazu eine minimale Geschwindigkeit von 0,5 m/s und eine maximale von 6,5 m/s gewählt. Scherwellengeschwindigkeiten die über oder unter diesen festgelegten Grenzen lagen konnten demzufolge nicht gemessen werden. Weiterhin wurden als Markierung

der Messpunkte zwei Linien, eine senkrechte und eine waagerechte, in das Elastogramm gezeichnet. In den so entstandenen vier Quadraten wurden je zwei Werte erhoben. Innerhalb eines jeden Quadrats konnte die Messposition beliebig gewählt werden, weshalb hier Fehler entstanden sein könnten.

Weitere Limitationen

Eine weitere Limitation ergibt sich aus der Unerfahrenheit der Doktoranden, welche zwar anfangs unter Supervision die Messungen durchführten, im weiteren Verlauf jedoch selbstständig arbeiteten. So kann es sein, dass mögliche Pathologien, die ein erfahrener Untersucher durch das B-Bild erkennt, fälschlicherweise verkannt und in die Studie eingeschlossen wurden.

4.2. Schlussfolgerung

Ziel dieser Studie war es, Standardwerte für die ARFI-VTIQ Technik am gesunden Schilddrüsenparenchym zu generieren. Für Werte, welche oberflächlich im rechten Schilddrüsenlappen erhoben werden, gelten laut dieser Studie als Mittelwert 2,52 m/s mit einer Standardabweichung von 0,35 m/s. Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen 2,47 - 2,57 m/s, der Median bei 2,53 m/s und der minimale und maximale Wert bei je 1,63 m/s und 3,57 m/s. Für Messpunkte in tiefen Abschnitten der rechten Seite zeigten sich Mittelwerte von 2,43 m/s mit einer Standardabweichung von 0,40 m/s. Das 95%-Konfidenzintervall betrug 2,37 - 2,49 m/s, der Median war 2,41 m/s, minimaler und maximaler Wert waren 1,58 m/s und 3,54 m/s. Im linken Schilddrüsenlappen ließen sich sehr ähnliche Werte nachweisen. Hier betragen der Mittelwert mit Standardabweichung, das 95%-Konfidenzintervall, der Median und der minimale und maximale Wert jeweils 2,56 m/s \pm 0,37 m/s, 2,50 - 2,61 m/s, 2,54 m/s, 1,59 m/s und 3,76 m/s. In tiefen Bereichen desselben Lappens ergab sich ein Mittelwert von 2,48 m/s mit einer Standardabweichung von 0,42 m/s, das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen 2,41 - 2,53 m/s, der Median lag bei 2,49 m/s, der minimale Wert bei 1,47 m/s und der maximale Wert bei 3,53 m/s.

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Messtiefe und der Scherwellengeschwindigkeit gezeigt werden. Jene Messpunkte, die dorsal in der Schilddrüse liegen weisen eine kleinere Scherwellengeschwindigkeit auf. Somit ist die ARFI-VTIQ Technik tiefenabhängig. Alle untersuchten potenziellen Einflussfaktoren zeigten keine Beeinflussung der Ergebnisse. Zu diesen Störfaktoren

gehörte das Alter, das Geschlecht, die Messposition (rechter vs. linker Schilddrüsenlappen), das Volumen der Schilddrüse, der BMI, das Rauchen, die Einnahme oraler Kontrazeptiva und das Vorhandensein kleiner Zysten außerhalb des Messbereichs. Das ARFI-VTIQ erwies sich als zuverlässiges und gut geeignetes Verfahren zur Ermittlung von Normwerten an der Schilddrüse.

5 Zusammenfassung

Schilddrüsenerkrankungen kommen in Deutschland, bedingt durch die unzureichende Jodversorgung, mit einer hohen Prävalenz vor. Die diagnostische Herausforderung besteht darin, die große Anzahl an benignen Veränderungen von den wenigen malignen Neubildungen abzugrenzen. Statistisch gesehen, sind lediglich 5 -10 % aller Läsionen bösartig, es besteht zurzeit allerdings kein einzelnes sonographisches Kriterium, um die Diagnose sicherstellen zu können. Daher ist der derzeitige Goldstandard die Feinnadelaspirationsbiopsie, welche aber ebenso in bis zu 25 % keine eindeutige Aussage zur Dignität erbringen kann. Von allen nicht aussagekräftigen Aspiraten sind laut Studien bis zu 25 % maligne, daher lautet die bisherige Empfehlung, nicht eindeutige Befunde stets operativ abzuklären. Aus diesen Gründen ist der Bedarf an verlässlichen diagnostischen Hilfsmitteln hoch. Bei der neuen Technik „Acoustic Radiation Force Imaging-Virtual Touch™ Imaging and Quantification“ (ARFI-VTIQ) handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren, das in bisherigen Studien großes Potential bei der Beurteilung verschiedener Pathologien zeigte. Bisher existieren aber noch keine Normwerte für das Ultraschallgerät Acuson S3000 (Siemens) und dem integrierten ARFI-VTIQ. Daher sollte diese Studie Standardwerte ermitteln, welche für weiterführende Studien verwendet werden können. Des Weiteren sollte die Scherwellengeschwindigkeit im Kontext mit einigen individuellen Probandencharakteristika untersucht werden, um eventuelle Einflüsse aufzudecken. An der Studie nahmen 323 gesunde Probanden teil, letztlich gingen die Daten von 194 Personen in die Auswertungen mit ein. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer betrug 31,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 13,3 Jahren, wobei die jüngsten Teilnehmer 18 Jahre alt waren und die ältesten 82 Jahre alt waren. Es nahmen insgesamt 104 Frauen (53,6 %) mit einem mittleren Alter von $32,0 \pm 13,4$ Jahren teil, und 90 Männer (46,4%) mit einem mittleren Alter von $31,2 \pm 13,3$ Jahren. Alle Probanden mussten vor der Teilnahme bestätigen, an keinen chronischen Erkrankungen zu leiden oder regelmäßig Medikamente einzunehmen. Personen mit auffälligen Befunden während der vorgeschalteten B-Bild Sonographie wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Als Normwerte ließen sich für oberflächliche Messwerte im rechten Schilddrüsenlappen nachfolgende Ergebnisse eruieren. Der Mittelwert lag bei 2,52 m/s, mit einer Standardabweichung von 0,35 m/s und einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 2,47 - 2,57 m/s. Der Median betrug

2,53 m/s, der minimale und maximale Wert je 1,63 m/s und 3,57 m/s. In tiefen Abschnitten der rechten Seite ergab sich ein Mittelwert von 2,43 m/s mit einer Standardabweichung von 0,40 m/s. Das 95%-Konfidenzintervall betrug 2,37 - 2,49 m/s, der Median lag bei 2,41 m/s, minimaler und maximaler Wert waren 1,58 m/s und 3,54 m/s. Im linken Schilddrüsenlappen betragen der Mittelwert mit Standardabweichung, das 95%-Konfidenzintervall, der Median und der minimale und maximale Wert jeweils 2,56 m/s \pm 0,37 m/s, 2,50 - 2,61 m/s, 2,54 m/s, 1,59 m/s und 3,76 m/s. In tiefen Bereichen desselben Lappens zeigte sich ein Mittelwert von 2,48 m/s mit einer Standardabweichung von 0,42 m/s, das 95%-Konfidenzintervall lag bei 2,41 - 2,53 m/s, der Median war 2,49 m/s, der minimale Wert 1,47 m/s und der maximale Wert 3,53 m/s. Somit liegen die Standardwerte aus dieser Studie über denen aus bisherigen Untersuchungen, es muss allerdings beachtet werden, dass jene Studien mit dem Ultraschallgerät Acuson S2000 (Siemens) durchgeführt wurden. Der Grund für die Diskrepanz bei den Messergebnissen bleibt aufgrund von fehlenden Vergleichsmöglichkeiten unklar. Weitere Studien an gesunden Probanden mit der neuen ARFI-VTIQ Technik sind nötig, um vorliegende Werte endgültig zu verifizieren. Alle untersuchten durch den Probanden entstehenden Einflussfaktoren beeinflussten die Scherwellengeschwindigkeit nicht. Dieses Ergebnis wurde auch in bisherigen Studien festgestellt. Hieraus ist zu schließen, dass das ARFI-VTIQ ein wenig störanfälliges Verfahren ist und zur Untersuchung der Schilddrüse problemlos eingesetzt werden kann. Es zeigte sich jedoch eine Tiefenabhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit, denn Messwerte, welche in tieferen Schichten des Organs gemessen werden, zeigten statistisch signifikant kleinere Werte. Vergleichsliteratur konnte diesen Effekt ebenfalls nachweisen, momentan ist das Phänomen Gegenstand der aktuellen Forschung. Hier werden weitere Studien noch nicht verstandene Zusammenhänge klären. Nun ist es angezeigt, die innovative Technik in den diagnostischen Algorithmus bei Schilddrüsenerkrankungen zu integrieren. Sie kann in Zukunft in Kombination mit der konventionellen Sonographie die Entscheidung zur Punktion eines suspekten Knotens vereinfachen und die Rate an unnötigen Eingriffen senken. Es bleibt zu klären, ob der Grund für die höheren Werte in dieser Studie am Gerät liegt oder ob es möglicherweise noch andere Gründe dafür gibt. Ebenfalls zu klären ist der Umstand der Tiefenabhängigkeit, der zwar in einigen anderen Untersuchungen nachgewiesen werden konnte, eine eindeutige, allgemein geltende Erklärung fehlt aber derzeit.

6 Literaturverzeichnis

1. **Bercoff J, Tanter M, Fink M:** Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 51: 396-409 (2004)
2. **Bhatia K, Rasalkar D, Lee Y, Wong K, King A, Yuen H, Ahuja A:** Cystic change in thyroid nodules: a confounding factor for real-time qualitative thyroid ultrasound elastography. *Clin Radiol* 66: 799-807 (2011)
3. **Bojunga J, Dauth N, Berner C, Meyer G, Holzer K, Voelkl L, Herrmann E, Schroeter H, Zeuzem S, Friedrich-Rust M:** Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules. *PLoS One* 7: e42735 (2012)
4. **Bouchard R R, Hsu S J, Wolf P D, Trahey G E:** In vivo cardiac, acoustic-radiation-force-driven, shear wave velocimetry. *Ultrason Imaging* 31: 201-213 (2009)
5. **Calvete A C, Mestre J D, Gonzalez J M, Martinez E S, Sala B T, Zambudio A R:** Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of the thyroid gland. *J Ultrasound Med* 33: 1031-1040 (2014)
6. **Cantisani V, Lodise P, Grazhdani H, Mancuso E, Maggini E, Di Rocco G, D'Ambrosio F, Calliada F, Redler A, Ricci P, Catalano C:** Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid pathology. Current status. *Eur J Radiol* 83: 420-428 (2014)
7. **Das D, Gupta M, Kaur H, Kalucha A:** Elastography: the next step. *J Oral Sci* 53: 137-141 (2011)
8. **Deng J, Zhou P, Tian S M, Zhang L, Li J L, Qian Y:** Comparison of diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound, acoustic radiation force impulse imaging, and their combined use in differentiating focal solid thyroid nodules. *PLoS One* 9: e90674 (2014)
9. **Dillman J R, Chen S, Davenport M S, Zhao H, Urban M W, Song P, Watcharotone K, Carson P L:** Superficial ultrasound shear wave speed measurements in soft and hard elasticity phantoms: repeatability and reproducibility using two ultrasound systems. *Pediatr Radiol* 45: 376-385 (2014)
10. **Fleiss J:** Reliability of Measurement. In: *The Design and Analysis of Clinical Experiments*. John Wiley & Sons Inc. Hoboken NJ USA, S.1-14 (2011)
11. **Führer D, Bockisch A, Schmid K:** Euthyroid goiter with and without nodules- diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 109: 506-516 (2012)
12. **Fukuhara T, Matsuda E, Fujiwara K, Tanimura C, Izawa S, Kataoka H, Kitano H:** Phantom experiment and clinical utility of quantitative shear wave elastography for differentiating thyroid nodules. *Endocr J* 61: 615-621 (2014)

-
- 13. Goertz R S, Amann K, Heide R, Bernatik T, Neurath M F, Strobel D:** An abdominal and thyroid status with Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry-a feasibility study: Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry of human organs. *Eur J Radiol* 80: 226-30 (2011)
- 14. Grazhdani H, Cantisani V, Lodise P, Di Rocco G, Proietto M C, Fioravanti E, Rubini A, Redler A:** Prospective evaluation of acoustic radiation force impulse technology in the differentiation of thyroid nodules: accuracy and interobserver variability assessment. *J Ultrasound* 17: 13-20 (2014)
- 15. Grenier N, Poulain S, Lepreux S, Gennisson J L, Dallaudiere B, Lebras Y, Bavu E, Servais A, Meas-Yedid V, Piccoli M, Bachelet T, Tanter M, Merville P, Couzi L:** Quantitative elastography of renal transplants using supersonic shear imaging: a pilot study. *Eur Radiol* 22: 2138-2146 (2012)
- 16. Gross D, Hauger W, Schröder J, Wall W A:** Zug und Druck in Stäben. In: Gross D, Hauger W, Schröder J, Wall W A (Hrsg) *Technische Mechanik 2 Elastostatik*, 12. aktualisierte Auflage, Springer Vieweg, S. 13-17 (2014)
- 17. Gu J, Du L, Bai M, Chen H, Jia X, Zhao J, Zhang X:** Preliminary study on the diagnostic value of acoustic radiation force impulse technology for differentiating between benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 31: 763-771(2012)
- 18. Hou X J, Sun A X, Zhou X L, Ji Q, Wang H B, Wei H, Sun J W, Liu H:** The application of Virtual Touch tissue quantification (VTQ) in diagnosis of thyroid lesions: a preliminary study. *Eur J Radiol* 82: 797-801 (2013)
- 19. Ianculescu V, Ciolovan L M, Dunant A, Vielh P, Mazouni C, Delaloge S, Dromain C, Blidaru A, Balleyguier C:** Added value of Virtual Touch IQ shear wave elastography in the ultrasound assessment of breast lesions. *Eur J Radiol* 83: 773-777 (2014)
- 20. Iared W, Shigueoka D C, Cristofoli J C, Andriolo R, Atallah A N, Ajzen S A, Valente O:** Use of color Doppler ultrasonography for the prediction of malignancy in follicular thyroid neoplasms: systematic review and meta-analysis. *JUltrasound Med* 29: 419-425 (2010)
- 21. Janssen J:** (E)US-Elastographie: Heutiger Stand und Perspektiven. *Z Gastroenterol Verh* 46: 572-579 (2008)
- 22. Leschied J R, Dillman J R, Bilhartz J, Heider A, Smith E A, Lopez M J:** Shear wave elastography helps differentiate biliary atresia from other neonatal/infantile liver diseases. *Pediatr Radiol* 45: 366-375 (2014)
- 23. Magri F, Chytiris S, Capelli V, Alessi S, Nalon E, Rotondi M, Cassibba S, Calliada F, Chiovato L:** Shear wave elastography in the diagnosis of thyroid nodules: feasibility in the case of coexistent chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76: 137-141 (2012)
-

-
- 24. Miyakawa M, Onoda N, Etoh M, Fukuda I, Takano K, Okamoto T, Obara T:** Diagnosis of thyroid follicular carcinoma by the vascular pattern and velocimetric parameters using high resolution pulsed and power Doppler ultrasonography. *Endocr J* 52: 207-212 (2005)
- 25. Moon H, Sung J, Kim E, Yoon J, Kwak J:** Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology* 262: 1002-1013 (2012)
- 26. Nightingale K, Scott Soo M, Nightingale R, Trahey G:** Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound in Med & Biol* 28: 227-235 (2002)
- 27. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P:** Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2917-2922 (2007)
- 28. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger P M:** Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 14: 926-932 (2004)
- 29. Schmidt M, Schicha H:** Erkrankungen der Schilddrüse I. *Versicherungsmedizin* 63: 176 (2011)
- 30. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, Griset V, Henry J F, Petit P, Oliver C:** Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 5281-5288 (2010)
- 31. Sheth S:** Role of ultrasonography in thyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am* 43: 239-255 (2010)
- 32. Speckmann H, Hescheler J, Köhling R:** Koordination spezieller Organfunktionen, Hormone der Schilddrüse. In: Speckmann E, Hescheler J und Köhling R (Hrsg) *Repetitorium Physiologie*, 2.Auflage, Elsevier, Urban & Fischer, S. 292-293 (2008)
- 33. Sporea I, Sirli R, Bota S, Vlad M, Popescu A, Zosin I:** ARFI elastography for the evaluation of diffuse thyroid gland pathology: Preliminary results. *World J Radiol* 4: 174-178 (2012)
- 34. Statistisches Bundesamt:** Mikrozensus Studie 2013. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>. (12.02.2014)
- 35. Treece G, Lindop J, Chen L, Housden J, Prager R, Gee A:** Real-time quasi-static ultrasound elastography. *Interface Focus* 1: 540-552 (2011)
- 36. Vanderpump M P:** The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 99: 39-51 (2011)
-

-
- 37. World Health Organization:** Guideline: Fortification of Food-Grade Salt with Iodine for the Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders. Geneva: World Health Organization (2014)
(http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/fortification_foodgrade_saltwithiodine/en/ (25.01.2015))
- 38. Xu J M, Xu H X, Xu X H, Liu C, Zhang Y F, Guo L H, Liu L N, Zhang J:** Solid hypo-echoic thyroid nodules on ultrasound: the diagnostic value of acoustic radiation force impulse elastography. *Ultrasound Med Biol* 40: 2020-2030 (2014)
- 39. Yildirim D, Gurses B, Gurpinar B, Ekci B, Colakoglu B, Kaur A:** Nodule or pseudonodule? Differentiation in Hashimoto's thyroiditis with sonoelastography. *J Int Med Res* 39: 2360-2369 (2011)
- 40. Zhang F J, Han R L, Zhao X M:** The value of virtual touch tissue image (VTI) and virtual touch tissue quantification (VTQ) in the differential diagnosis of thyroid nodules. *Eur J Radiol* 83: 2033-2040 (2014)
- 41. Zhang Y F, He Y, Xu H X, Xu X H, Liu C, Guo L H, Liu L N, Xu J M:** Virtual touch tissue imaging on acoustic radiation force impulse elastography: a new technique for differential diagnosis between benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 33: 585-595 (2014)
- 42. Zhang Y F, Liu C, Xu H X, Xu J M, Zhang J, Guo L H, Zheng S G, Liu L N, Xu X H:** Acoustic radiation force impulse imaging: a new tool for the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 416969
- 43. Zhao H., Song P., Urban M.W., Kinnick R.R., Yin M., Greenleaf J.F., Chen S.:** Bias observed in Time-of-flight Shear Wave Speed Measurements Using Radiation Force of a Focused Ultrasound Beam. *Ultrasound in Med & Biol* 37: 1884-1892 (2011)

7 Anhang

7.1 Tabelle Diskussionsteil

Tab. 17: Übersicht zu Normwerten für die Schilddrüse aus bisherigen Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudien, p-Werte alle < 0,05, erstellt von Christine Neuwirt, Universität Ulm 2015; et al. = „und andere“, MHz= Megahertz, „9L4“= Name des Linearschallkopfes

Autor	Ultraschallgerät	Schallkopf	Normwerte in m/s
Hou et al.	Siemens Acuson S2000	Linearschallkopf 9 MHz	1,69 ± 0,42
Gu et al.	Siemens Acuson S2000	Linearschallkopf 9L4	1,967 ± 0,424
Bojunga et al.	Siemens Acuson S2000	Linearschallkopf 9L4	1,8 ± 0,42
Grazdhani et al.	Siemens Acuson S2000	Linearschallkopf 9-12 MHz	2,035 ± 0,518
Fukuhara et al.	Siemens Acuson S2000	Linearschallkopf 9L4	1,64 ± 0,47
Sporea et al.	Siemens Acuson S2000	Konvex 1-4,5 MHz/ Linear 4-9 MHz	2,0 ± 0,40
Deng et al.	Siemens Acuson S2000	Linearschallkopf 9L4	2,02 ± 0,41
Calvete et al.	Siemens Acuson S2000	Linearschallkopf 9 MHz	2,04 ± 0,51
Goertz et al.	Siemens Acuson S2000	Linearschallkopf 7-14 MHz	1,70 ± 0,39 rechts 1,63 ± 0,33 links

7.2. Phantomstudie

7.2.1. Untersuchungsvorgang der Studie zur Interobserver- und Intraobserverreliabilität an Phantomen

Im Anschluss an die eigentliche Studie wurde wie bereits erwähnt eine Weitere zur Inter- und Intraraterreliabilität in Zusammenarbeit mit der Elastographie-Studiengruppe durchgeführt. Hierdurch sollte eruiert werden, ob das ARFI, wie in der Literatur stets angepriesen, tatsächlich keine Untersucherabhängigkeit zeigt. Die Interraterreliabilität oder Interoperatorreliabilität bezeichnet die Messgenauigkeit zwischen verschiedenen Untersuchern, wenn dieselbe Messung durchgeführt wird. Hierzu wurde ein standardisiertes Messprotokoll erstellt, nachdem alle neun Doktoranden vorgingen. Ziel war es, die Untersucherabhängigkeit als Fehlerquelle auszuschließen. Um für alle neun Gruppenmitglieder nahezu identische

Untersuchungsbedingungen herzustellen, wurden anstatt Probanden verschiedene Phantome erstellt, daher wird diese Teilstudie im Folgenden als Phantomstudie bezeichnet. Hierfür dienten eine frische Schweineleber, sowie ein frischer Schweinemuskel. Diese wurden von zwei Mitgliedern der Studiengruppe unter Supervision einer erfahrenen Mitarbeitern der FASCIA Research Group (Division of Neurophysiology, Albert-Einstein Allee 11, 89081 Ulm) zu entsprechenden Phantomen verarbeitet, indem ein 10,0 cm x 7,0 cm x 3,0 cm großer Teil aus dem jeweiligen Gewebe präpariert und in einem Plastikbehälter in 1,0 prozentiger Agarose konserviert wurde. Die oberste Schicht der Phantome bestand aus einer 5,0 mm dicken 3,0 prozentige Agaroseschicht. Alle Arbeitsschritte fanden unter ständiger Kühlung statt. Nach Aushärtung des Phantoms konnten die Messungen bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Neben der Leber und dem Muskel entstanden auf die gleiche Weise zwei weitere Phantome, welche aus einem weichen und einem harten Gummiball bestanden. Der zu messende Bereich wurde auf den Phantomen markiert. Die Studie zur Reliabilitätskontrolle unterteilte sich in zwei Durchgänge. Im Durchlauf I war die Tiefe der Messungen vorgegeben, die Messposition innerhalb dieser jedoch variabel. Im Gegensatz hierzu bestand der Durchlauf II auf Messungen, die immer an derselben Stelle vorgenommen wurden. Pro Untersuchungsvorgang wurden sechs Messwerte erhoben. Für die erste Untersuchung, Durchlauf IA, wählte der Doktorand eine Tiefeneinstellung des B-Bildes von 7,0 cm und nutze den Konvexschallkopf 6C1. Ausgehend von der Phantomoberfläche wurden je sechs Werte in 3,7 cm, 4,2 cm und 4,7 cm erhoben. Die Messpositionen innerhalb der genannten Tiefen sollten variiert werden, daher wurde links im Phantom begonnen, die weiteren Messwerte wurden jeweils ein Stück weiter rechts positioniert. Die Abbildungen 12 bis 14 zeigen hierzu beispielhafte Messvorgänge.

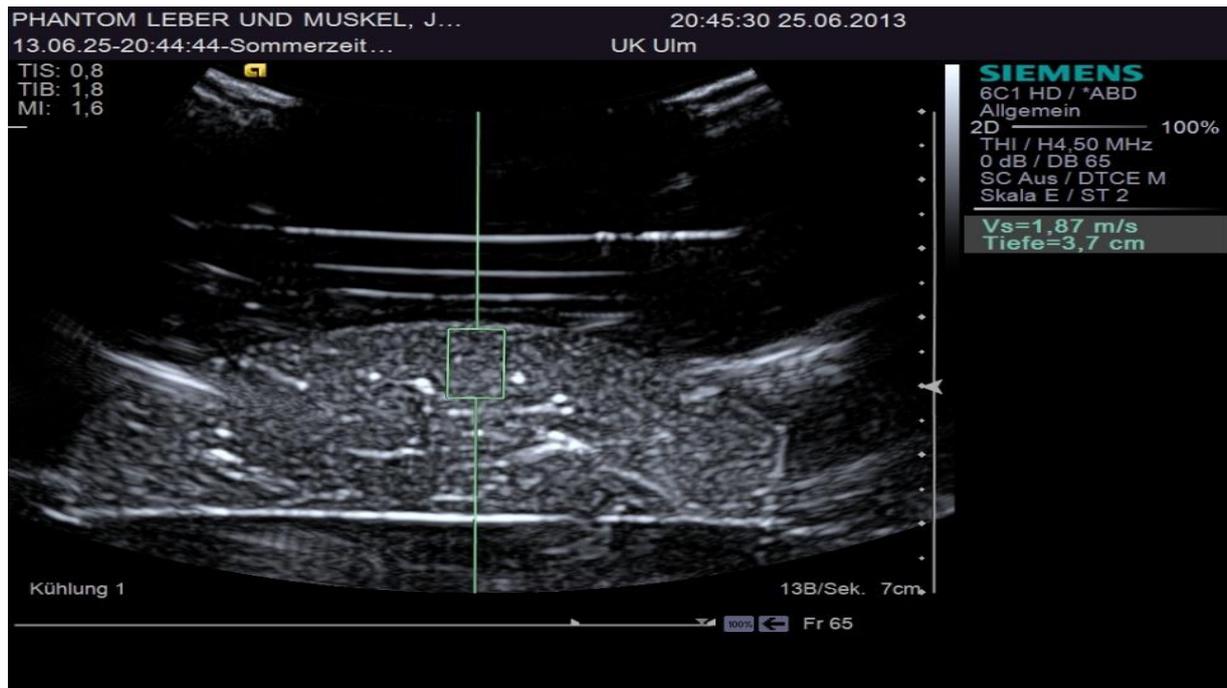


Abb. 12: Durchlauf IA der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Leberphantom mit der Schallsonde 6C1, sechs Werte an selber Stelle in 3,7 cm Tiefe wurden erhoben, Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

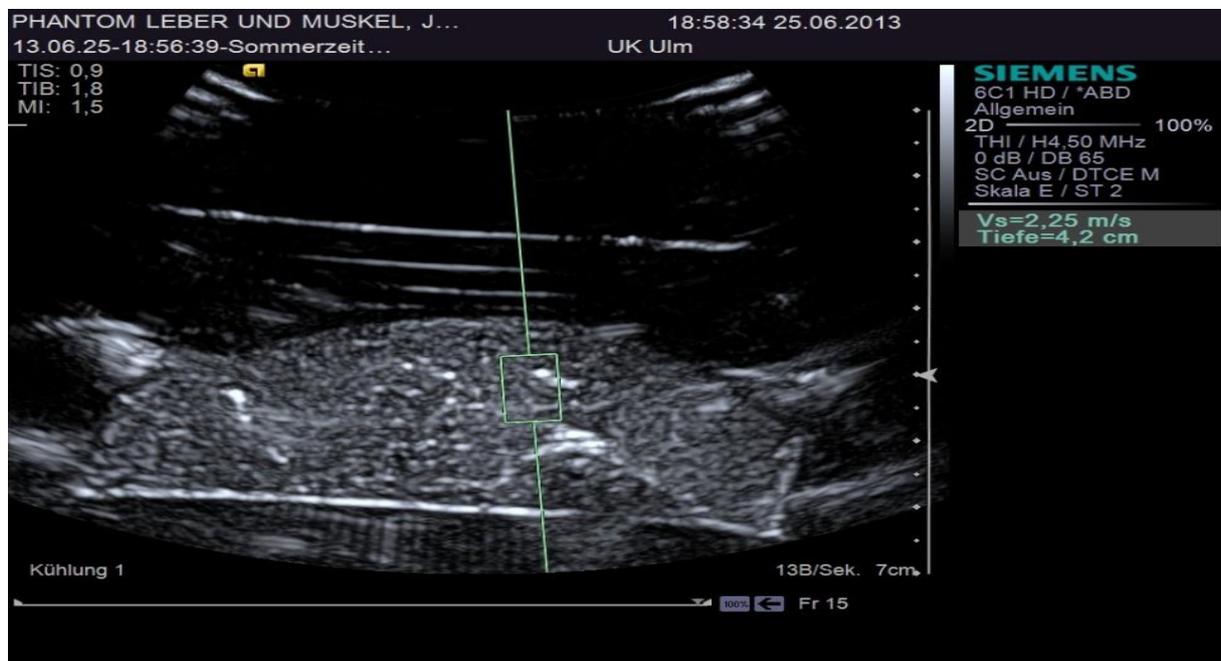


Abb. 13: Durchlauf IA der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Leberphantom mit der Schallsonde 6C1, sechs Werte in 4,2 cm Tiefe wurden erhoben, Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

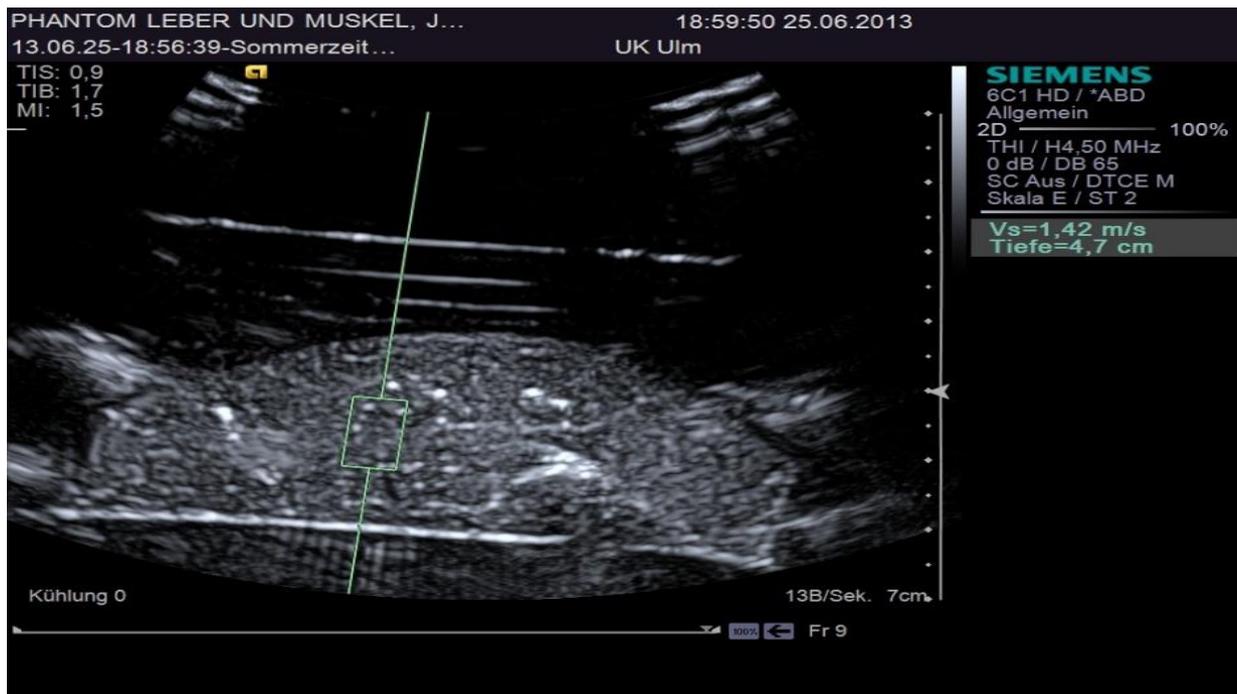


Abb. 14: Durchlauf IA der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Leberphantom mit der Schallsonde 6C1, sechs Werte in 4,7 cm Tiefe wurden erhoben, Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Im Anschluss kam im Durchlauf IB der Linearschallkopf 9L4 zum Einsatz. Am Ultraschallgerät wurde das Programm VTIQ gewählt, die Tiefeneinstellung des B-Bildes blieb unverändert.

Als weitere Rahmenbedingung wurden eine minimal messbare Geschwindigkeit von 0,5 m/s und eine maximale von 6,5 m/s gewählt. Ausgehend von der Leberoberfläche wurden drei Messtiefen: 10 mm, 15 mm und 20 mm festgelegt, hierbei entsprachen die Werte in 10 mm denen in 4,2 cm Tiefe mit der Konvexsonde und solche in 15 mm denen in 4,7 cm. Der Unterschied in den Messtiefen ergibt sich aus der technischen Tatsache, dass mit dem Linearschallkopf ab der Leberoberfläche gemessen werden kann, mit der Konvexsonde jedoch lediglich ab der Oberfläche des Phantoms. Um exakte Messungen zu garantieren behelfen die Untersucher sich mit Hilfslinien. In jeder Tiefe wurden auch in diesem Durchgang sechs Messwerte erhoben, wobei der Messpunkt eins etwas links des Lotes lag, Messpunkt zwei und drei links davon und die Werte vier fünf und sechs rechts davon, wie auf Abbildung 15 dargestellt.

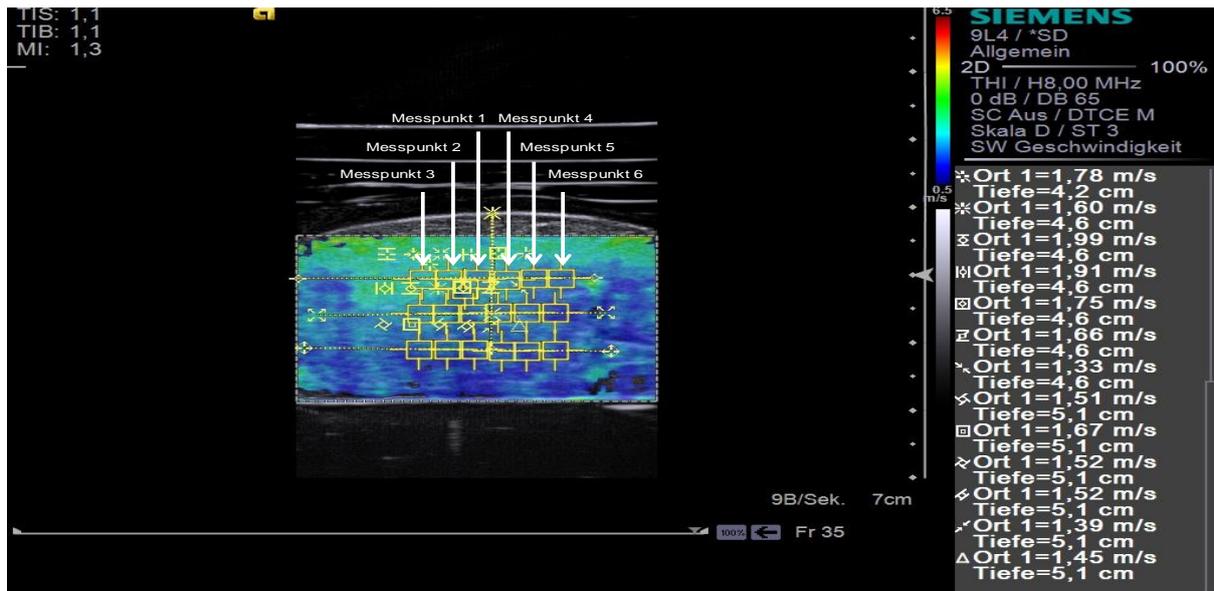


Abb. 15: Durchlauf IB der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Leberphantom mit dem Schallkopf 9L4; jeweils sechs Messung in 10 mm, 15 mm und 20 mm Tiefe wurden erhoben. Die Nummerierung der Messpunkte ist auf der Abbildung erkenntlich gemacht. Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Der Durchgang IC erfolgte mit dem Muskelphantom. Die Einstellung der VTIQ-Technik blieben unverändert, zur Orientierung wurde die Leber durch eine waagrechte und eine senkrechte Linie in vier Teile unterteilt. In jedem wurden anschließend zwei Messwerte wie in Abbildung 16 erhoben. Der Messwert eins war hierbei der linke in der oberen Reihe, der Messwert vier ganz rechts und der Messwert fünf lag links in der unteren Reihe.

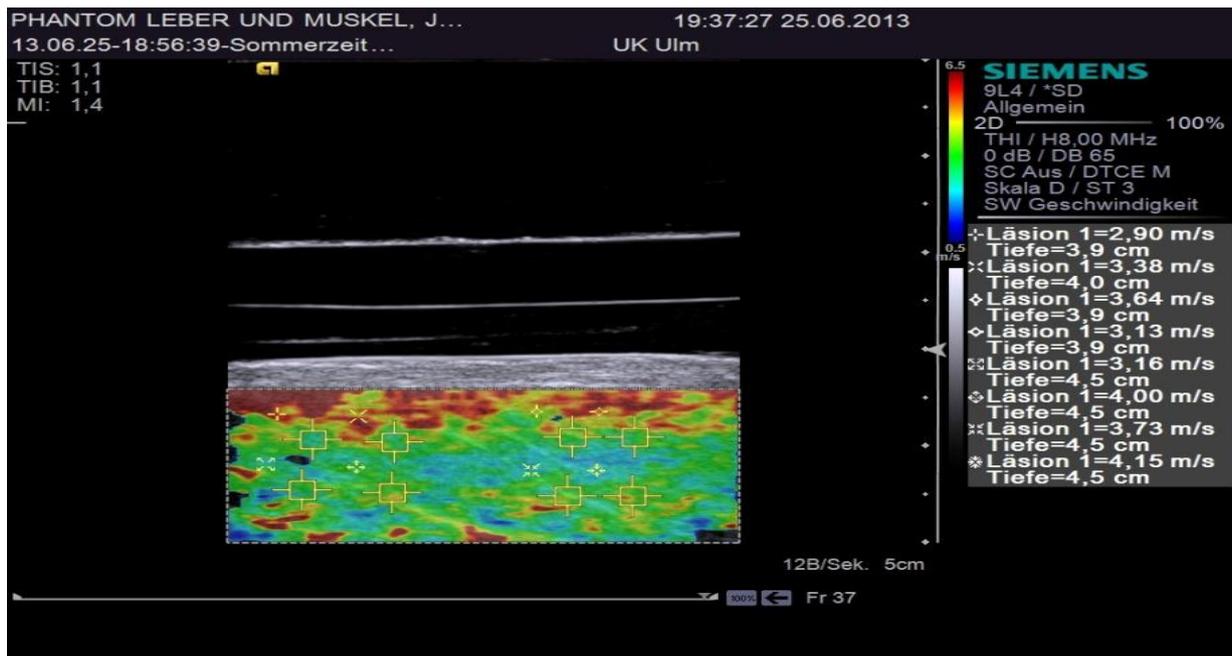


Abb. 16: Durchlauf IC der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Muskelphantom mit dem Schallkopf 9L4. Das Phantom wurde gedanklich in vier einzelne Quadrate aufgeteilt, in jedem dieser vier Abschnitte wurden zwei Messwerte erhoben. Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Im Durchlauf ID kamen die Gummibälle zum Einsatz, alle technischen Einstellungen, bis auf die Geschwindigkeitsgrenzen, blieben unverändert. Die minimale Geschwindigkeit wurde bei wie zuvor bei 0,5 m/s festgesetzt, die maximale jedoch bei 10 m/s. Die ersten beiden der sechs Messwerte wurden am höchsten Punkt des Balles gemessen, Punkt drei und vier links davon, Punkt fünf und sechs rechts davon. Die Abbildungen 17 und 18 zeigen Beispiele.

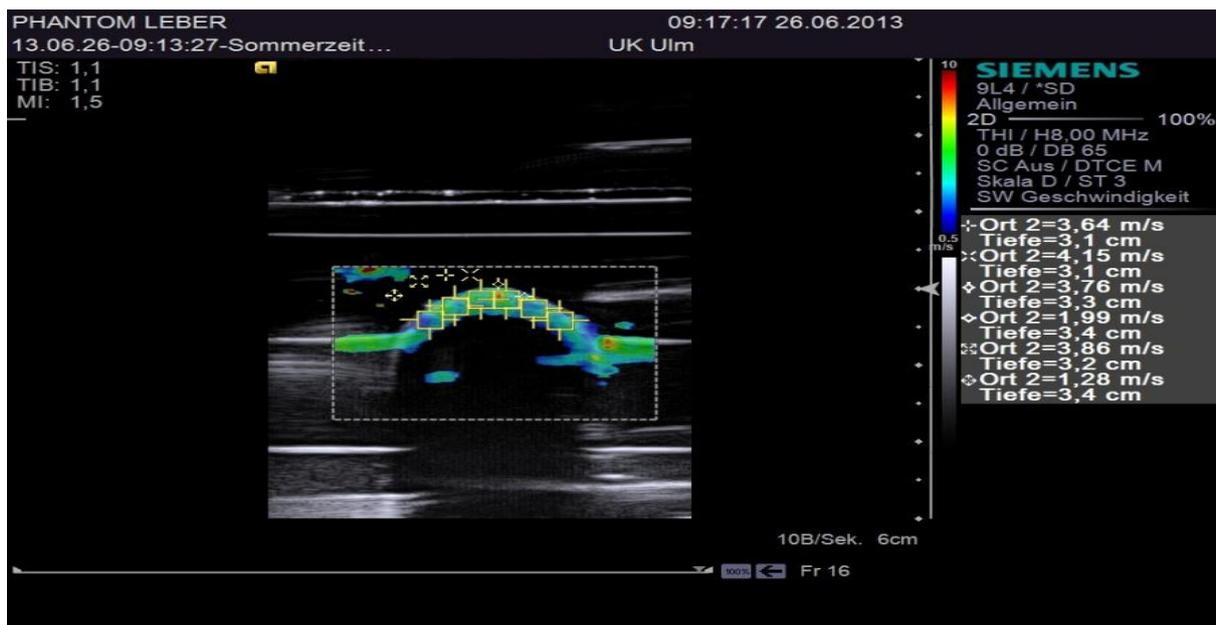


Abb. 17: Durchlauf ID der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit von einem weichen Gummiball mit dem Schallkopf 9L4. Sechs Werte an der Grenzfläche werden erhoben, dabei befinden sich Messpunkt 1 und 2 am höchsten Punkt des Balles in der Mitte, Messpunkt drei und vier befinden sich links davon, Messpunkt fünf und sechs rechts davon. Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

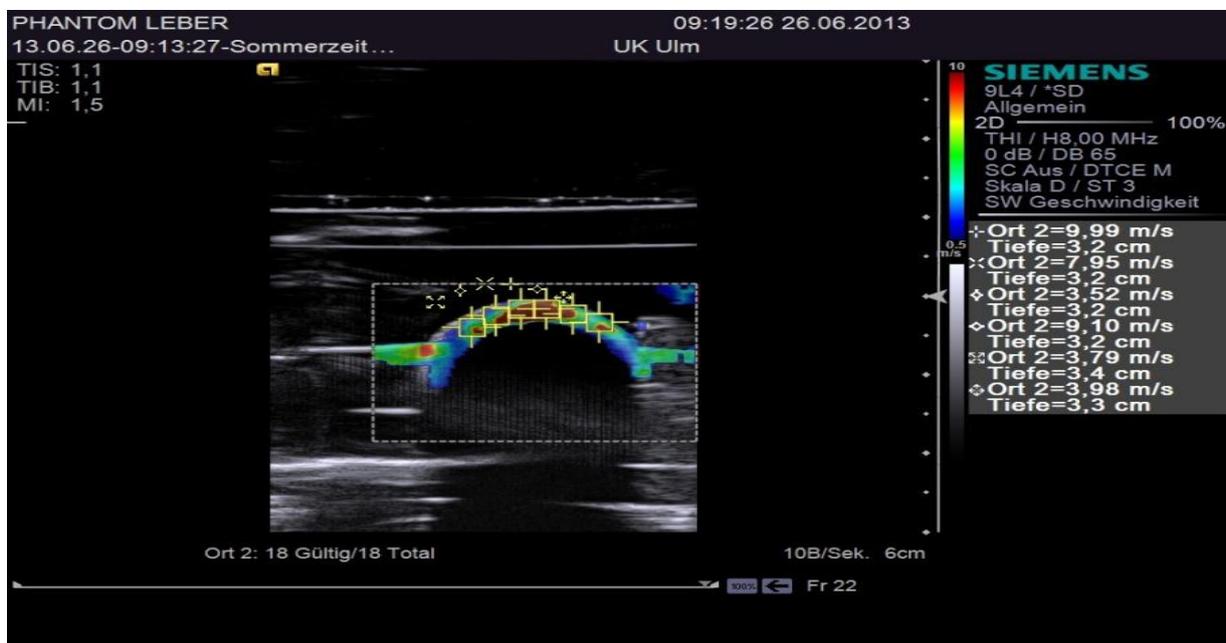


Abb. 18: Durchlauf ID der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit von einem harten Gummiball mit dem Schallkopf 9L4. Sechs Werte an der Grenzfläche werden erhoben, dabei befinden sich Messpunkt 1 und 2 am höchsten Punkt des Balles in der Mitte, Messpunkt drei und vier befinden sich links davon, Messpunkt fünf und sechs rechts davon. Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Um die statistische Aussagekraft der Phantommessungen zu erhöhen wurden im Anschluss von jedem der neun Doktoranden alle genannten Vorgänge des Durchlaufs I in derselben Reihenfolge noch zweimal wiederholt, sodass jeder am Ende drei Messdurchläufe im Durchgang I vorweisen konnte.

Daraufhin erfolgte der Messdurchlauf II, kennzeichnend für diesen waren wieder je sechs Messungen, doch nun an immer der gleichen Position.

Begonnen wurde mit dem Konvexschallkopf und dem Leberphantom im Durchlauf IIA. Die Einstellungen blieben gemäß des Durchganges IA unverändert. Die ROI wurde senkrecht zur Leberoberfläche in 3,7 cm platziert und sechs Messwerte ohne Änderung der Position ermittelt.

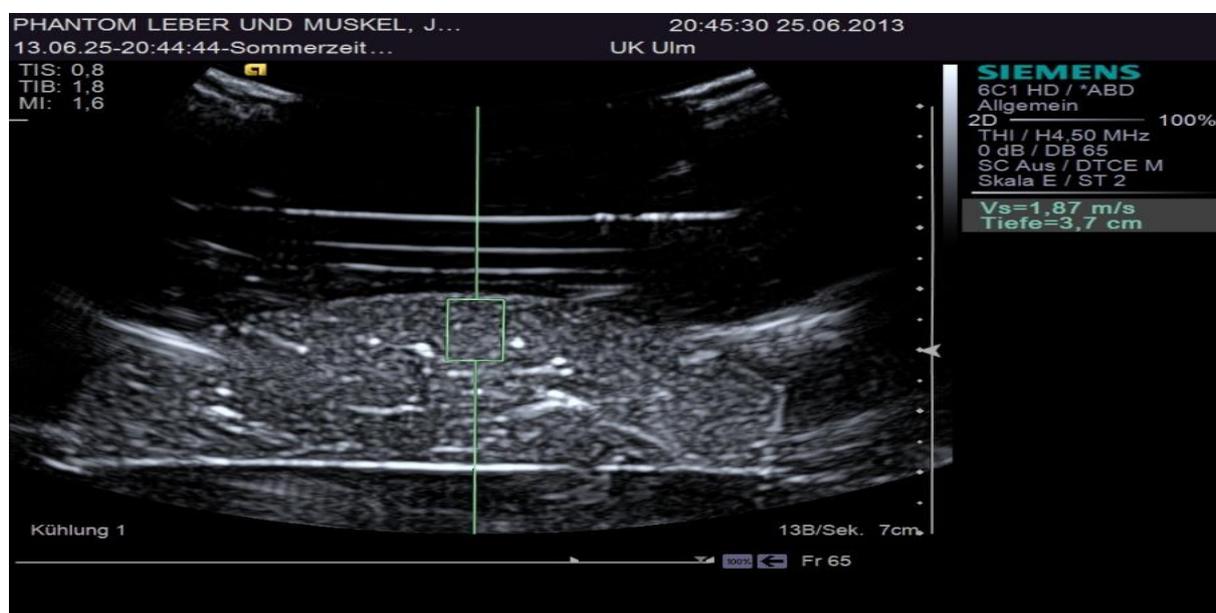


Abb. 19: Durchlauf IIA der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Leberphantom mit der Schallsonde 6C1. Es wurden jeweils sechs Werte an der gleichen Position in 3,7 cm Tiefe erhoben, Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Nachfolgend diente der Linearschallkopf für den Durchlauf IIB. Die Einstellungen wurden wie im Durchlauf IB beschrieben gewählt. Zur Datenerhebung wurde die kleinste mögliche Q-Box gewählt. Der Messpunkt 1 wurde direkt unterhalb der oberen Begrenzung der Q-Box links gesetzt, Messpunkt zwei und drei folgten rechts davon. Die Messtiefe dieser Werte betrug 2,5 mm. Die Messpunkte vier bis sechs wurden nach dem gleichen Schema am unteren Rand der Q-Box mit einer Tiefe von 7,5 mm, ermittelt. Die Abbildung 20 stellt den Vorgang dar.

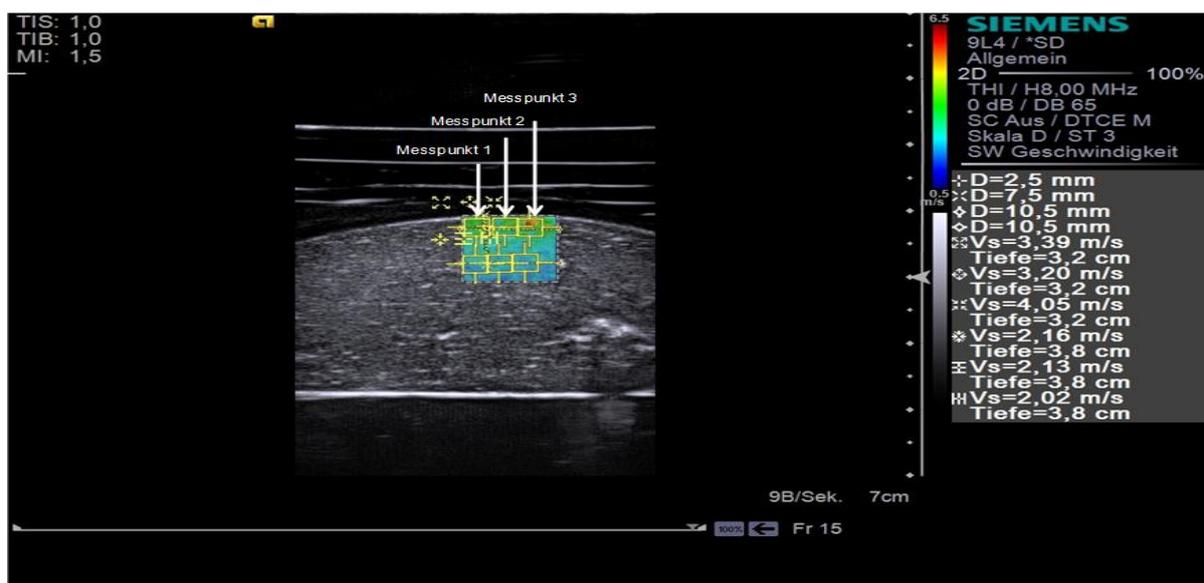


Abb. 20: Durchlauf IIB der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Leberphantom mit dem Schallkopf 9L4. Es wurde die kleinste „Q-Box“ (Fläche für Messpunkte) gewählt und sechs Werte direkt unter dem höchsten Punkt der Leberkapsel erhoben. Die Nummerierung der Messpunkte ist aus der Abbildung ersichtlich, der Messpunkt vier befindet sich in der zweiten Reihe links. Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Im Durchlauf IIC wurde das Muskelphantom mit dem Schallkopf 6C1 vermessen, hierzu wurden alle technischen Einstellungen gemäß Durchlauf IC belassen. Es wurden sechs Messwerte senkrecht zur Muskeloberfläche in einer Tiefe von 4,2 cm erhoben, wie auf Abbildung 21 ersichtlich.

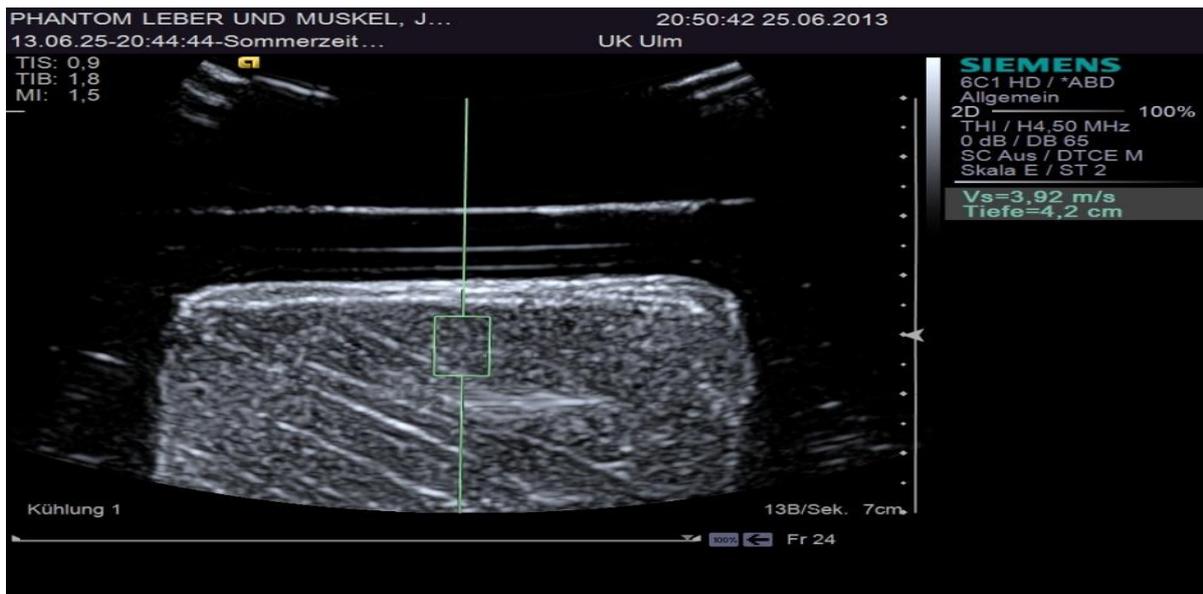


Abb. 21: Durchlauf IIC der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Muskelphantom mit dem Schallkopf 6C1. Es wurden jeweils sechs Messungen an gleicher Position bei 4,2 cm mit senkrechter „region of interest“ (ROI) erhoben. Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Schließlich erfolgte im Durchlauf II D die Messung an dem Schweinemuskel mittels Linearsonde. Die kleinste mögliche Q-Box wurden 0,5 cm unter der Oberfläche platziert, um wiederum die entsprechende Tiefe von 4,2cm aus Durchlauf IIC zu gewährleisten. Die sechs Messwerte wurden wiederum von links oben beginnend, wie auf Abbildung 22, ermittelt.



Abb. 22: Durchlauf IID der Phantomstudie zur Reliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, Messung der Scherwellengeschwindigkeit am Muskelphantom mit dem Schallkopf 9L4, die kleinste „Q-Box“ (Fläche für Messpunkte) wurde 0,5cm unter Kapsel platziert und es wurden, je sechs Werte von links oben beginnend erhoben, der Messpunkt vier befindet sich in der unteren Reihe links, Universität Ulm 2013, Elastographie-Studiengruppe

Auch der Durchlauf II erfolgte drei Mal durch jeden Untersucher.

Im Anschluss wurde Durchlauf I und II jeweils dreimal mit einem Stativ wiederholt, um überprüfen zu können, ob durch Druck des Schallkopfes auf das zu untersuchende Gewebe oder minimale Bewegungen während der Wertegenerierung Auswirkungen auf das Ergebnis haben. Mit dem Stativ und dem Phantom sind absolut identische Messbedingungen seitens des Untersuchers und des Gewebes gewährleistet. Streuungen der Werte müssen in diesem Fall durch das technische Verfahren bedingt sein.

7.2.2. Statistische Auswertung

Zur Auswertung der Ergebnisse diente die Statistiksoftware SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 21). Für die deskriptive Beschreibung dienten der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung, Minima und Maxima. Zur Quantifizierung der Inter- und Intra-Rater-Reliabilität wurde der zweifaktorielle Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) verwendet, für welchen folgender Zusammenhang gilt:

Werte < 0,40 = schwache Reliabilität

Werte von 0,40 - 0,75 = ausreichend bis gute Reliabilität

Werte > 0,75 = exzellente Reliabilität [10].

Des Weiteren wurden Variationskoeffizienten und Quartilsdispersionskoeffizienten als relative Streuungsmaße berechnet. Die Mittelwerte aus den drei Messdurchgängen ergaben die Intraobserverreliabilität. Die Interobserverreliabilität errechnete sich aus den Mittelwerten der jeweils ersten Messreihe.

7.3. Ergebnisse Phantomstudie

7.3.1. Deskriptive Daten

Zur Überprüfung der Intraraterreliabilität wurde im Durchlauf I von jedem Untersucher und von einem Stativ Messungen mit den beiden Schallköpfen 6C1 und 9L4 vorgenommen. Die Tabelle 18 stellt den Mittelwert mit der Standardabweichung, den Median und die minimalen und maximalen Werte für den Durchlauf I und den Konvexschallkopf 6C1 dar. Die verschiedenen Untersuchungstiefen sowie die verschiedenen Phantome bleiben hierbei unberücksichtigt.

Tab. 18: Übersicht zu deskriptiven Daten des Durchlaufs I der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, mit dem Schallkopf 6C1; Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, STD= Standardabweichung, Min= minimaler Wert, Max= maximaler Wert. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Durchlauf I Schallkopf 6C1			
Untersucher (Abkürzung)	Mittelwert ± STD	Median	Min - Max
Bor	1,76 ± 0,25	1,77	1,06 - 1,20
Emr	2,06 ± 0,33	2,04	1,07 - 3,02
Gal	2,22 ± 0,37	2,24	1,41 - 3,00
Hei	1,56 ± 0,31	1,54	1,02 - 2,14
Neu	2,42 ± 0,44	2,36	1,62 - 3,48
Sch	1,98 ± 0,30	1,96	1,21 - 2,63
Stu	1,81 ± 0,45	1,70	1,12 - 3,34
Uhl	1,63 ± 0,29	1,62	0,94 - 2,34
Wak	1,75 ± 0,28	1,74	1,15 - 2,50
Stativ	1,97 ± 0,38	1,95	1,21 - 3,01

Die Tabelle 19 zeigt die Daten des Durchlaufs I, diesmal mit der Linearschallsonde 9L4.

Tab. 19: Übersicht zu deskriptiven Daten des Durchlaufs I der Phantomstudie zur Intraarterreliabilität, der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, mit dem Schallkopf 9L4. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, STD= Standardabweichung, Min= minimaler Wert, Max= maximaler Wert Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Durchlauf I Schallkopf 9L4			
Untersucher (Abkürzung)	Mittelwert ± STD	Median	Min - Max
Bor	1,60 ± 0,29	1,61	1,00 - 2,29
Emr	1,62 ± 0,30	1,61	1,00 - 2,31
Gal	1,66 ± 0,28	1,64	1,15 - 2,38
Hei	1,39 ± 0,31	1,38	0,69 - 2,19
Neu	1,77 ± 0,32	1,75	1,25 - 2,45
Sch	1,51 ± 0,30	1,50	1,02 - 2,12
Stu	1,58 ± 0,32	1,56	0,96 - 2,92
Uhl	1,45 ± 0,36	1,37	0,85 - 2,46
Wak	1,45 ± 0,26	1,42	0,98 - 2,08
Stativ	1,40 ± 0,29	1,35	0,91 - 2,00

Die neun Untersucher zeigten für die 6C1 Sonde als minimalen Mittelwert ± Standardabweichung $1,56 \pm 0,31$ m/s, als maximalen $2,42 \pm 0,44$ m/s. Das Stativ als Bezug ermittelte einen Mittelwert von $1,97$ m/s und eine Standardabweichung von $0,38$ m/s. Der Median lag bei den Untersuchern zwischen $1,54$ m/s und $2,36$ m/s. Das Stativ maß einen Wert von $1,95$ m/s. Der kleinste gemessene Wert im Durchlauf I betrug $0,94$ m/s, der größte $3,48$ m/s, bei dem Stativ war es $1,21$ m/s – $3,01$ m/s. Für den Linearschallkopf 9L4 ergaben sich als kleinster Mittelwert ± Standardabweichung $1,39 \pm 0,31$ m/s und als größter $1,77 \pm 0,32$ m/s. Als Vergleich erbrachte das Stativ $1,4 \pm 0,29$ m/s. Der Median der Untersucher variierte zwischen $1,37$ m/s – $1,75$ m/s, für das Stativ war er $1,35$ m/s. Der minimale Wert der Doktorandengruppe belief sich

auf 0,69 m/s, der maximalste auf 2,92 m/s, das Stativ zeigte Geschwindigkeiten von 0,91 - 2,0 m/s. Die Tabellen 20 und 21 bieten einen Überblick zu den deskriptiven Daten des zweiten Durchlaufs, bei welchem die Messposition immer dieselbe blieb. Die Tabelle 20 bezieht sich dabei auf die Messwerte der Konvexsonde, die Tabelle 21 auf die Linearsonde.

Tab. 20: Darstellung des zweiten Durchlaufs der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität, der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, mit dem Schallkopf 6C1. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, STD= Standardabweichung, Min= minimaler Wert, Max= maximaler Wert Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Durchlauf II Schallkopf 6C1			
Untersucher (Abkürzung)	Mittelwert ± STD	Median	Min - Max
Bor	1,76 ± 0,16	1,75	1,50 - 1,99
Emr	2,16 ± 0,12	2,13	2,01 - 2,40
Gal	2,12 ± 0,21	2,11	1,74 - 2,43
Hei	1,59 ± 0,08	1,61	1,43 - 1,72
Neu	2,61 ± 0,22	2,62	2,29 - 3,34
Sch	1,90 ± 0,20	1,86	1,61 - 2,23
Stu	1,75 ± 0,23	1,74	1,36 - 2,20
Uhl	1,82 ± 0,16	1,80	1,53 - 2,07
Wak	1,76 ± 0,14	1,80	1,46 - 1,96
Stativ	1,89 ± 0,03	1,88	1,84 - 1,95

Tab. 21: Durchlauf II der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität, der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, mit dem Schallkopf 9L4. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, STD= Standardabweichung, Min= minimaler Wert, Max= maximaler Wert Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Durchlauf II Schallkopf 9L4			
Untersucher (Abkürzung)	Mittelwert ± STD	Median	Min - Max
Bor	2,07 ± 0,42	1,95	1,56 - 2,91
Emr	2,61 ± 0,84	2,04	1,82 - 3,94
Gal	2,70 ± 0,65	2,52	1,89 - 4,05
Hei	2,35 ± 0,69	2,13	1,60 - 3,59
Neu	2,67 ± 0,47	2,70	2,11 - 3,19
Sch	2,50 ± 0,65	2,44	1,72 - 3,50
Stu	2,56 ± 0,66	2,45	1,75 - 3,55
Uhl	2,14 ± 0,60	2,15	1,44 - 2,96
Wak	2,37 ± 0,61	2,29	1,62 - 3,25
Stativ	2,40 ± 0,66	2,28	1,70 - 3,89

Für den Konvexschallkopf ergab sich als kleinster Mittelwert ± Standardabweichung 1,59 m/s, als größten 2,61 m/s. Die Stativmessung ergab einen Wert von 1,89 ± 0,03 m/s. Die Varianz des Medians war 1,61- 2,62 m/s, zum Vergleich zeigte das Stativ einen Wert von 1,88 m/s. Der minimale Wert der Untersucher betrug 1,46 m/s, der maximale 3,34 m/s. Das Stativ wies Werte von 1,84 - 1,95 m/s auf. Der kleinste Mittelwert ± Standardabweichung für den Schallkopf 9L4 betrug 2,07 ± 0,42, der größte 2,67 ± 0,47 m/s, beim Stativ betrug er 2,4 ± 0,66 m/s. Die Varianz des Medians betrug 1,95 - 2,7 m/s, der Median des Stativs war 2,28 m/s. Der minimale Wert der Untersucher betrug 1,44 m/s, der maximale 4,05 m/s. Zum Vergleich zeigte

das Stativ einen minimalen Wert von 1,70 m/s und einen maximalen 3,89 m/s. Sehr ähnliche Standardabweichungen zwischen den Doktoranden und dem Stativ lassen sich aus oben angeführten Tabellen konstatieren. Für den Durchlauf I mit dem Konvexschallkopf variierten sie von 0,25 - 0,44m/s, für das Stativ betrug sie 0,38 m/s. Die Sonde 9L4 wies eine Varianz der Standardabweichung von 0,26 - 0,36 m/s bei den Doktoranden auf, bei dem Stativ 0,29 m/s. Dahingegen lagen die Standardabweichungen der Untersucher im zweiten Durchlauf teilweise über denen des Stativ. Für den Schallkopf 6C1 lagen sie zwischen 0,08 - 0,23m/s, für das Stativ betrug sie 0,03 m/s. Die Sonde 9L4 wies Werte der Studiengruppe von 0,42 bis 0,84 m/s gegen 0,66 m/s bei dem Stativ auf. Weiterhin sind aus den vier Tabellen für die drei Untersucher Emr, Gal und Neu höhere Mittel- sowie Medianwerte in Durchlauf I (2,06 m/s; 2,22 m/s; 2,42 m/s sowie 2,04 m/s, 2,24 m/s; 2,36 m/s) und in Durchlauf II (2,16 m/s; 2,12 m/s; 2,61 m/s sowie 2,13 m/s; 2,11 m/s; 2,61 m/s) ersichtlich. Im Anschluss folgen vier Box-Plots, welche die Mediane und Mittelwerte für die einzelnen Untersucher und das Stativ darstellen.

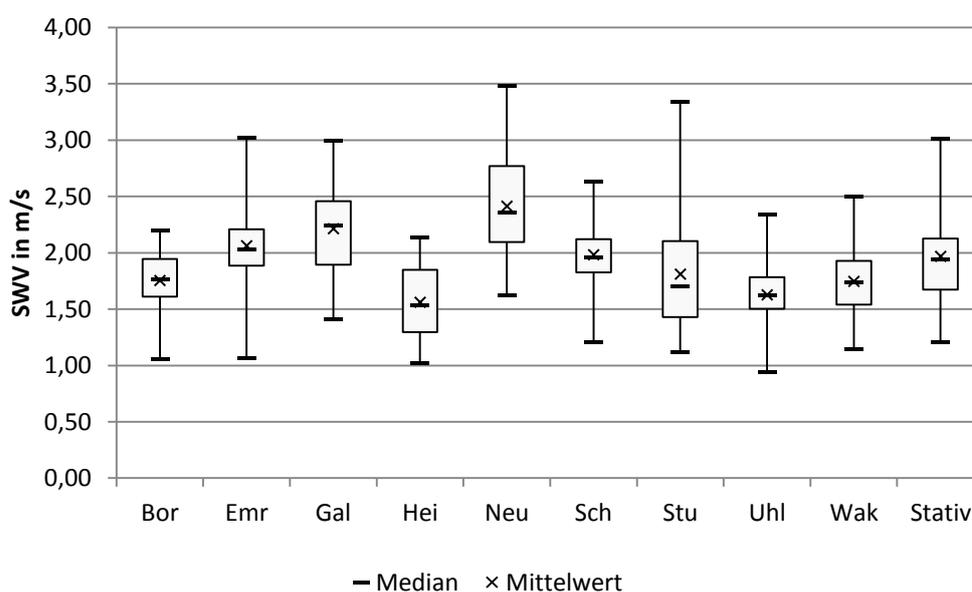


Abb. 23: Box-Plot zum Durchlauf I der Phantomstudie zur Intraarterreliaibilität, der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, mit dem Schallkopf 6C1. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, SWV= Scherwellengeschwindigkeit in m/s. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

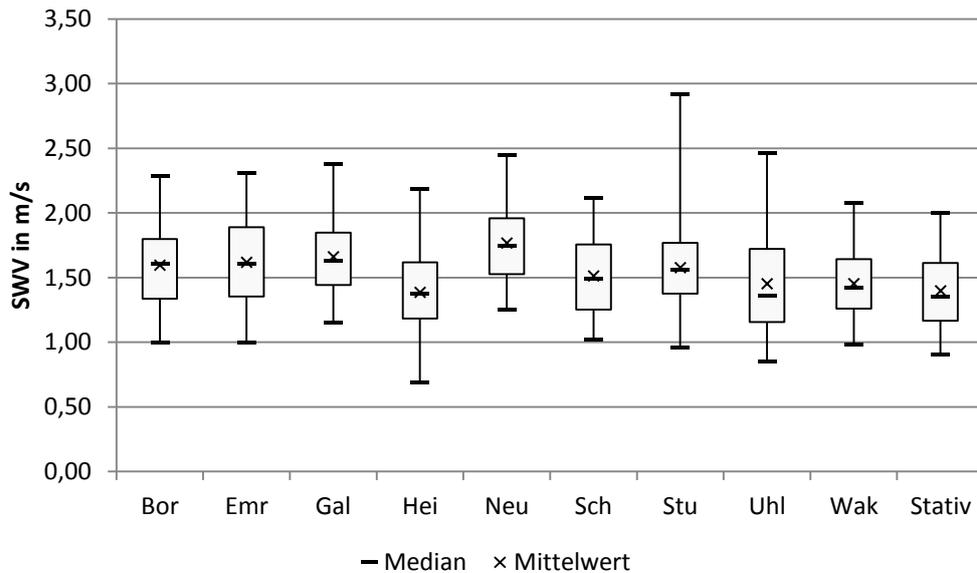


Abb. 24: Box-Plot zum Durchlauf I der Phantomstudie zur Intraarterreliaibilität, der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, mit dem Schallkopf 9L4. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, SWV= Scherwellengeschwindigkeit in m/s. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

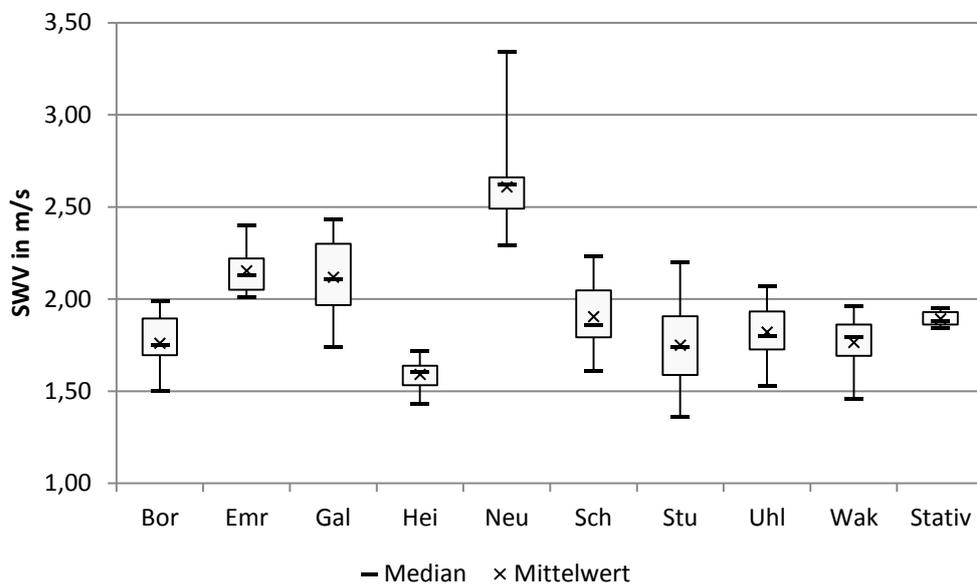


Abb. 25: Box-Plot zum Durchlauf II der Phantomstudie zur Intraarterreliaibilität, der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, mit dem Schallkopf 6C1. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, SWV= Scherwellengeschwindigkeit in m/s. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

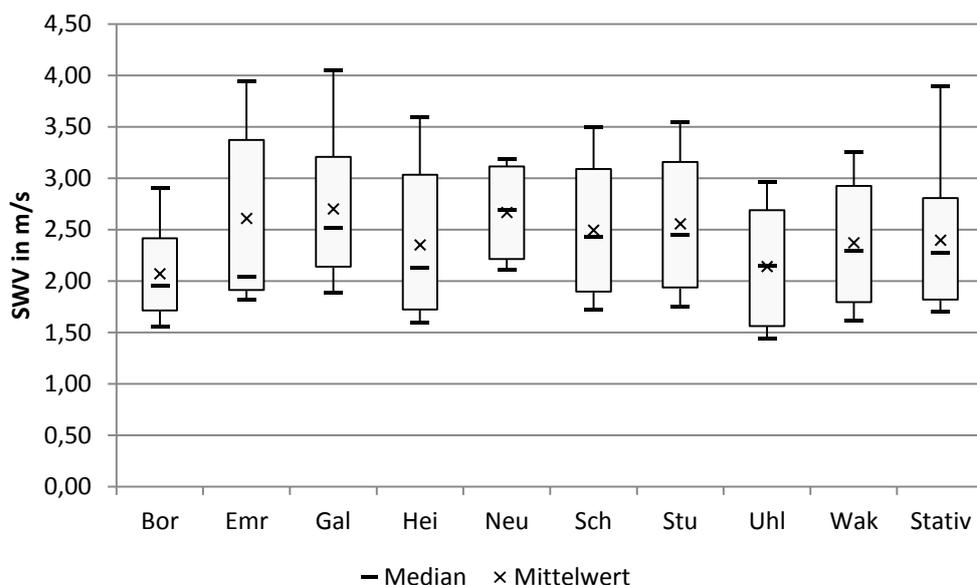


Abb. 26: Box-Plot zum Durchlauf II der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität, der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie, mit dem Schallkopf 9L4. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, Vergleichsmessung mittels Stativ, SWV= Scherwellengeschwindigkeit in m/s. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Es konnten im zweiten Durchlauf, bei welchem die Messposition ständig konstant gehalten wurde, geringere Streuungen der Standardabweichungen als im ersten Durchgang festgestellt werden. Hieraus lässt sich ableiten, dass diese Messungen genauer waren, als jene, die mit variablen Messpositionen und lediglich vorgegebenen Tiefen vorgenommen wurden. Des Weiteren wurden zur statistischen Analyse die Variationskoeffizienten für den gesamten Untersuchungsablauf berechnet, das bedeutet sowohl für das Leber- und Muskelphantom, als auch für den weichen und harten Ball. Darüber hinaus wurde der Quartilsdispersionskoeffizient für die gesamte Phantomstudie ermittelt. Die Tabellen 22 und 23 bieten hierzu eine Übersicht.

Tab. 22: Variationskoeffizienten für den gesamten Ablauf der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie für jeden einzelnen Untersucher und das Stativ. DI= Durchlauf I, DII= Durchlauf II, 6C1= Name der Konvexsonde, 9L4= Name der Linearsonde, Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak. Leber= Leberphantom, Muskel= Muskelphantom, weicher Ball= weicher Gummiball, harter Ball= harter Gummiball. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Untersucher										
Messdurchlauf	Bor	Emr	Gal	Hei	Neu	Sch	Stu	Uhl	Wak	Stativ
D I, 6C1, Leber	0,14	0,16	0,17	0,20	0,18	0,15	0,25	0,18	0,18	0,19
D I, 9L4, Leber	0,18	0,19	0,17	0,23	0,18	0,20	0,20	0,25	0,18	0,21
D II, 6C1, Leber	0,09	0,06	0,10	0,05	0,08	0,10	0,13	0,09	0,08	0,02
D II, 9L4, Leber	0,20	0,32	0,24	0,29	0,18	0,26	0,26	0,28	0,26	0,28
D I, 9L4, Muskel	0,19	0,14	0,18	0,19	0,14	0,19	0,14	0,17	0,15	0,18
D II, 6C1, Muskel	0,07	0,08	0,07	0,05	0,05	0,11	0,07	0,09	0,06	0,06
D II, 9L4, Muskel	0,18	0,18	0,15	0,17	0,21	0,18	0,20	0,19	0,21	0,18
D I, 9L4, weicher Ball	0,39	0,33	0,17	0,22	0,29	0,44	0,24	0,25	0,35	0,27
D I, 9L4, harter Ball	0,46	0,32	0,28	0,21	0,25	0,30	0,38	0,41	0,34	0,18

Tab. 23: Quartilsdispersionskoeffizienten für die gesamte Phantomstudie zur Intraraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie für jeden einzelnen Untersucher und das Stativ. DI= Durchlauf I, DII= Durchlauf II, 6C1= Name der Konvexsonde, 9L4= Name der Linearsonde, Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak. Leber= Leberphantom, Muskel= Muskelphantom, weicher Ball= weicher Gummiball, harter Ball= harter Gummiball Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Untersucher										
Messdurchlauf	Bor	Emr	Gal	Hei	Neu	Sch	Stu	Uhl	Wak	Stativ
D I, 6C1 Leber	0,19	0,16	0,25	0,36	0,29	0,15	0,40	0,17	0,22	0,23
D I, 9L4, Leber	0,29	0,33	0,25	0,32	0,25	0,34	0,25	0,42	0,27	0,33
D II, 6C1, Leber	0,11	0,08	0,16	0,07	0,06	0,14	0,18	0,11	0,09	0,04
D II, 9L4, Leber	0,36	0,71	0,42	0,62	0,33	0,49	0,50	0,52	0,49	0,44
D I, 9L4, Muskel	0,30	0,11	0,12	0,37	0,15	0,19	0,22	0,25	0,25	0,17
D II, 6C1, Muskel	0,05	0,12	0,11	0,04	0,04	0,11	0,07	0,09	0,09	0,09
D II, 9L4, Muskel	0,14	0,21	0,19	0,24	0,16	0,28	0,23	0,23	0,35	0,29
D I, 9L4, weicher Ball	0,55	0,56	0,20	0,31	0,27	0,31	0,27	0,28	0,58	0,24
D I, 9L4, harter Ball	0,73	0,44	0,24	0,23	0,26	0,30	0,49	0,62	0,54	0,14

Aus den Tabellen wird erneut ersichtlich, wie ähnlich die Werte der Untersucher denen des Stativs sind. Lediglich im Durchlauf II bei den Messungen der Bälle wiesen die Doktoranden wesentlich höhere Quartilsdispersionskoeffizienten auf, als die mit dem Stativ ermittelten. Die Abbildung 27 bietet eine graphische Gegenüberstellung zu den Unterschieden in den Quartilsdispersionskoeffizienten.

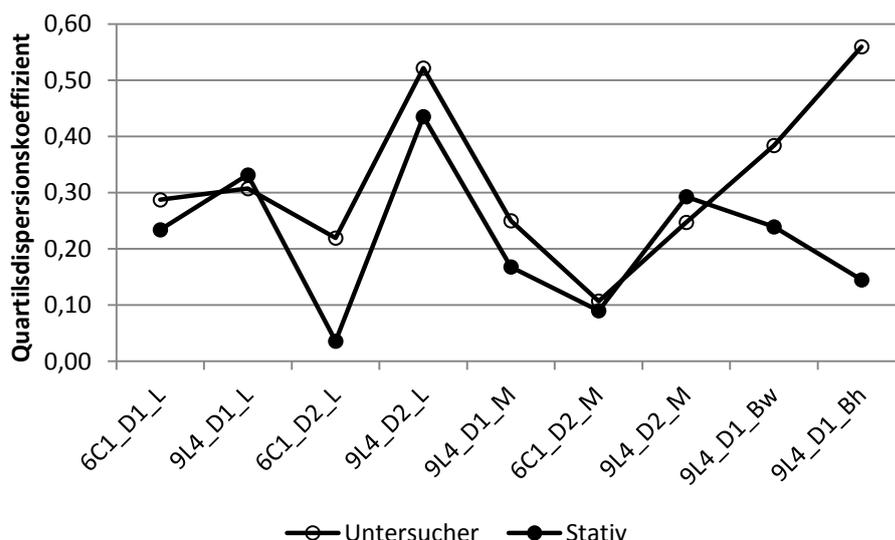


Abb. 27: Vergleich der Quartilsdispersionskoeffizienten zwischen den Untersuchern und dem Stativ für die Phantomstudie zur Intraraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie. 6C1= Name der Konvexsonde; 9L4= Name der Linearsonde; D1= Durchlauf I; D2= Durchlauf II; L= Leberphantom; M= Muskelphantom; Bw= weicher Gummiball, Bh= harter Gummiball. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

7.3.2. Intra- und Interoperatorreliabilität in Durchlauf I und II

Um die Interoperatorreliabilität, also die Übereinstimmung zwischen den neun Untersuchern zu quantifizieren, wurde der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) berechnet. Dieser wurde jeweils aus den Mittelwerten der ersten Messreihe ermittelt. Folgende Gesetzmäßigkeit gilt für die Interpretation des ICC: Werte $< 0,40$ stehen für eine schwache Reliabilität, Werte von $0,40 - 0,75$ zeigen eine ausreichende bis gute Übereinstimmung an und Werte $> 0,75$ stehen für eine exzellente Interraterreliabilität [10]. Die Intraoperatorreliabilität, also die Übereinstimmung der von einem einzigen Untersucher erhobenen Werte, berechnete sich aus den Mittelwerten der drei Messdurchgänge. Tabelle 24 und Tabelle 25 bieten einen Überblick zur Intraraterreliabilität mit dem jeweiligen ICC, dem 95%-Konfidenzintervall inklusive dessen Ober- und Untergrenze. Hieraus lassen sich für den Durchlauf I ICC-Werte von $0,882 - 0,979$ für die Untersucher heraus lesen, zum Vergleich zeigt das Stativ ein ICC-Wert von $0,982$. Im zweiten Durchlauf betragen diese $0,891 - 0,957$ für die Doktoranden und $0,956$ für das Stativ. Dies spricht für eine durchweg exzellente Übereinstimmungen in der Intraoperatorreliabilität.

Tab. 24: Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) für alle Untersucher und das Stativ im Durchlauf I der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, 95% KI= 95% Konfidenzintervall, UG= Untergrenze, OG= Obergrenze. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Durchlauf I			
Untersucher	ICC	95% KI	
		UG	OG
Bor	0,943	0,842	0,986
Emr	0,885	0,701	0,970
Gal	0,979	0,940	0,995
Hei	0,964	0,897	0,991
Neu	0,979	0,938	0,995
Sch	0,920	0,783	0,979
Stu	0,882	0,693	0,969
Uhl	0,857	0,638	0,962
Wak	0,860	0,643	0,963
Stativ	0,982	0,948	0,996

Tab. 25: Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) für alle neun Untersucher und das Stativ im Durchlauf II der Phantomstudie zur Intraraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, 95% KI= 95% Konfidenzintervall, UG= Untergrenze, OG= Obergrenze. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Durchlauf II			
Untersucher	ICC	95% KI	
		UG	OG
Bor	0,916	0,719	0,987
Emr	0,956	0,842	0,993
Gal	0,955	0,812	0,993
Hei	0,974	0,905	0,996
Neu	0,891	0,650	0,982
Sch	0,915	0,715	0,986
Stu	0,934	0,773	0,990
Uhl	0,957	0,847	0,993
Wak	0,951	0,826	0,992
Stativ	0,956	0,840	0,993

Tabelle 26 stellt die Interraterreliabilität dar, hier ergeben sich ICC-Werte von 0,931 für den ersten Durchlauf und 0,898 für den zweiten. Auch diese Werte stehen für sehr gute Ergebnisse, was die Messgenauigkeit unter den verschiedenen Doktoranden betrifft.

Tab. 26: Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) für die Durchläufe I und II aller Untersucher für die Phantomstudie zur Interraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie. Abkürzungen der Untersuchernamen: Bor - Wak, 95% KI=95% Konfidenzintervall, UG= Untergrenze, OG= Obergrenze. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

Durchlauf I				Durchlauf II		
Untersucher	ICC	95% KI		ICC	95% KI	
		UG	OG		UG	OG
Bor - Wak	0,931	0,848	0,981	0,898	0,751	0,982

In Tabelle 27 sind erneut die ICC-Werte mit dazugehörigen Konfidenzintervallen aufgelistet, dieses Mal jedoch getrennt nach beiden Schallköpfen. Die Untersucher zeigten für den Konvexschallkopf Werte von 0,938 - 0,991, das Stativ einen ICC von 0,970. Für die Linearsonde variierten diese von 0,850 - 0,976 im Vergleich zum Stativ mit 0,976. Auch dies entspricht exzellenten ICC-Werten.

Tab. 27: Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) der Phantomstudie getrennt nach Konvex (6C1) - und Linearsonde (9L4) zur Intraraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie. Abkürzungen der Untersucher: Bor, Emr, Gal, Hei, Neu, Sch, Stu, Uhl, Wak, ,95% KI= 95% Konfidenzintervall, UG= Untergrenze, OG= Obergrenze. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

6C1				9L4		
Untersucher	ICC	95% KI		ICC	95% KI	
		UG	OG		UG	OG
Bor	0,952	0,808	0,994	0,924	0,779	0,979
Emr	0,991	0,960	0,999	0,876	0,695	0,964
Gal	0,962	0,825	0,996	0,976	0,931	0,993
Hei	0,989	0,889	0,999	0,958	0,886	0,988
Neu	0,946	0,781	0,994	0,969	0,914	0,991
Sch	0,938	0,757	0,993	0,910	0,770	0,974
Stu	0,969	0,863	0,996	0,869	0,679	0,962
Uhl	0,977	0,894	0,997	0,850	0,637	0,956
Wak	0,988	0,945	0,999	0,850	0,635	0,956
Stativ	0,970	0,846	0,997	0,976	0,933	0,993

Schließlich wird in der Tabelle 28 die Interraterreliabilität nach Schallsonden getrennt dargestellt. Die Untersucher kamen auf einen ICC-Wert von 0,860 für den Konvexschallkopf und 0,923 für die Linearsonde. Beide Ergebnisse zeigen eine sehr gute Reliabilität unter den Doktoranden an.

Tab. 28: Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) der Phantomstudie getrennt nach Konvex (6C1) - und Linearsonde (9L4) zur Interraterreliabilität der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographie. Abkürzungen der Untersucher: Bor-Wak, 95% KI= 95% Konfidenzintervall, UG= Untergrenze, OG= Obergrenze. Die Daten wurden in Kooperation mit der Elastographie-Studiengruppe erhoben. Universität Ulm 2014

6C1			9L4			
Untersucher	ICC	95 % KI		ICC	95 % KI	
		UG	OG		UG	OG
Bor - Wak	0,860	0,667	0,985	0,923	0,939	0,977

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich im Rahmen der Intra- und Interratorreliabilität exzellente Übereinstimmungen sowohl zwischen den Untersuchern verglichen mit dem Stativ, als auch sehr gute Reliabilitäten für den einzelnen Untersuchern, zeigen ließen. Es ergeben sich keine besseren Ergebnisse durch die Verwendung eines Stativs, daher scheinen die mit der Hand ausgeführten und ohne zusätzlichen Anpressdruck durchgeführten Messungen keinen Nachteil in der Messgenauigkeit nach sich zu ziehen. Durch Beibehalten der Messposition, wie im Durchlauf II geschehen, erhöhten sich die ICC-Werte nicht. Hieraus ist zu folgern, dass die ARFI-Elastographie tatsächlich untersucherunabhängig ist und auch die Messposition - sofern die gleiche Messtiefe angestrebt wird - keine Auswirkung auf die Scherwellengeschwindigkeit hat.

7.4. Diskussion zur Phantomstudie

An der Wertegenerierung der Phantomstudie waren neun unterschiedliche Doktoranden beteiligt, daraus konnten dann die Inter- und Intraoperatorreliabilität errechnet werden. Hierdurch konnte verifiziert werden, dass die ARFI- Elastographie unabhängig vom Untersucher durchführbar ist. Für den ersten Durchlauf ergaben sich Werte von 0,882 - 0,979 für die Untersucher, zum Vergleich zeigt das Stativ ein ICC-Wert von 0,982. Im zweiten Durchlauf betragen diese 0,891 - 0,957 für die Doktoranden, und 0,956 für das Stativ. Dies spricht für eine durchweg exzellente Inter- und Intraoperatorreliabilität. Mehrere Studien erhielten diesbezüglich ebenfalls zufrieden stellende Ergebnisse. Zhang et al. erhielten in ihren Untersuchungen für die Intraobservermessungen einen ICC-Wert 0,904 und für die Interobserverreliabilität

einen solchen von 0,864 [41]. Grazhdani et al. stellten ebenfalls gute Korrelationen in ihrer Studie fest. Sie nutzen den Cohen's k-Test, bei welchen sie $k= 0,7555$ als Endergebnis erhielten [14]. Dillman et al. fanden in der bereits mehrmals erwähnten Studie ICC-Werte von 0,99- 1,00 [9]. Anzumerken ist allerdings, dass die Überprüfung der Methode in unserer Studie an Phantomen stattfand. Inwieweit sich die Ergebnisse auf Menschen übertragen lassen, bleibt fraglich. Außerdem wurden die Messungen stets an der Oberfläche des Phantoms erhoben, tiefe Messwerte entstanden nicht. Dies wäre in Anbetracht der gefundenen Tiefenabhängigkeit ein wichtiger zu überprüfender Punkt.

7.5. Schlussfolgerung zur Phantomstudie

Alle neun Untersucher wiesen exzellente Intraklassenkoeffizienten auf, durch Messungen mit einem fixierten Stativ wurden die Ergebnisse nicht genauer. Ebenso ergab der Interklassenkorrelationskoeffizient eine hervorragende Übereinstimmung der Messungen zwischen den Untersuchern. Dieses Ergebnis lässt sich gut mit vergleichbaren Phantomstudien vereinbaren, denn auch bei diesen wies das ARFI sehr gute ICC-Werte auf.

7.6. Formulare für die Elastographiestudie an der Schilddrüse

Universitätsklinikum Ulm, Zentrum für Innere Medizin, D-89081 Ulm

Einwilligungserklärung

Generierung von Normwerten für die Oberbauchorgane, Schilddrüse, Muskulatur, Sehnen und Faszien mittels ShearWave Elastographie

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes sowie die Befugnis zur Einsichtnahme in die erhobenen Daten hat mir Dr.
ausreichend erklärt.

Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.

Eine Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....
(Name des Patienten)

.....
Ort, Datum

.....
(Unterschrift des Patienten)

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) in meine erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

.....
(Name des Probanden)

.....
Ort, Datum

.....
(Unterschrift des Probanden)

Abb. 28: Einwilligungserklärung für Probanden der Acoustic Radiation Force Imaging Elastographiestudie, erstellt in Kooperation mit der Elastographiestudiengruppe. Universität Ulm 2013

Generierung von Normwerten für die Shearwave-Elastografie der Leber, Nieren, Milz, Pankreas, Muskeln, Sehnen und Schilddrüse
Schilddrüse:

B-Bild-Sonografie:

Rechts: Größe (mm): Tiefe _____ Breite _____ Länge _____ Volumen: _____

Links: Größe (mm): Tiefe _____ Breite _____ Länge _____ Volumen: _____

Breite Isthmus (mm): _____

Echogenität: Echoreich Echonormal Echoarm

Homogenität: Homogen Inhomogen

Farbdoppler (Längsschnitt, Gerätegrundeinstellung auf 1):

Normale Perfusion Hypervaskularisiert Hypovaskularisiert

Raumforderungen:

Zyste Knoten andere Entität : _____

Anzahl:

Größe:

Lokalisation:

Echotextur:

Shearwave-Elastografie Schilddrüse Vmax 6,5 m/s:

Tiefeneinstellung 3,0 – 3,5 cm:

Gemessen wird direkt medial des M. Sternocleidomastoideus; das ARFI-Erfassungsfenster soll knapp gesamte SD erfassen.

Rechter Schilddrüsenlappen:

4 ROIs in der oberen Hälfte des Erfassungsfensters:

_____ m/s _____ m/s _____ m/s _____ m/s

4 ROIs in der unteren Hälfte des Erfassungsfensters:

_____ m/s _____ m/s _____ m/s _____ m/s

Linker Schilddrüsenlappen:

4 ROIs in der oberen Hälfte des Erfassungsfensters:

_____ m/s _____ m/s _____ m/s _____ m/s

4 ROIs in der unteren Hälfte des Erfassungsfensters:

_____ m/s _____ m/s _____ m/s _____ m/s

Abb. 30: Messprotokoll für die Acoustic Radiation Force Imaging

Elastographiestudie an der Schilddrüse, erstellt in Kooperation mit der Elastographiestudiengruppe.

Universität Ulm 2013