

**Differenzierung von benignen und malignen
kutanen/subkutanen Tumoren mittels
Echtzeit-Elastografie**

Eine retrospektive unizentrische Analyse

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Sarah Merten-Ünal, geb. Merten

aus Bad Neuenahr-Ahrweiler

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Torsten Hinz
2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Herrlinger

Tag der Mündlichen Prüfung: 29.08.2024

Aus dem Zentrum für Hauterkrankungen
Direktorinnen: Prof. Dr. med. Natalija Novak und Prof. Dr. med. Jennifer Landsberg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 Stellenwert der konventionellen Ultraschalldiagnostik in der Dermatologie	6
1.2 Technische Grundlagen des hochauflösenden Ultraschalls	7
1.2.1 Dopplersonografie	11
1.3 Sonografische Kriterien von Lipomen, Epidermalzysten und Metastasen eines malignen Melanoms	13
1.3.1 Lipome.....	13
1.3.2 Epidermalzysten.....	15
1.3.3 Metastasen kutaner Melanome	18
1.4 Elastografie – eine neuere sonografische Untersuchungsmethode	21
1.4.1 Definition der Elastografie	21
1.4.2 Grundlagen der Strain-Elastografie	22
1.4.3 Überblick über die unterschiedlichen Elastografieverfahren.....	27
1.4.4 Einsatzbereiche der Elastografie.....	30
1.5 Fragestellung dieser Dissertation	33
2. Material und Methoden	34
2.1 Patienten	34
2.2 Untersuchungsprotokoll.....	34
2.3 Hochauflösende Sonografie mit Power-Doppler-Modus.....	35
2.4 Strain-Elastografie	37
2.5 Tumorexzision und histopathologische Untersuchung	42
2.6 Statistische Analyse	42
3. Ergebnisse	43
3.1 Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung	43
3.2 Ergebnisse des hochauflösenden Ultraschalls im B-Modus und Power-Doppler-Modus.....	43
3.3 Ergebnisse der Strain-Elastografie.....	46
3.3.1 Lipome.....	46
3.3.2 Epidermalzysten.....	49

3.3.3	Metastasen.....	52
3.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Verfahren.....	57
4.	Diskussion	59
4.1	Hochauflösende Sonografie in der Dermatologie	59
4.2	Strain-Elastografie	63
4.3	Zusammenschau der Befunde	69
4.4	Stolpersteine der Strain-Elastografie.....	70
4.4.1	Limitation der Methode durch untersucherabhängige Faktoren	76
4.4.2	Limitation der Methode durch Gewebebeschaffenheit.....	77
4.5	Kombination hochauflösender Ultraschall mit der Strain-Elastografie	78
4.6	Vergleich der häufigsten Elastografie-Methoden	79
4.7	Limitation der Studie.....	82
5.	Zusammenfassung.....	83
6.	Abbildungsverzeichnis	85
7.	Tabellenverzeichnis.....	88
8.	Literaturverzeichnis	89
9.	Danksagung.....	119

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARFI	Acoustic Radiation Force Imaging
A-Mode	Amplituden-Modus (<i>Amplitude-Mode</i>)
B-Mode	Helligkeits-Modus (<i>Brightness-Mode</i>)
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
CM	Kutanes Melanom
E/B Ratio	Elastizität zum B-Modus Verhältnis (<i>Elasticity to B-mode Ratio</i>)
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
HRUS	Hochauflösender Ultraschall (<i>High Resolution UltraSound</i>)
LK	Lymphknoten
LKM	Lymphknotenmetastase
LR	Längenverhältnis (<i>Length-Ratio</i>)
M-Mode	Bewegungs-Modus (<i>Motion-Mode</i>)
PDS	Power-Doppler-Sonografie
pSWE	Point Shear-Wave-Elastografie
ROI	Region Of Interest
RTSE	Real-Time Strain-Elastography
SR	Dehnungsverhältnis (<i>Strain-Ratio</i>)
SE	Strain-Elastografie
SWE	Shear-Wave-Elastografie
TD	Tumordicke
TE	Transiente Elastografie
TES	Tsukuba Elastizitäts-Score
TI-RADS	Thyroid Imaging Reporting And Database System
WFUMB	World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology
95 % CI	95 %-Konfidenzintervall (<i>95 % Confidence Interval</i>)

1. Einleitung

1.1 Stellenwert der konventionellen Ultraschalldiagnostik in der Dermatologie

Die Ultraschalluntersuchung, auch Sonografie genannt, ist in den letzten Jahrzehnten zu einem wichtigen diagnostischen Werkzeug in der Dermatologie geworden. Mit ihrer Hilfe können nichtinvasiv und weitestgehend nebenwirkungsfrei die Haut und deren Anhangsgebilde, die Subkutis, periphere Gefäße und Lymphknoten dargestellt werden. Seit Ende der 1970er Jahre wurde sie, damals beginnend mit Untersuchungen zur Hautdickenmessung, zunehmend in der Dermatologie eingesetzt und ist seither vor allem in der dermatologischen Onkologie zur Detektion von hautnahen peripheren Lymphknoten (LK) im Einsatz (Alexander und Miller, 1979; Hoffmann et al., 1994; Iro et al., 2000; Schmid-Wendtner und Valesky, 2018). Die Sonografie hat somit eine wichtige Bedeutung in der Verlaufskontrolle und Nachsorge dermatologischer und dermatoonkologischer Krankheitsbilder (Hoffmann et al., 2001; Kleinerman et al., 2012). Vor allem bei Melanompatienten ist es wichtig, hinsichtlich der (Ausbreitungs-)Diagnostik und im Rahmen der Nachsorge, benigne Läsionen wie beispielsweise Weichteil-Lipome oder Epidermalzysten von kutanen und subkutanen Metastasen zu unterscheiden, da weitere therapeutische Maßnahmen u.a. von den Ergebnissen der Lymphknotenuntersuchungen abhängen (Hinz et al., 2013). Die Ultraschalldiagnostik weist zudem bezüglich des Auffindens von lokoregionären Lymphknotenmetastasen (LKM) eine hohe Sensitivität und Spezifität auf (Xing et al., 2011). So konnte in den letzten Jahrzehnten innerhalb vieler Studien gezeigt werden, dass der hochauflösende Ultraschall (HRUS) der Palpation im Rahmen der Nachsorge bei Patienten mit malignem Melanom deutlich überlegen ist (Schmid-Wendtner et al., 2003; Bafounta et al., 2004; Starritt et al., 2005). Die Palpation, als ursprüngliche Methode zur Beurteilung der LK, ist untersucherabhängig und vor allem bei der Diagnostik von kleinen und tiefer liegenden LK in ihrer Reichweite begrenzt (Ishibashi et al., 2012). Die HRUS in Kombination mit der Power-Doppler-Sonografie (PDS) ist die First-Line Bildgebungsmethode zur Untersuchung kutaner und subkutaner Läsionen, bedingt durch ihre exzellente räumliche Auflösung und die non-invasive Anwendung. Weitere Vorteile sind zudem der vergleichsweise niedrige Kostenfaktor und die weitreichende Verfügbarkeit (Fornage und Tassin, 1991).

1.2 Technische Grundlagen des hochauflösenden Ultraschalls

Im Allgemeinen bezeichnet man mit Schall mechanische Schwingungen, welche sich in Form von Wellen als Druck- und Dichteschwankungen in einem elastischem Medium (Gas, Flüssigkeit, Festkörper) ausbreiten (Kilian und Weber, 2003; Flachskampf, 2011). In der Medizin wird Ultraschall, welcher in einem Frequenzbereich von 20 kHz (Kilohertz) bis 1 GHz (Gigahertz) liegt, zur Bildgebung und Darstellung von organischem Material angewendet (Bosselmann, 2012). Die Ultraschallsonde, auch Transducer genannt, versendet und empfängt Schallwellen, welche in elektrische Impulse umgewandelt und danach weiterverarbeitet werden. Die Sonden bestehen aus dünnen scheibenförmigen Kristallen, welche aus piezoelektrischem Material aufgebaut sind. Piezoelektrische Elemente (griech.: piézein für drücken) erzeugen eine elektrische Spannung, wenn sie verformt werden (direkter Piezoeffekt). Umgekehrt dazu werden sie bei Anlegen einer Spannung verformt (indirekter/reziproker Piezoeffekt) (Martin, 1972). Der Piezoeffekt wurde erstmals 1880 von dem Ehepaar Curie beschrieben (Schmid-Wendtner und Burgdorf, 2005; Kefalianakis, 2006; Schmid-Wendtner und Valesky, 2018).

Die Schallköpfe bestehen aus piezoelektrischen Materialien, wie z. B. Quarz, Blei-Zirkonat-Titanatoxid (Keramik) oder Polyvinylidendifluorid (Kunststoff) (Ermert und Hansen, 2014).

In der Dermatologie werden vor allem hochfrequente Scanner im Bereich von 20 -100 MHz (Megahertz) und mittelfrequente Scanner (7,5 - 20 MHz) eingesetzt. Erstgenannte, hier insbesondere die 20 - 50 MHz-Systeme, können zum Messen der Hauttumordicke und der Hautdicke verwendet werden. Zudem lassen sich auch Informationen bezüglich der Hautdicke gewinnen, welche hinsichtlich der Verlaufsbeurteilung von entzündlichen Dermatosen hilfreich sind und mit deren Hilfe nähere Informationen in Bezug auf kosmetisch-ästhetische Fragestellungen gewonnen werden können (Schmid-Wendtner und Valesky, 2018). Mittelfrequente Scanner, vor allem im Bereich von 7,5 -10 MHz, werden zum Aufsuchen und zur Darstellung von Lymphknoten bei allen potentiell metastasierenden Hauttumoren verwendet (Jemec et al., 2000; Schmid-Wendtner und Burgdorf, 2005).

Durch mechanisches Schwingen erzeugen die diskoiden piezoelektrischen Kristalle Impulse in Form von Schallwellen (indirekter Piezoeffekt). Diese breiten sich in einem angekoppelten Medium aus, wo sie abhängig vom Aufbau der zu untersuchenden

Gewebestruktur, bedingt durch verschiedene Anteile von beispielsweise Wasser, Keratin oder Kollagen, unterschiedlich gestreut, gebrochen und reflektiert werden (Schlegel, 2009). Die zurückgeworfenen Wellen bzw. das entstandene Echo-Signal trifft erneut auf die Kristalle im Ultraschallkopf. Hier erzeugen diese eine Spannung/Verformung, welche in ein elektrisches Signal umgewandelt wird. Die zurückgeworfenen mechanischen Impulse werden in elektrische Signale umgewandelt, welche anschließend vom Ultraschallgerät in einen Bildpunkt umgeändert werden (direkter Piezoeffekt). Die auf diese Weise vom Schallkopf empfangenen Reflexionen werden weiterverarbeitet, die daraufhin erzeugte Spannung vom Rechner in eine Helligkeitsstufe umgewandelt und auf dem Ultraschallgerätebildschirm dargestellt. Dieser Vorgang wird auch als „Impuls-Echo-Verfahren“ bezeichnet (Schmid-Wendtner und Valesky, 2018). Zusammenfassend gesagt, dient der Piezokristall in der Ultraschallsonde als Schallsender und als Schallempfänger von Ultraschallwellen.

Je höher der Dichteunterschied in dem durchzustoßenden Medium ist, desto größer ist der Schallwellenwiderstand (Impedanz) an jener Grenzfläche und desto stärker ist das reflektierte Echosignal (Einhaus und Greim, 2015). „Angekoppelt“ bedeutet, dass zwischen dem Ultraschallsender und dem Medium, in welchem sich der Ultraschall ausbreitet, eine gute Schallleitung besteht. Um dies zu gewährleisten wird Ultraschall-Gel verwendet. Das Gel ist zur Übertragung der Ultraschallwellen in den Körper von Nöten, da ohne jenes die Luft an der Grenzschicht zu einer starken Abschwächung führen würde, bedingt durch starke Reflexion und einen luftbedingten hohen Abschwächungskoeffizienten (Kaps et al., 2017).

Eine speziell gefertigte Schicht auf dem Ultraschallsender (Anpassungsschicht) erleichtert den Übergang der Schallwellen vom Sender ins Gewebe zusätzlich (Stolz und Reutern, 2017).

Die an den Transducer zurückgeworfenen Schallinformationen werden in unterschiedlichen Bildaufbauprogrammen angezeigt:

Beim B-Mode-Verfahren (B = engl.: „brightness“) werden die Amplituden der Signale einzelner Schalllinien in Grauwerte kodiert und zu einem B-Bild zusammengefügt. Die so gewonnenen Echo-Signale werden als 2-dimensionale Schnittbilder in Form von Graustufen sichtbar gemacht. Abhängig davon mit welcher Intensität die vom Ultraschallgerät ausgesendeten Schallwellen vom Gewebe reflektiert werden, wird das

Bild an der entsprechenden Stelle heller oder dunkler (Sattler et al., 2007). Der B-Modus ist in der Dermatologie am meisten vertreten und wird hierbei im niedrig-, mittel- und hochfrequentem Bereich eingesetzt (Stolz et al., 2018).

Daneben existiert ferner ein A-Mode-Verfahren (A = engl.: „amplitude“), bei dem die Echosignale als Amplitude auf der Nulllinie eines Oszillografen angezeigt werden. Die aus der Ultraschallregion zurückgeworfenen Echosignale werden demoduliert, genauer gesagt gleichgerichtet, woraus sich folglich ein eindimensionales Bild ergibt. Bei diesem Verfahren handelt es sich um das älteste Verfahren im diagnostischen Ultraschall (Vockelmann, 2018).

Das M-Mode-Verfahren (M = engl.: „motion“) dient zur Erfassung von schnellen Bewegungsabläufen. Die elektrischen Signale werden über einen Zeitraum aufgenommen und in Form eines zeitlichen Diagramms dargestellt. Dieses Verfahren wird z. B. zur Darstellung von Organbewegungen an Herzklappen und Herzwänden verwendet (Hagendorff et al., 2020).

Hinsichtlich der diagnostischen Qualität der Ultraschalluntersuchung ist zu erwähnen, dass ein möglichst hohes Auflösungsvermögen bei ausreichender Eindringtiefe wünschenswert ist. Das Auflösungsvermögen bei kurzen Schallwellen größer ist, wobei die Eindringtiefe abnimmt. Umgekehrt verhält es sich bei langwelligem Schall, welcher zu Lasten der Auflösung eine bessere Eindringtiefe ermöglicht (Stein und Martin, 2008). Höhere Frequenzbereiche sind in der Dermatologie zur ultraschallvermittelten Bildgebung interessant, da eine höhere Frequenz umgekehrt eine kleinere Wellenlänge bedeutet und somit eine höhere Auflösung im Bereich der zu schallenden, näher zur Hautoberfläche lokalisierten Strukturen ermöglicht. Dieser Sachverhalt wird in Abbildung 1 und Tabelle 1 näher beschrieben. Hierdurch zu sehen ist, dass sich die Eindringtiefe der Ultraschallwelle reziprok proportional zur verwendeten Frequenz verhält (Stolz und Reutern, 2017).

Hochfrequente Scanner mit einer Frequenz von 20 MHz besitzen eine Eindringtiefe von 8 mm besitzen und werden im Frequenzbereich von 20 - 50 MHz zur Untersuchung von kutanen Strukturen verwendet. Sie werden in diesem Bereich vor allem zur vertikalen Größenvermessung von Hauttumoren, der Hautdicke- und Hautdichtemessung eingesetzt. Niedrigfrequente (3,5 - 5,0 MHz) und mittelfrequente Scanner (7,5 -11 MHz) werden zur Detektion von beispielsweise Lymphknoten und anderer subkutaner Strukturen oder Weichteiltumore eingesetzt (Hoffmann et al., 2001; Stolz et al., 2018).

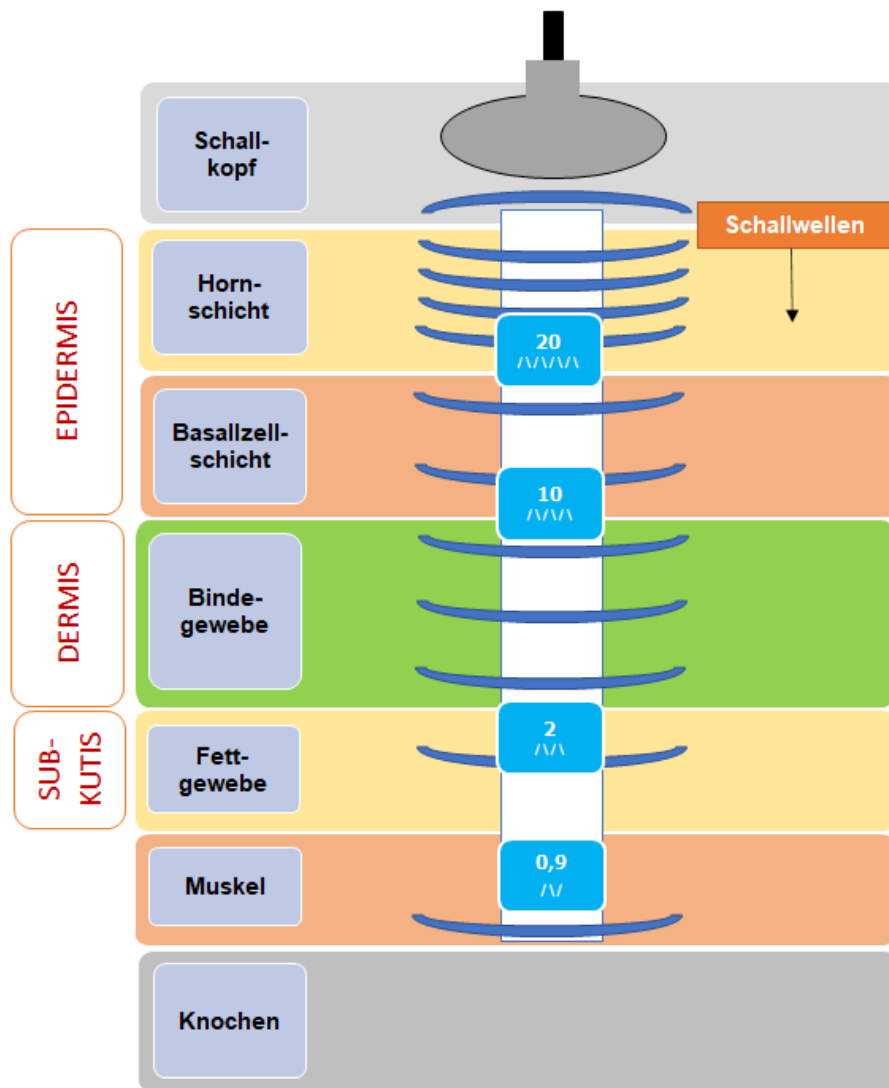


Abb. 1: Eindringtiefe von Ultraschallwellen mit verschiedenen Frequenzen (schematische Darstellung, Angabe der Wellenfrequenz in MHz)

Tab. 1: Physikalische Kenngrößen von Wellen

Physikalische Größe	Formelzeichen	Maßeinheit	Formel
Frequenz	$f = 1 / T$	Hz = 1 / s	$f = c / \lambda$
Wellenlänge	λ	m	$\lambda = c / f$
Periodendauer	$T = 1 / f$	s	$T = \lambda / c$
Wellengeschwindigkeit Schallgeschwindigkeit	c	m / s	$c = \lambda \times f$

Die Stärke der Reflexion, welche in Form unterschiedlicher Grau-Weiße-Töne auf dem Bildschirm des Ultraschallgerätes dargestellt wird, wird als Echogenität bezeichnet. Echoreiche Strukturen erscheinen heller als echoarme Strukturen, da an entsprechenden Grenzflächen mehr reflektiert wird. Bei echofreien Strukturen hingegen, wie Blut oder Lymphe, erfolgt keine Helligkeitsänderung auf dem Bildschirm, da an diesen Strukturen keine Reflexion stattfindet. Luft verursacht eine Totalreflexion, durch welche die Schallwellen nicht fortgeleitet werden. Folglich wird diese weiß auf dem Bildschirm dargestellt. Ähnlich verhält es sich bei der Darstellung von Kalk und Knochen (Sohn und Frey, 2006).

1.2.1 Dopplersonografie

Die Dopplersonografie ermöglicht die non-invasive Darstellung des Blutflusses von kleinen und großen Gefäßen und basiert auf dem Prinzip des Dopplereffektes (Oglat et al., 2018).

Der Dopplereffekt beschreibt die Veränderung der Wellenfrequenz, die hervorgerufen wird, wenn es auf der Strecke zwischen Sender und Empfänger einer mechanischen Welle zu einer relativen Bewegung kommt. Ebenfalls erfolgt eine Änderung der Wellenfrequenz, wenn die Reflexion an einem bewegten Objekt stattfindet, wie etwa an einer Blutsäule (bewegte Teilchen). Die Größe der Frequenzänderung ist hierbei u.a. von der Geschwindigkeit der Teilchenbahn abhängig (Singer et al., 2006).

Bei der Dopplersonografie werden Blutströme in Gefäßen und im Herzen gemessen indem das Signal des Blutflusses durch die Ultraschallsonde gemessen wird. Es wird ermöglicht Gefäßversorgungen von Gewebestrukturen nachzuweisen und darzustellen, ob diese durchblutet sind (Stein und Martin, 2008). Zur Veranschaulichung des Dopplereffekts wird in der Literatur gehäuft das Beispiel eines vorbeifahrenden Rettungswagens hinzugezogen, bei welchem sich die Tonhöhe des Martinshorns abhängig vom Bewegungszustand des Krankenwagens, welcher an dem Beobachter vorbeifährt, ändert. Die Wellenfrequenz ändert sich hierbei, sobald sich der Sender und/oder Empfänger bewegt. Fährt der Wagen mit dem eingeschalteten Horn auf den Beobachter zu ist der Ton höher, bewegt er sich vom Beobachter weg ist er tiefer (Baker, 2009).

Mit der Power-Doppler-Sonografie (PDS) lassen sich sehr sensitiv Perfusionsverhältnisse darstellen, indem der Nachweis eines Blutflusses erfasst wird (Rubin et al, 1994). Die Amplitude der Veränderung der Wellenfrequenz wird berechnet und farbig dargestellt. Die Strömungsdarstellung wird dem B-Bild überlagert und farbcodiert abgebildet. Auf diese Weise wird ermöglicht, selbst kleinste Gefäße und langsame Strömungen darzustellen. Das Signal wird üblicherweise gelb-orange dargestellt und wird stärker, je mehr Blutzellen sich in den Gefäßen bewegen (Jenderka und Delorme, 2015). Aussagen hinsichtlich der Flußrichtung und Flußgeschwindigkeit sind hierbei nicht möglich.

Anhand des Vaskularisationsprofils kann eine Unterscheidung zwischen gutartigem und bösartigem Gewebe zusätzlich ermöglicht werden. So zeigen Malignome vermehrt eine hohe Gesamtdurchblutung oder abnorme Gefäßverteilung, weshalb diese Methode dazu verwendet werden kann um einen Zusammenhang zwischen bösartigem Tumorwachstum und entsprechender Durchblutung herzustellen (Madjar et al, 1997; Baier und Goeckenjan, 2009). Ebenso kann die Betrachtung des Perfusionsmusters hinzugenommen werden um beispielsweise bei Lymphknoten im Kopf/Hals-Bereich einen näheren Hinweis hinsichtlich eines malignen Befundes zu bekommen. So zeigen benigne LK oftmals eine hiläre Betonung mit Ausstrahlung in die Peripherie. Bei malignen Nodi findet man größtenteils eine Hypervaskularisation im gesamten LK oder in der Peripherie mit kapselüberschreitenden Gefäßen. Daneben können avaskuläre Abschnitte vorkommen (Giovagnorio et al, 1997, Rettenbacher, 2014).

Zur besseren Veranschaulichung erfolgen im weiteren Verlauf Beispiele sonografischer Befunde entsprechender Weichteiltumore, welche innerhalb dieser Studie mit Hilfe der hochauflösenden Sonografie anfertigt wurden.

1.3 Sonografische Kriterien von Lipomen, Epidermalzysten und Metastasen eines malignen Melanoms

Bei in dieser Arbeit sonografisch und weiterführend elastografisch sowie histopathologisch bestätigten Läsionen, handelte es sich um Lipome, Epidermalzysten und Metastasen eines malignen kutanen Melanoms.

1.3.1 Lipome

Lipome zählen zu den häufigsten benignen Fettgewebstumoren. Die superfiziell lokalisierten Weichgewebe-Lipome sind in der Regel gut abgegrenzt, schmerzlos zu tasten, moderat verschieblich und von weicher Konsistenz (Ahuja et al., 1998; Inampudi et al., 2004). Sie imponieren zumeist als solitäre rundliche, umschriebene Strukturen, welche am gesamten Körper auftreten können. Gehäuft finden sie sich am Stamm, dem Nacken und den proximalen Extremitäten. Sie kommen in variablen Größen vor und können von einigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern groß werden (Rydholm und Berg, 1983). In seltenen Fällen können sie in einem Zeitraum von mehreren Jahren bis zu einer Größe von 10-20 cm heranwachsen und mehrere Kilo schwer werden (Paunipagar et al., 2010). Bei den meisten Patienten verursachen Lipome keine oder kaum Symptome, können jedoch je nach anatomischer Lage und Kompression von umliegenden Strukturen Schmerzen hervorrufen, vor allem im Rahmen einer Größenprogredienz (Schuch et al., 2019). Sie können überall dort erscheinen, wo sich Fettgewebe befindet. Sie kommen einzeln oder bei 5 % der Individuen gehäuft vor (Fornage und Tassin, 1991). Hinsichtlich der Ätiopathogenese ist zu erwähnen, dass die Ursache bezüglich der Entstehung bis heute noch nicht eindeutig geklärt ist. Es zeigt sich ein Zusammenhang zu Hypercholesterinämie, Obesitas und vorangegangener Traumata (Rubinstein et al., 1989; Signorini und Campiglio, 1998; Zografos et al., 2002; Aust et al., 2007; Self und Akins, 2008; van Thielen et al., 2012). Zudem besteht ein Hinweis auf eine familiäre Häufung und Lipome können gehäuft im Rahmen einer systematischen Vorerkrankung wie z. B. der Lipomatosis dolorosa, auch Adipositas dolorosa genannt, oder

der symmetrischen Adenolipomatose, auch Bensaude Syndrom genannt, vorkommen (Ruzicka et al., 1987; Brodovsky et al., 1994; Campen et al., 2001; Lee et al., 2003; Hirose et al., 2006; Bratani et al., 2017). In der Regel reicht die klinische Untersuchung zur Diagnosestellung aus, da Lipome typischerweise als weiche oder prallelastisch tastbare subkutane Knoten imponieren. Besteht bei der körperlichen Untersuchung der Verdacht auf einen Tumor unklarer Dignität oder im Falle eines atypischen Tastbefundes, ist eine weiterführende Bildgebung wie z.B. eine hochauflösende Sonografie notwendig (Sattler et al., 2007).

Sonomorphologische Kriterien für ein Lipom, erhoben mit Hilfe der B-Mode-Sonografie, sind u.a. ein homogen echoreiches bis mäßig echoidentisches Schallmuster, gelegentlich ohne scharfe Begrenzung, sowie eine ovaläre/längliche bis kugelige Form. Das durch ein Lipom ausgelöste Echophänomen ähnelt zudem dem Echobild von subkutanem Fettgewebe (Fornage und Tassin, 1991). Abhängig vom angrenzenden Gewebe findet man vereinzelt echoarme bis echoleere Signale (Inampudi et al., 2004). Das sonografische Erscheinungsbild ist insgesamt von angrenzenden Gewebeverhältnissen und reflektierenden Schnittstellen abhängig (engl.: reflecting interfaces). Es zeigt sich üblicherweise keine Perfusion (Schmid-Wendtner und Burgdorf, 2005; Ulrich et al., 2014; Uhl et al., 2021). Das Vorhandensein eines gestreiften Echos, hervorgerufen durch intraläsionale Septen, korreliert ebenso bei der Untersuchung einer unbekanntes subkutanen Struktur mit dem möglichen Vorhandensein eines Lipoms (Ulrich und Gollnick, 1999). Eine Perfusion in der Power-Doppler-Sonografie lässt sich bei Lipomen entweder gar nicht - oder nur septal linear nachweisen (Brodowicz et al., 2012).

In Abbildung 2 werden Ultraschallbilder eines subkutanen Lipoms dargestellt, welche in den Untersuchungen angefertigt wurden.

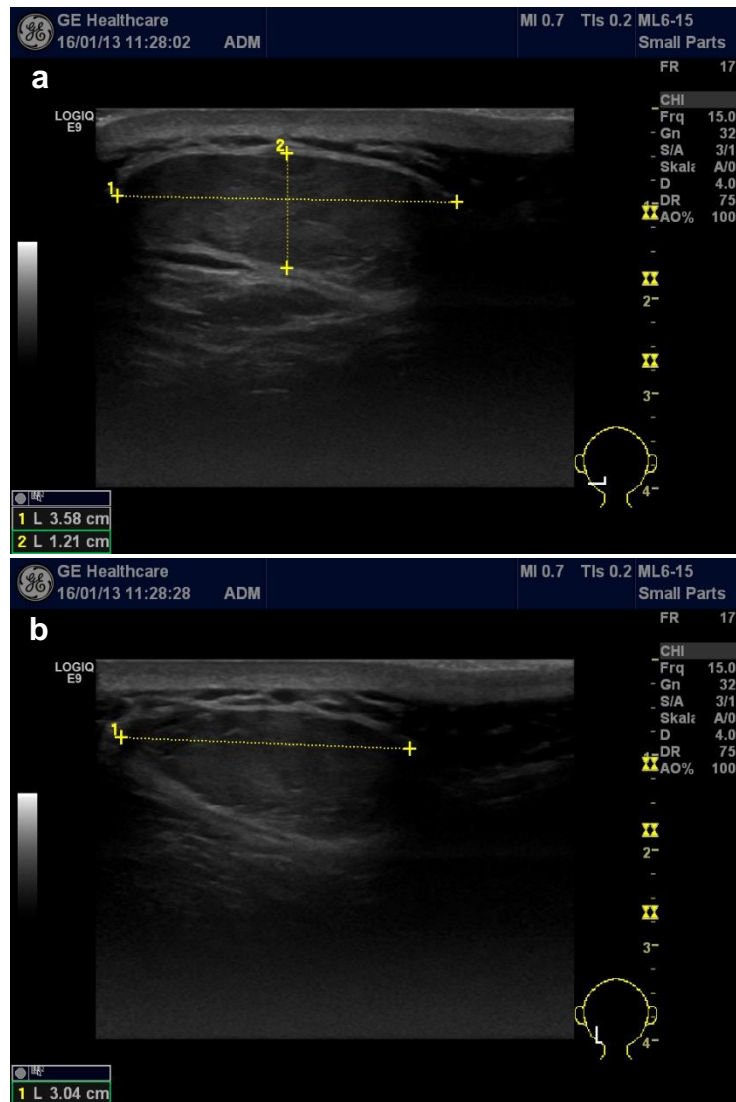


Abb. 2: Subkutanes Lipom (36 x 12 x 30 mm) vom Nacken links eines 75-jährigen Patienten. Horizontale Achse (a) und vertikale Achse (b) zeigen eine ovale, scharf begrenzte, echoarme, zentral isoechogene Struktur in der hochauflösenden B-Modus-Sonografie.

1.3.2 Epidermalzysten

Epidermalzysten sind gutartige, langsam wachsende, sowohl dermal als auch subkutan lokalisierte, meist gut bewegliche epitheliale Zysten. Weitere synonymverwendete Begriffe für Epidermalzysten sind epidermale Zysten; Epidermiszysten; Epidermoidzysten und Hornzyste (Altmeyer et al., 2006). Sie entstehen vor allem durch Aufnahme epidermaler Zellen in tieferliegende dermale und subdermale Schichten. Dieses Ereignis, welches auch als Implantation bezeichnet wird, entsteht gehäuft nach traumatischen Vorgängen. Die Größe der Zysten kann über Jahre stabil sein, sie können sich aber

ebenso größenprogreident verändern und unter Umständen entzünden (Plewig, 2018; Salavastru et al., 2022). Der Begriff „Epidermalzyste“ leitet sich daraus ab, dass die Wand der Zyste mit verhornendem Plattenepithel ausgekleidet ist und daher der begriffliche Zusammenhang zur Epidermis besteht. Sie enthalten lamellär angeordnetes Keratin und Lipide und haben eine durchschnittliche Größe von circa 0,5-5 cm im Durchmesser. Sie kommen vor allen an den behaarten Arealen, insbesondere an der Kopfhaut, dem Gesicht, dem Nacken und dem Rumpf vor, können jedoch überall am Körper auftreten (Vincent et al., 1985; Huang et al., 2011).

Man unterscheidet je nach Auslöser primäre und sekundäre Epidermalzysten. Bei primären Zysten sind die Auslöser bzw. ätiologischen Faktoren bislang unbekannt. Sie gehen direkt vom Infundibulum des Haarfollikels aus, wo durch Obstruktion des Follikelostiums Retentionen entstehen, welche sekundär zur Proliferation des Follikelepithels führen. Durch Verhornungsstörungen der Haarfollikel, welche sich z. B. bei Patienten mit vorbestehender Akne vulgaris ereignen, kann es zu einer Verstopfung der Follikelostien kommen, was zu einer Zystentransformation führen kann. Durch eine kleine keratingefüllte Öffnung besteht eine Verbindung der primären Zyste zur Oberfläche, welche häufig als dunkler komedoartiger Punkt zu sehen ist. Sekundäre Zysten entstehen gewöhnlich nach einem Trauma bzw. penetrierender Verletzung, bei der es zum Einschluss von epidermalen Zellen kommt (Sterry, 2018). Im Falle einer Ruptur der Zystenwand, welche beispielsweise durch Wachstum oder bei wiederholtem Trauma auftreten kann, kann es im Verlauf zur Ausbildung einer sekundären Fremdkörperreaktion kommen, was unter Umständen zur Entstehung einer granulomatösen Entzündung bis hin zur Abszessbildung führen kann. Diese Prozesse führen zu einer entzündungsabhängigen Konsistenzänderung, welche mit Kalzifikation innerhalb des keratinreichen Zentrums einhergeht (Misner et al., 1991).

Die meisten Zysten sind solitäre Läsionen. Sie können gleichermaßen auch in Mehrzahl bei Erkrankungen, wie z. B. dem Gardner Syndrom (Hereditäre familiäre adenomatöse Polyposis) vorkommen. Bei diesem kommt es auf Grundlage der autosomal dominant vererbten adenomatösen Polyposis zur Ausbildung von multiplen Polypen im Gastrointestinaltrakt, welche eine hohe Entartungstendenz aufweisen. Epidermalzysten zählen im Rahmen dieser Entität zu den zusätzlich auftretenden extrakolonischen Manifestationen. Ebenso haben betroffene Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten

weiterer Tumore, wie z. B. Schilddrüsenkarzinome, Desmoide oder Hepatoblastome (Reifenberger, 2009; Thiers et al., 2009).

Die sonomorphologischen Merkmale einer Epidermalzyste entsprechen herkömmlichen Zysten. Sonomorphologische Kriterien für eine Epidermalzyste, erhoben mit Hilfe der B-Mode-Sonografie, sind u. a. eine scharfe Abgrenzbarkeit, eine runde bis ovale Form, eine Echoarmut bis Echofreiheit sowie eine dorsale Schallverstärkung und ein sogenannter Zystenrandschatten. Es zeigt sich in der Regel keine Perfusion, gegebenenfalls ist eine akzentuierte Durchblutung in der Umgebung vorhanden (Ulrich und Gollnick, 1999; Takemura et al., 2007). Sie zeigen gehäuft zentrale, nicht echofreie/reflexfreie Areale, welche vom Zysteninhalt (Stadienabhängigkeit) abhängig sind (Kuwano et al., 2009).

In Abbildung 3 folgen Ultraschallbilder einer Epidermalzyste, welche im Rahmen der Untersuchungen erstellt wurden.

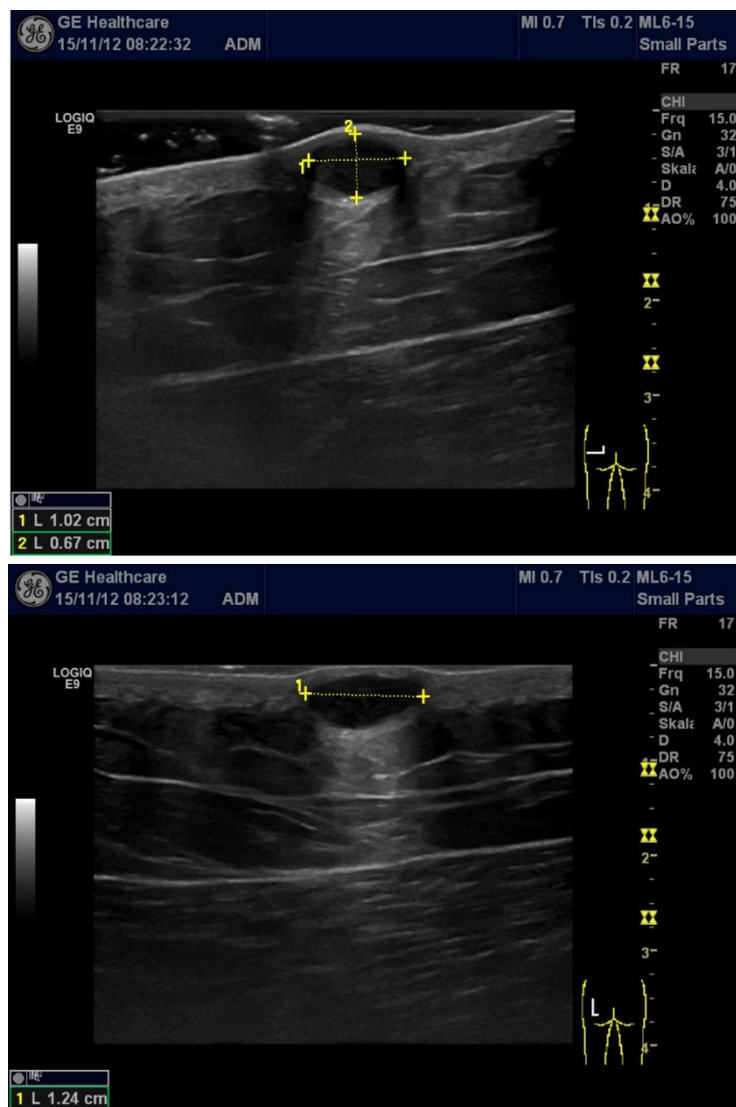


Abb. 3: Im Korium lokalisierte Epidermalzyste (10 x 7 x 12 mm) gluteal links eines 63-jährigen Patienten. Die Horizontale Achse (a) und vertikale Achse (b) zeigen eine rundliche, scharf begrenzte echoarme Struktur mit dorsaler Schallverstärkung und Randschattierung in der B-Mode-Sonografie.

1.3.3 Metastasen kutaner Melanome

Im Rahmen des Metastasierungsweges eines Malignoms kann jede maligne Neoplasie zur Ausbildung von kutanen Metastasen führen. So bilden ungefähr 5 % der Malignome im fortgeschrittenen Stadium Hautmetastasen, welche sich über hämatogene- oder lymphogene Pfade ausbreiten (Moll und Moll, 2005). Bezüglich des malignen Melanoms ist anzumerken, dass kutane Metastasen (CM) häufig vorkommen können. Wenn diese Tumorentität in ihrem Wachstum bereits weiter vorangeschritten ist, stellt die Tumordicke (TD) einen wichtigen Prognosefaktor dar. So erkannte Alexander Breslow bereits 1970,

dass sich die Prognose des Melanoms mit zunehmender Eindringtiefe des Primarius verschlechtert, unabhängig vom Alter, Geschlecht des Patienten und der Lokalisation des Tumors (Breslow, 1970). Diese nach dem amerikanischen Pathologen benannte histologische Messgröße (Tumordicke nach Breslow) ist bis heute die entsprechende Bewertungsgrundlage hinsichtlich der Stadieneinteilung des Melanoms. Bezüglich des Ausbreitungsweges bei diesem Primarius werden eine systemische- von einer lokoregionären Metastasierung unterschieden. Bei der lokoregionären Metastasierung handelt es sich um Lymphknoten-, Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen. Eine Satelliten-Metastase befindet sich innerhalb eines Abstandes von maximal 2 cm vom Primärtumor, wohingegen eine In-transit-Metastase mehr als 2 cm vom Primarius entfernt ist, jedoch jenseits der entsprechenden lokoregionären LK vorkommt. Dazugehörige Läsionen imponieren als halbrunde, rötlich/braune bis schwarze, gelegentlich auch violette oder hautfarbene, derb zu tastende kutane oder subkutane Knoten, Knötchen, Papeln oder Plaques/Makulae (Marks et al., 1986; Meier et al., 2002; Moll und Moll, 2005; Rehberger et al., 2006). Diese können in Form von Juckreiz, Schmerzhaftigkeit oder Absonderung eines unangenehmen Geruchs symptomatisch werden (Börgermann et al., 2007). Ebenso kann es zu sekundären Folgeerscheinungen wie Ödeme, Blutungen oder bakterielle Superinfektionen kommen. Neben den gerade genannten Symptomen kommt es bei den Patienten zudem zu einer gehäuft vorkommenden, enormen psychischen Belastung aufgrund der Tatsache, dass entsprechende Metastasen äußerlich sichtbar sind (Rauschenberg, 2015).

Sonomorphologische Kriterien für eine Metastase, erhoben mit Hilfe der B-Mode-Sonografie, sind u. a. eine runde bis ovale, zumeist echoarme bis echofreie/reflexfreie Struktur, eine kugelige Form, sowie eine scharfe Abgrenzung zur Umgebung. Gelegentlich zeigt sich neben runden und ovalen Formen auch eine sphäroidale Form (ellipsoid). Das Binnenreflexmuster zeigt sich gehäuft homogen echoarm bis echofrei. Vereinzelt zeigen sich eine dorsale Schallverstärkung sowie inhomogen echoreiche Areale (Schmid-Wendtner und Burgdorf, 2005; Solivetti et al., 2006; Schäfer-Hesterberg et al., 2007; Catalano et al., 2011).

Im Folgenden findet sich in Abbildung 4, ein Beispiel für eine sonografische Darstellung einer Metastase eines kutanen malignen Melanoms, welches innerhalb der Untersuchungen anfertigt wurde.

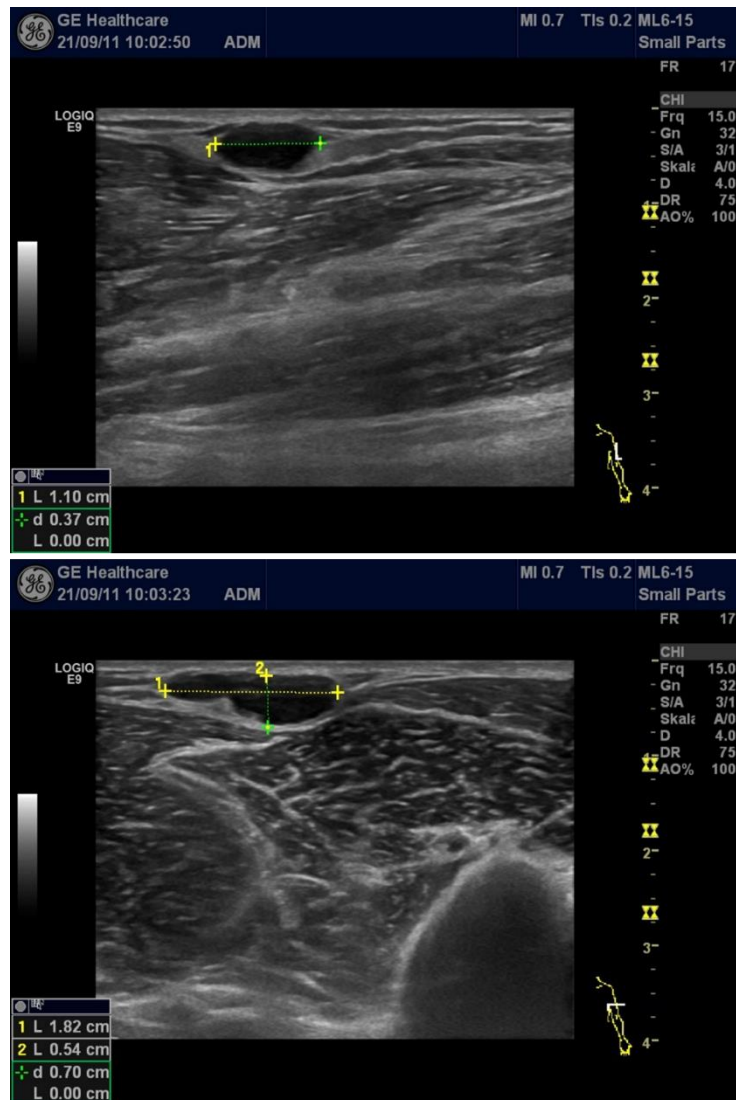


Abb. 4: Subkutane Metastase (18 x 5 x 11 mm) am rechten Oberarm eines 67-jährigen Patienten mit einem malignen Melanom am Oberarm rechts (TD nach Breslow von 1,8 mm). Horizontale Achse (a) und vertikale Achse (b), zeigen eine ovale, scharf begrenzte, echoarme Struktur in der hochauflösenden B-Modus-Sonografie.

Im Gegensatz zu malignen kutanen/subkutanen Läsionen zeigen gutartige Strukturen eher isoechogene und gering echoreiche Muster (Kuwano et al., 2009). Als isoechogen werden Schallreflexbilder bezeichnet, welche die gleiche Echogenität wie das umliegende

Nachbargewebe besitzen. Die intraläsionale Durchblutung kutaner oder subkutaner Metastasen ist häufig extensiv gesteigert (Schäfer-Hesterberg et al., 2007).

Bereits in mehreren vorangegangenen Studien zur Sonografie von Weichteiltumoren konnte ein Zusammenhang zwischen Echogenität und Dignität hergestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich benigne Läsionen als tendenziell echoreich, maligne Läsionen hingegen als eher echoarm präsentierten (Fornage und Tassin, 1991).

1.4 Elastografie – eine neuere sonografische Untersuchungsmethode

1.4.1 Definition der Elastografie

Zur weiteren Abklärung hinsichtlich der Unterscheidung von gutartigen und bösartigen kutanen/subkutanen Läsionen ist in den letzten Jahren ein adjuvantes Sonografieverfahren, die sogenannte Elastografie, zunehmend populärer geworden (Hinz et al., 2013).

Mit Hilfe der Elastografie können Gewebestrukturen bezüglich ihrer elastischen Eigenschaften und Härtezustände unterschieden werden. Als non-invasive ultraschallunterstützte Methode ermöglicht diese, Elastizität als mechanische Gewebeeigenschaft zuverlässig darzustellen und visualisiert Unterschiede in Deck-, Binde-, Fett- und Muskelgewebe. Innerhalb eines Gewebeabschnittes variieren bei pathologischen Prozessen wie Inflammation, fibrotischem Umbau oder Proliferation im Rahmen von malignen neoplastischen Veränderungen die Gewebeeigenschaften, welche mit Hilfe der Elastografie dargestellt werden können und infolgedessen von diagnostischer Relevanz sein könnten (Krouskop et al., 1998; Ulrich et al., 2014). Die Elastografie ist seit 1991 bekannt und ermöglicht die Darstellung von Gewebeeigenschaften in sogenannten Elastogrammen (Siebers et al., 2001). Unter der Annahme, dass Veränderungen in der Gewebeelastizität gehäuft mit pathologischen Phänomenen korrelieren, versuchte die Arbeitsgruppe um J. Ophir 1991 erstmals eine Methode zu entwickeln mit deren Hilfe die Elastizität von Gewebe dargestellt werden kann (Ophir et al., 1991). So wurde die Gewebesteifheit anhand einer Verformung des Gewebes durch extern ausgeübte Kompression gemessen und bildlich anhand sogenannter Elastogramme dargestellt. Die in dieser Arbeit angefertigten Ergebnisse

wurden mit Hilfe der Strain-Elastografie erhoben. Auf diese wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen.

1.4.2 Grundlagen der Strain-Elastografie

Die Strain-Elastografie, welche auch Spannungs- oder Kompressionselastografie genannt wird, ermöglicht die Ermittlung des Härtegrades und der Elastizität von Gewebeabschnitten. Sie basiert auf dem Prinzip, dass weicherer Gewebe sich unter Applikation von hauptsächlich externer, manueller, freihändig ausgeübter Kraft/Spannung mehr verformt als härteres Gewebe (Hinz et al., 2013). Mit Hilfe des Verfahrens können Unterschiede in der Gewebehärte verschiedener Strukturen ausfindig gemacht und visualisiert werden. Die Bildgebung erfolgt in Echtzeit, wonach die Bilder mit Farbe untermalt auf dem konventionellen grau-skalierten B-Mode-Scan dargestellt werden können (Săftoiu et al., 2007). Die zur Bildgebung verwendete Farbskala kann frei gewählt werden. In verschiedenen klinischen Studien konnte der Vorteil der Elastografie als potentiell additives Tool in der klinischen Praxis hinsichtlich der Tumorsuche, z. B. im Rahmen der Detektion von Prostatakarzinomen, bösartigen Schilddrüsenknoten oder Mammakarzinomen bestätigt werden (Itoh et al., 2006; Moon et al., 2012; Zhang et al., 2019). Des Weiteren konnte der mögliche Vorteil der Sonoelastografie als zusätzliches Diagnostikum im Rahmen der Identifikation von Lymphknotenmetastasen bei koexistentem kutanem Melanom gezeigt werden (Schmid-Wendtner et al., 2011; Hinz et al., 2013; Tanaka et al., 2020). Der Zusatznutzen entsteht dadurch, dass Tumorzellen eine ausgeprägtere Festigkeit gegenüber benachbartem gesundem Gewebe besitzen und diese mit Hilfe der Methode ausfindig gemacht werden kann. Grundsätzlich zeigt die Literatur, dass in verschiedenen Geweben (z. B. Lymphknoten, Mamma, Prostata und Schilddrüse) bösartige Läsionen eine härtere Konsistenz im Vergleich zu gutartigen Läsionen aufweisen (Hinz et al., 2013; Moon et al., 2012; Zhang et al., 2019; Tanaka et al., 2020). Eine Gewebekompression verursacht Spannung (Verschiebung/Bewegungsänderung), welche geringer in festem Gewebe und größer in weicherem Gewebe ist. Demnach kann die Messung einer Gewebespannung dazu beitragen, die Härte näher zu spezifizieren um genauere Hinweise auf der Suche nach malignen Strukturen und deren Differenzierung bzw. Diagnosefindung zu bekommen. Es wird die axiale Spannung am Gewebe entlang der Richtung der Kompression und der

Entspannung gemessen. Hierfür wird das zurückgeworfene Signal gemessen, welches bei sanfter Kompression und Dekompression des Gewebes entsteht. Dies wird in Echtzeit das konventionelle Ultraschallgerätes sichtbar gemacht. In der Messung kann eine minimale zusätzliche Spannung vernommen werden, welche durch Atembewegung oder Pulsation von umliegenden größeren Gefäßen verursacht wird.

Die Strain-Elastografie kann mit einem herkömmlichen Ultraschallgerät ohne zusätzliches Equipment, welches Vibration oder Druck ausübt, durchgeführt werden. Jedoch wird eine spezielle Software benötigt, welche in das konventionelle Ultraschallgerät installiert werden kann. Die Methode ähnelt der Doppler-Untersuchung, bei welcher mit Hilfe eines manuell ausgewählten trapezoiden Fensters die Elastizitätskalkulation erhoben werden kann. Das Fenster sollte die zu untersuchende Zielstruktur sowie das umliegende Gewebe erfassen, denn die Elastizitätswerte werden in Relation zur durchschnittlichen Spannung im gesamten Fenster gezeigt. Die Spannungsdaten werden als transparentes farbunterlegtes Layout auf grau-skaliertem B-Mode Bild auf dem Ultraschallgerätebildschirm dargestellt. Harte Gewebe werden, je nach ausgewähltem Farbgebungsschema, in Bezug auf die in dieser Arbeit hinzugezogene Auswahl, mit dunkelblau, mittelharte Gewebe mit zyanblau, festere Gewebe aber in Richtung einer weicheren Konsistenz werden mit grün, mittelweiche mit gelb und weiche Gewebe mit rot gekennzeichnet. Der Untersucher erzeugt mit Hilfe des Ultraschallkopfes einen repetitiv vibrierenden Druck, durch welchen das Gewebe einem Dehnungsstress ausgesetzt- und abhängig von dessen Härtegrad komprimiert wird. Neben der manuellen Kompression wird eine Dehnung des Gewebes ebenso durch physiologische Mechanismen wie z. B. durch die Pulsation umliegender größerer Gefäße, die Herzkontraktion oder durch die Atembewegungen bei thorakalen Läsionen ausgelöst. Es erfolgt die Härtegradbestimmung der zuvor festgelegten Fläche (Region of Interest = ROI) abhängig von der relativen Lageänderung durch Krafteinwirkung. Es werden Echofrequenzmuster über die Zeit ermittelt, welche sich verändern, wenn von außen Druck ausgeübt wird. Bei festeren Gewebeteilen ändern sich die Frequenzantworten kaum oder gar nicht. Bei dehnbaren Strukturen hingegen erfolgt eine Veränderung des Antwortmusters. Die Gewebeverformung, abhängig von der Dehnbarkeit/Elastizität der Struktur führt zur einer Änderung des Frequenzmusters (Hinz et al., 2013).

Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 5 dargestellt.

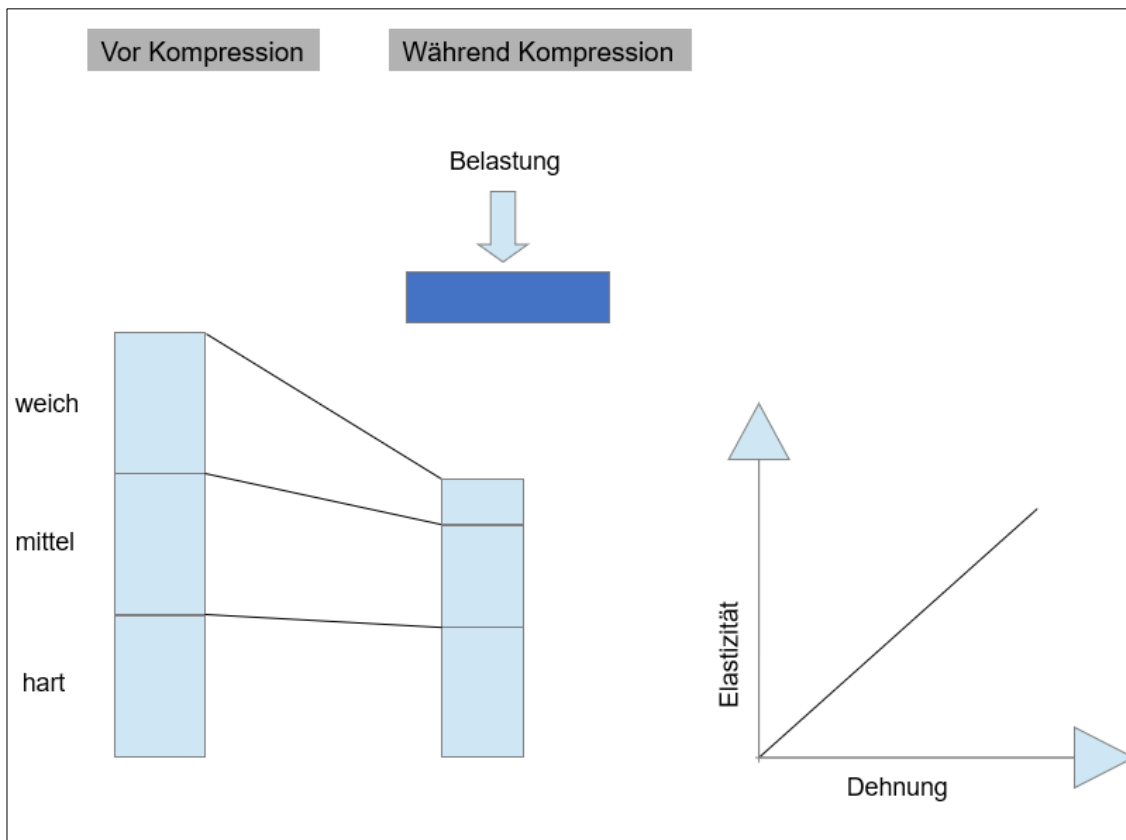


Abb. 5: Vereinfachte schematische Darstellung der Gewebedehnung vor und nach Kompression, abhängig vom Härtegrad des Gewebes

Die Gewebeelastizität lässt sich durch das Elastizitätsmodul E näher bestimmen, welches ein Maß für die Steifheit von Gewebeabschnitten darstellt und in N/mm oder kPa angegeben wird. Mit Hilfe des Elastizitätsmoduls wird die relative Lageänderung im Vergleich zum angewandten Druck oder Zug ausgedrückt (Lorenzen et al., 2003). Es werden Ultraschallimpulse in das zu untersuchende Gewebe insoniert und die zurückgeworfenen Echosignale registriert. Entlang eines sogenannten Vektors werden Informationen über die Abbildungstiefe generiert, welche durch die Laufzeit der Signale erfasst werden. Des Weiteren werden zusätzlich Informationen über die Amplitude der Echosignale weitergeleitet. Das Elastizitätsmodul E wird mit Hilfe der Belastungswerte nach erfolgter Kompression und den resultierenden Verformungs- und Dehnungswerten bestimmt. Je höher E ist, desto fester ist das Gewebe und desto mehr Druck muss aufgebracht werden, um die Struktur zu verformen. Die Dehnungswerte können durch

den Vergleich des Echosignals vor- und nach der Belastung, welche durch die Kompression des Ultraschallkopfes verursacht wird, bestimmt werden. Insgesamt kommt es zu einer Translokation des Gewebes in eine drei-dimensionale Richtung.

Für die Berechnung der Elastizitätswerte werden zwei Anwendungsmethoden verwendet: Die erweiterte Autokorrelationsmethode und die vereinfachte 3D-Finite-Elemente-Technik (Yamakawa und Shiina, 2001; Frey, 2003).

Bei der Autokorrelationsmethode werden Echofrequenzmuster entlang eines Ultraschallstrahls verglichen. Dies erfolgt ebenso bei der konventionellen Autokorrelationsmethode. Wird in der Zeitspanne, in welcher die Echosignale gemessen werden, kein Druck auf das Gewebe ausgeübt, bleiben die empfangenen Frequenzmuster unverändert. Erfolgt eine Dehnung des Gewebes aufgrund einer Kompression von außen, ändert sich das Frequenzmuster. Handelt es sich bei der zu untersuchenden Struktur um ein vorwiegend hartes Gewebematerial, ändert sich der Abstand zwischen den Frequenzspitzen nicht wesentlich. Bei komprimier- und deformierbarem Gewebe hingegen verringert sich der Abstand zwischen den Frequenzspitzen (Janssen, 2008).

Wie weiter oben bereits erwähnt erfolgt bei Belastung des Gewebes ein Ausweichen zu allen Seiten in Form einer drei-dimensionalen Ausdehnung. Rundlich konfigurierte Gewebestrukturen, welche eine feste, vorwiegend harte Konsistenz aufweisen, verändern im 2D-Ultraschallschnittbild ihre Struktur nach Kompression durch den Ultraschallkopf nicht wesentlich. Dehnbare Gewebe mit weicherer Konsistenz verformen ihre Struktur nach Belastung und weisen ein vorwiegend elliptisches 2D-Bild auf. Hierbei verkleinert sich durch die ovale Form der axiale Durchmesser, wohingegen der transversale Durchmesser größer wird.

Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 6 gezeigt.

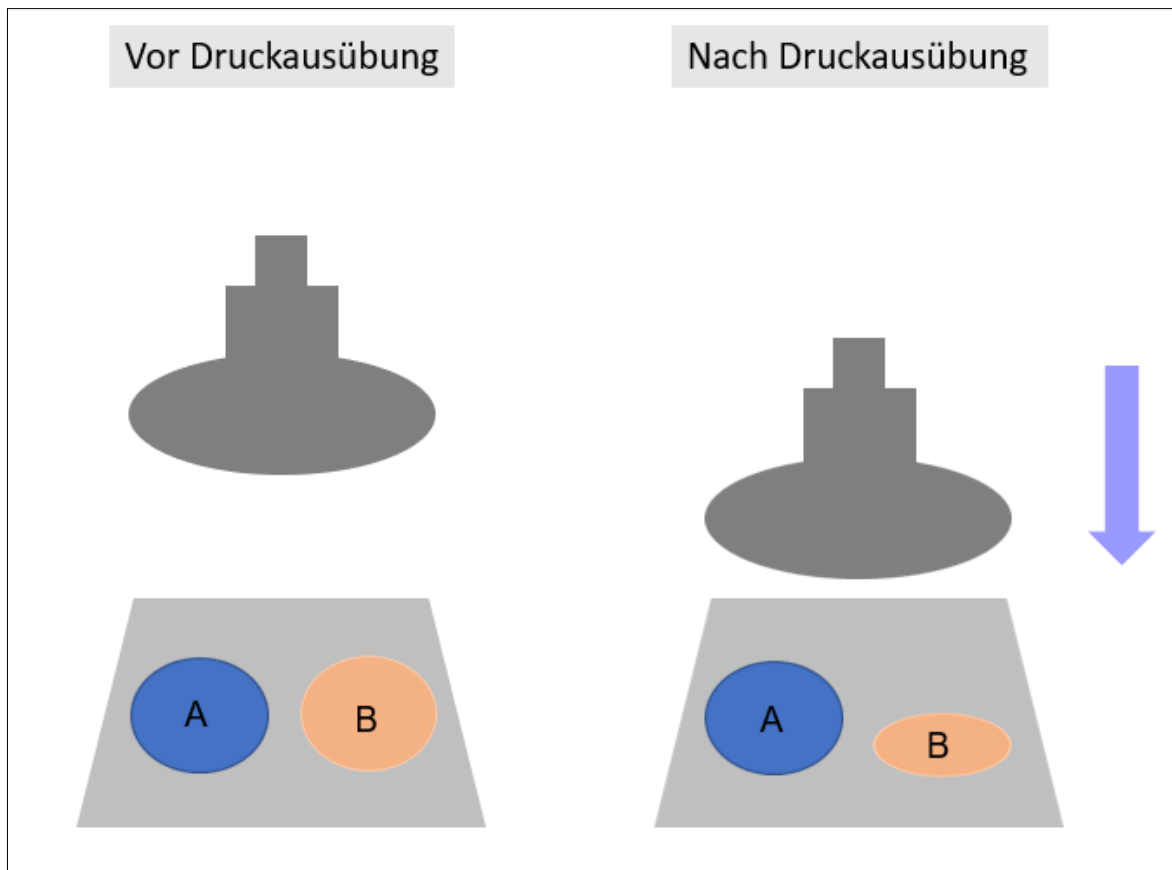


Abb. 6: Schematische Darstellung des Verhaltens einer Struktur nach Druckausübung durch den Ultraschallkopf abhängig vom Härtegrad, Struktur A= hart, Struktur B= weich

Die 3D-Finite-Elemente-Methode wird verwendet um die Elastizitätswerte mit Hilfe eines 3D-Modells des Gewebes zu bestimmen. Die entsprechende geometrische Struktur wird in Teilchen bzw. in kleine Würfel (Finite Elemente) aufgeteilt und ihr Verhalten nach mechanischer Beanspruchung rekonstruiert, wobei der Grad der Deformierung auf die Gesamtpopulation der Würfel umgerechnet wird (Braess, 2013).

Die Methode der finiten Elemente wird bei der Rekonstruktion der Dehnungsbilder bzw. Elastogramme im Rahmen der Strain-Elastografie jedoch umgekehrt angewendet. Dies bedeutet, dass aus der Deformierung der Einzelelemente durch externe Druckausübung Rückschlüsse auf die Elastizität des Gewebes gezogen werden können. Hierbei wird davon ausgegangen, dass die Elastizität aller Finite-Elemente eines Gewebeabschnittes, welche bis zu mehreren Zehntausend betragen können, zu Beginn der Untersuchung identisch ist. Kommt es anschließend zur Krafteinwirkung verschieben sich die einzelnen Würfel und aus den entsprechenden Verschiebewerten können folglich die

Dehnungswerte der Struktur bestimmt werden. Durch die Hinzunahme der Verschiebewerte eines einzelnen Würfels, können unter der Berücksichtigung aller Würfel, anschließend Rückschlüsse auf die Gesamtelastizität des Gewebes gezogen werden (Frey, 2003).

Heutzutage kommt die 3D-Finite-Elemente-Technik vor allem im Bereich der Luft- und Raumfahrttechnik sowie im Maschinen- und Fahrzeugbau zum Einsatz. Hier können z. B. virtuell am Computer Bauteile berechnet und deren Verformungen und Spannungen unter Krafteinwirkung rekonstruiert werden (Selke, 1995; Rombach, 2007; Klein, 2010).

1.4.3 Überblick über die unterschiedlichen Elastografieverfahren

In Abhängigkeit von der Art der aufgewendeten Kraft lassen sich die verschiedenen Elastografie-Verfahren aufteilen. Es werden "quasi-statische" und "dynamische" Verfahren unterschieden.

Bei der Strain-Elastografie als quasi-statisches Verfahren lassen sich Gewebehärtegrade messen und visualisieren, indem das Frequenzsignal am zu untersuchenden Gewebe vor und nach Kompression durch den Ultraschallkopf verglichen wird (Dietrich et al., 2017). Es wird die Gewebedeformierung durch zyklische, axiale Druckausübung generiert, welche manuell mit Hilfe des Ultraschallgerätekopfs erzeugt wird. Der Grad der Verformung ist im Gegensatz zu den dynamischen Methoden gering, sodass dieses Verfahren als quasi-statisch bezeichnet wird (Varghese, 2009).

Bei der SE werden drei Bewertungsmethoden unterschieden. Bei der sogenannten qualitativen Elastografie erfolgt die Anzeige des Elastogramms, mit dessen Hilfe die mechanische Dehnung visuell sichtbar gemacht werden kann, auf dem konventionellen B-Bild des Ultraschallschallgeräts. Die Darstellung der elastografischen Eigenschaften können durch Scoring-Systeme vermittelt werden, durch welche entsprechende Elastizitätsunterschiede dargestellt werden können. Die Elastogramme werden in Echtzeit angegeben (Realtime-Elastografie). Daneben existieren semi-quantitative Beurteilungen der Dehnbarkeit der ROI mittels der sogenannten Strain-Ratio (SR) und Length-Ratio (LR). Die ROI beschreibt das Analysefenster, in dem ein bestimmtes Gewebeareal untersucht werden soll. Bei der Ermittlung der SR erfolgt eine nicht vollumfänglich quantitative Beurteilung, welche die Erhebung der SR anhand eines speziell installierten Softwaresystems ermöglicht. Die zugrunde liegende Spannung im Gewebe ist nicht

bekannt, sodass keine absolute Messung erfolgen kann. Dieses zuvor beschriebene Kalkulationsinstrument berechnet den Spannungsindex (strain index) durch Vergleich der ROI mit einem in der Umgebung befindlichem Referenzgewebe (Dietrich et al., 2017). Es wird das Verhältnis der Verformbarkeit der zu untersuchenden Struktur im Vergleich zum umliegenden Gewebe berechnet. Die Bestimmung der Strain-Ratio resultiert aus der Berechnung eines Spannungsquotienten bestehend aus Spannungsindex des Referenzgewebes in % und Spannungsindex des Knotens in % (Spannungsindex Referenz [%] / Spannungsindex Knoten [%]). Man erhält einen dimensionslosen Wert der Tumorsteifheit. Je höher der Wert des errechneten Quotienten ist, desto größer ist das Risiko für das Vorliegen einer malignen Läsion. Des Weiteren besteht die Möglichkeit eine semiquantitative Messung des Elastizitätsverhaltens mit Hilfe der LR, auch E/B Ratio (Elasticity to B-moderatio) genannt, durchzuführen. Es wird ein Vergleich der errechneten Längenmessung der zu untersuchenden Läsion im B-Bild des Ultraschalls mit der ausfindig gemachten Länge im Strain-Elastogramm durchgeführt. Aus bislang unerklärlichen Gründen erscheinen maligne Strukturen in der elastografischen Darstellung oft größer als die gleiche Läsion im B-Modus Bild. Ähnlich wie bei der Strain-Ratio gilt je höher der Wert, umso größer ist das Malignitätsrisiko. Im Gegensatz dazu kommen benigne Läsionen im Elastogramm vermehrt kleiner zum Vorschein als in der konventionellen Sonografie. Der gerade beschriebene Sachverhalt, bezüglich der unterschiedlichen Größenerscheinung bezieht sich auf die Untersuchung von Brustläsionen und wurde bislang ausschließlich dort beobachtet (Barr, 2019; Barr, 2020). Neben der Generierung des Drucks durch manuelle Kraftaufwendung besteht die Möglichkeit die Druckausübung, durch die bei ruhig gehaltener Ultraschallsonde empfangene physiologische Pulsation der umliegenden Organe, wie z. B. das Herz, zu erhalten. Daraus ergibt sich häufig ein Problem der Befundinterpretation der Elastografiebilder, da Herkunft und Richtung der Pulsationsquelle oftmals unbekannt sind (Bamber et al., 2013).

Die dynamischen Verfahren lassen sich anhand des applizierten Stimulus in drei unterschiedliche Untersuchungstechniken aufteilen: die Shear-Wave-Elastografie (SWE), die Transiente Elastografie (TE), und die Point Shear-Wave-Elastografie (pSWE). Bei der Shear-Wave-Elastografie (deutsch: Scherwellenelastografie) handelt es sich um eine jüngere, in den letzten beiden Jahrzehnten intensiver untersuchte Methode, welche nähere

Aussagen zu den mechanischen Eigenschaften von Gewebeabschnitten anhand ihrer Reaktion auf einen Stressimpuls auf die ROI ermöglicht (Sandrin et al., 2003). Dieser Stressimpuls entsteht durch die Entsendung sogenannter „pushingbeams“, bei welchen es sich um fokussierte Ultraschallstrahlen handelt, die durch tieferreichende, energiereiche Strahlen (Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)) generiert und fast gleichzeitig deputiert werden. Die pushingbeams werden in unterschiedliche Tiefen entsandt und dabei kombiniert. Sie werden durch das Ultraschallgerät erzeugt und schreiten in axialer und transversaler Schallrichtung fort, welche durch das Auftreffen an mehreren Gewebepunkten kumulieren. Dies führt dazu, dass die Amplitude und die Ausbreitungsweite ansteigen. Die vom Gewebeabschnitt ausgehenden Scherwellen breiten sich folglich kugelförmig und mit entsprechender Schallleitungsgeschwindigkeit aus. Die Ausbreitung der vom Gewebe ausgehenden Scherwelle wird je nach Verfahren entweder in Meter pro Sekunde (m/s) angegeben oder durch eine Formel aus Gewebedichte und Ausbreitungsgeschwindigkeit errechnet und in kilopascal (kPa) aufgeführt, wodurch eine quantitative Messung möglich gemacht wird. Durch die parallele Verarbeitung aller Ergebnisse wird eine schnelle Bildfrequenz erreicht und das Ausmaß der Gewebeverschiebung hierbei in Echtzeit als farbcodiertes Elastogramm dargestellt (Elkateb et al., 2006; Bercoff et al., 2008; Cosgrove et al., 2013; Barr, 2019). Mit Hilfe des Elastizitätsmoduls (Youngscher Modul: E) ausgedrückt, ergibt sich folgender Zusammenhang: je härter das Gewebe ist, desto höher ist die Geschwindigkeit der Scherwellenübertragung. Zusammenfassend gesagt, entspricht bei dieser Methode die Übertragungsgeschwindigkeit, der durch einen modifizierten Ultraschallkopf erzeugten Scherwellen, der Elastizität des Gewebes (Cosgrove et al., 2012; Frulio und Trillaud, 2013; Garra, 2015).

Die Transiente Elastografie (TE) ist bezüglich der Scherwellen-Verfahren die erste etablierte Methode. Die initialen klinischen Daten stammen aus dem Jahr 2003, in welchem Sandrin et al. eine neue nicht-invasive Elastografie-Methode vorstellten. Hierbei handelt es sich um ein sowohl quantitatives als auch dynamisches Verfahren, welches mit Hilfe eines speziellen Moduls am vorderen Ende des Schallkopfes künstlich Vibrationen erzeugt, welche transient ausgesendet werden. Dies bedeutet, dass ein additionelles spezielles Vibrationsmodul erforderlich ist, welches in einer Sonde den Ultraschallsender, -empfänger und -vibrator vereint. Die von extern einwirkenden,

senkrecht zur Oberfläche einfallenden Ultraschallimpulse erzeugen im Gewebe langsame, sich radiär ausbreitende, transversale Scherwellen, welche sich mit einer Frequenz von ca. 50 Hz ausbreiten. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit hängt hierbei von der Gewebeelastizität ab. Die Scherwellengeschwindigkeit wird von der Ultraschallsonde erfasst und in kPa umgerechnet und anschließend auf dem Gerätemonitor angezeigt (Sandrin et al., 2003; Dhyani et al., 2015).

Bei der pSWE, welche in der Literatur auch gehäuft ARFI-Quantification genannt wird, erfolgt die Ultraschall-induzierte Gewebeverschiebung, in einem kleinen, vom Untersucher gewählten B-Bild-Bereich, mittels ARFI. Dies erfolgt hierbei durch nach transversal ausgerichtete Kurzimpulse („pushingbeams“). Diese führen, ausgehend von der ROI, zur Erzeugung von Transversalwellen, welche anschließend vom Ultraschallgerät erfasst werden. Die erfasste Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen, in Meter pro Sekunde (m/s), gibt dem Untersucher Auskunft über die Gewebesteifheit. Auch hier gilt, je schneller die Ausbreitungsgeschwindigkeit desto steifer ist das Gewebe (Karlas et al., 2011).

Bei den ARFI-Verfahren (SWE und pSWE) ist im Gegensatz zur TE die Ultraschallerzeugung im Ultraschallgerät integriert, sodass kein additionaleres Gerät zur Vibrationsgenerierung notwendig ist. Ebenso kann der Untersucher die ROI im B-Bild frei wählen und kann die Messtiefe variabel bestimmen. Die Eindringtiefe ist bei der TE nicht variabel. Zudem ist eine gleichzeitige B-Bild-Erstellung nicht möglich, wodurch eine blinde Platzierung des Messbereichs erfolgt (Frulio und Trillaud, 2013). Es ist ebenfalls möglich, die ARFI-Technik im Rahmen der Strain-Elastografie anzuwenden, indem man den Dehnungsstress auf die ROI durch die Aussendung eines Stressimpulses ausführt. Der Ultraschallimpuls führt hierbei zur Gewebeverformung und die Gewebehärtung wird mittels unterschiedlicher Graustufen dargestellt, indem die Reaktion des Gewebes vor und nach dem Impuls verglichen wird (Barr, 2019; Cosgrove et al., 2013; Nightingale et al., 2002).

1.4.4 Einsatzbereiche der Elastografie

Die Ultraschallelastografie wurde erstmalig im Jahr 1997 im Bereich der Gynäkologie verwendet und zur Beurteilung fokaler Brustgewebeläsionen eingesetzt. Bezüglich der Untersuchung der Mamma wird die Elastografie als adjuvantes Instrument zur konventionellen Sonografie hinsichtlich der Unterscheidung von gutartigen und bösartigen

Veränderungen des Brustgewebes hinzugenommen. So konnte durch Garra et al. 1997 gezeigt werden, dass die Elastografie zur weiteren Beurteilung von Mamma-Läsionen, betreffend ihres Auffindens und der Dignitätsbestimmung, eine größere Bedeutung zugesprochen werden konnte (Garra et al., 1997). Die auf diese Weise detektierten Knoten konnten im weiteren Verlauf anhand einer 5-Punkte-Skala im Jahre 2006 von Itoh und Ueno durch eine Farbcodierung anhand des Tsukuba-Elastizitäts-Score (TES) weiter eingeteilt werden (Itoh et al., 2006). Ein weiteres Gebiet, wo die Elastografie in vielen Studien Anwendung gefunden hat und als zusätzliche Methode im klinischen Alltag zum Einsatz kommen kann, ist auf der Suche nach Prostatakarzinomen (Giurgiu et al., 2011). Hierbei kann die transrektale Elastografie die Zuverlässigkeit der Prostatabiopsie verbessern, indem das Auffinden von verhärteten und damit malignitätssuspekten Läsionen erleichtert wird (Brock et al., 2013). Ebenso wird die Elastografie zur weiteren Beurteilung von Schilddrüsenknoten verwendet, indem die Technik zur Differenzierung von gutartigen und bösartigen Läsionen hinzugenommen wird. Diesbezüglich ist in den letzten Jahren der Wunsch, hinsichtlich einer Verbesserung der präoperativen Diagnostik gewachsen, da gezeigt werden konnte, dass nur ungefähr jeder 15. Knoten, welcher aufgrund von Malignitätsverdacht entfernt wird, auch tatsächlich ein Karzinom ist (Bartsch et al., 2018). Gleichermaßen zu erwähnen ist, dass die Elastografie nur zum Ausschluss von papillären Karzinomen hinzugezogen werden sollte, da follikuläre Karzinome auch entsprechend weich sein können (Cosgrove et al., 2017).

In der Dermatologie konnte innerhalb zahlreicher Studien gezeigt werden, dass die Elastografie als vielversprechende Methode zur ergänzenden Untersuchung von hautnahen Lymphknoten, hinsichtlich der Identifizierung von metastatischen Absiedelungen innerhalb der Nodi verwendet werden kann (Hinz et al., 2013; Kurt et al., 2013; Zakaria et al., 2018). Daraus resultierend besteht ein großes Interesse, benigne von malignen Lymphknoten mit dieser Methode im prä- und postoperativen Setting und im Rahmen der Nachsorge unterscheiden zu können. Dies ist auch wichtig eine, gegebenenfalls im Anschluss an die Untersuchung geplante Biopsie, durch zuvor festgestellte gutartige Charakteristika im Lymphknoten vermeiden zu können. Unter der Leitung der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) wurden 2013 in einer Arbeit von Cosgrove et al. Richtlinien und Empfehlungen bezüglich der Anwendung der Elastografie im klinischen Alltag abgegeben

(Cosgrove et al., 2013). Gleichmaßen hat die World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) 2015 entsprechende Richtlinien hinsichtlich der Verwendung der Elastografie publiziert (Shiina et al., 2015). In der Publikation wurden alle Formen der Elastografie, welche klinisch zum Einsatz kommen beurteilt und praktische Hinweise bezüglich der Durchführung und Interpretation vermittelt. Hierbei wurde festgestellt, dass die Lebererkrankungen im Hinblick auf den diagnostischen Einsatz der Elastografie den größten Anteil einnehmen. Es werden spezielle elastografische Techniken angewendet (SWE, TE, pSWE). Diese werden zur Messung der Leberelastizität hinzugezogen und zum ausfindig machen des Fibrosegrades bei allen in eine Leberzirrhose mündenden Lebererkrankungen eingesetzt. Hier kann nach wiederholter Messung im Verlauf eine Progression zur Leberzirrhose frühzeitig erkannt und in ihrer Dynamik beurteilt werden (Castera et al., 2008; Sandrin et al., 2003; Choo et al., 2022). Die SWE kommt neben der Untersuchung der Leber und der Brust aber auch im postoperativen Setting bei der Transplantatniere zum Einsatz (Gennisson et al., 2012; Ferraioli et al., 2012; Chamming's et al., 2013).

Die TE ist das bislang am besten erprobten Verfahren bezüglich der elastografischen Diagnostik von chronischen Hepatopathien. Seit 2005 gibt es neben der Leberbiopsie eine schmerzlose, nicht invasive Methode um den bindegewebigen Umbau der Leber (Fibrosegrad/Zirrhose) festzustellen. Unter dem Namen FibroScan® von dem französischen Hersteller Echosense kann das Ausmaß einer Lebersteifheit bestimmt werden (Sporea et al., 2013).

Das pSWE-Verfahren findet ebenfalls Einsatz in der Hepatologie zur non-invasiven Bestimmung des Fibrosegrades der Leber. Das ARFI-Quantifikation System ist hierbei in das konventionelle Ultraschallgerät integriert, sodass eine komplette sonografische Untersuchung der Leber erfolgen kann und keine zusätzliche Apparatur benötigt wird. Die ROI kann hierbei in das B-Bild integriert werden (Cosgrove et al., 2013; Götzberger et al., 2014).

Weitere Anwendungsgebiete sind die Untersuchungen des Gastrointestinaltrakts, der Muskel-Skelettalen Strukturen, die endosonografische Elastografie des Pankreas, die Magnetresonanz-Elastografie des Gehirns, die Elastografie des Hodens, die transvaginale Elastografie der Gebärmutter und jene von Rektum oder analen Raumforderungen (Janssen et al., 2007; Schorr et al., 2010; Goddi et al., 2012; Waage

et al., 2015; Frank et al., 2016; Berthold, 2018; Takamura et al., 2020). Daneben wird die Elastografie im Rahmen eines Magnetresonanz-Verfahrens des Gehirns verwendet. Hier erfolgt bei der MR-Elastografie eine nicht-invasive Erfassung der Gewebekonsistenz (Sack, 2008).

1.5 Fragestellung dieser Dissertation

Innerhalb dieser Dissertation wird der Wert der Echtzeit-Elastografie für die Charakterisierung von kutan und subkutan gelegenen, gutartigen und bösartigen, nodulären Läsionen geprüft, indem diese Technik mit konventioneller B-Mode Sonografie und Power-Doppler-Modus (PDS) verglichen wird. Der Vergleich jener Ultraschallmethoden von benignen Strukturen erfolgt am Beispiel von Epidermalzysten und Lipomen sowie bösartigen Strukturen anhand von kutanen/subkutanen Metastasen eines CM. Mit Hilfe dieses Verfahrens könnte bei Patienten mit CM, hinsichtlich der Identifikation einer metastatischen Beteiligung im präoperativen Setting, ein möglicher diagnostischer Zusatznutzen erbracht werden. Die hierbei verwendete Elastografiemethode nennt sich Strain-Elastografie, zu Deutsch: Spannungs-, Dehnungs- oder Kompressionselastografie, mit deren Hilfe strukturelle Inhomogenitäten, bezüglich der Festigkeit kutaner/subkutaner, nodulärer Veränderungen festgestellt werden können. Grundsätzlich zeigt die Literatur, dass in verschiedenen Geweben bösartige Läsionen gehäuft eine härtere Konsistenz, im Vergleich zu gutartigen Läsionen aufweisen, sodass die Detektion jener elastografisch festeren, weniger dehnbaren Strukturen, von pathologischer Relevanz zu sein scheint. Die Untersuchungen wurden während der Ultraschallsprechstunde der Universitätshautklinik durchgeführt und die erhobenen Daten retrospektiv anhand von Ultraschallkriterien der aktuellen Literatur analysiert.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Von Oktober 2011 bis Januar 2015 wurden in der Abteilung Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums in Bonn bei insgesamt 49 Patienten, davon 17 Frauen und 32 Männer (durchschnittliches/mittleres Alter 52.11 ± 16.52 Jahren), eine hochauflösende B-Mode-Sonografie mit Power-Doppler-Modus und eine Echtzeit-Elastografie durchgeführt. Bei diesem Patientenstamm war eine Exzision von (sub-)kutanen gelegenen Tumoren geplant. Der chirurgischen Entfernung und anschließenden histopathologischen Untersuchung gingen die hochauflösende Ultraschalluntersuchung und die Strain-Elastografie voraus. Die Entfernung der (sub-)kutanen Hautveränderungen resultierte daraus, dass sich die Patienten in der dermatologischen Ambulanz der Universitätshautklinik Bonn (Deutschland) aufgrund seit unterschiedlicher Zeit bestehenden Läsionen vorstellten oder welche im Rahmen der Nachsorge von kutanen malignen Melanomen vorstellig wurden. Bei allen Patienten wurde eine chirurgische Entfernung der (sub-)kutanen Tumore mit anschließender histopathologischer Untersuchung durchgeführt. Vor der chirurgischen Intervention erfolgte die Untersuchung der entsprechenden Läsionen mittels hochauflösenden Ultraschalls (HRUS) kombiniert mit Power-Doppler-Sonografie (PDS) sowie mittels Echtzeit-Elastografie. Die Indikation zur Exzision resultierte aus der Zusammenschau von entsprechender Anamnese, klinischer Untersuchung inklusive Palpation und sonografischer Diagnostik.

Die Rechte für die in dieser Arbeit gezeigten Sonografie- und Elastografiebilder, liegen beim Institut für Dermatologie und Allergologie der Universität Bonn.

2.2 Untersuchungsprotokoll

Die folgenden Daten wurden von allen Patienten im Voraus kollektiert: persönliche Daten (Name, Vorname, Geschlecht, Alter, Untersuchungsdatum, Aufnahmediagnose), Ultraschallbefunde, Elastografiebefunde, abschließender histopathologischer Untersuchungsbefund. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde vor den Untersuchungen (konventionelle Ultraschalluntersuchung, Elastografie und Histopathologie) eingeholt.

Für die Untersuchungen der entsprechenden Läsionen wurde ein Echtzeit-Ultraschallscanner (GE Logiq E9; General Electrics, USA) mit einem 6.0-15.0 MHz linearem Ultraschallkopf verwendet.

Der konventionellen Sonografie ist die elastografische Untersuchung im unmittelbaren Anschluss gefolgt. Anschließend erfolgte die Exzision der entsprechenden Läsion nach der zuvor durchgeführten Bildgebung.

Die Ultraschallelastografie eignete sich in Form eines 2-Panelen-Bildes mit einem konventionellen B-Mode-Ultraschallbild zwecks besserer Übersicht auf der linken Seite und einem entsprechenden Elastografiebild auf der rechten Seite.

Die oben genannten Untersuchungen wurden von ärztlichem Personal mit weitreichenden, dermato-onkologischen Vorkenntnissen sowie langjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der Sonografie (apparative und theoretische Kenntnisse) durchgeführt (T.H. und M.S.H.W.). Ihre entsprechende Qualifikation ist durch die deutsche Gesellschaft für Ultraschalldiagnostik in der Medizin (DEGUM) zertifiziert. Dadurch, dass die oben genannten Anwendungen von jeweils zwei Untersuchern durchgeführt wurden, konnte die interpersonelle Variabilität reduziert werden. Die Untersucher waren bezüglich der erhobenen Befunde des jeweils anderen Beobachters verblindet.

Die sonografisch kutan und subkutan gelegenen Tumore wurden anhand verschiedener Parameter jeweils weiter charakterisiert: Echostruktur (echoreich, echoarm, isoechogen, echoleer), Form (oval, rund, andere) und Begrenzung (unregelmäßig, regelmäßig) und ob folgende Parameter anwesend oder abwesend waren: dorsale Schallverstärkung, Randschatten, Perfusion. Bei allen zu untersuchenden Strukturen wurde zusätzlich zur HRUS eine PDS zur Darstellung der intraläsionalen Gefäße durchgeführt. Wenn ein Blutfluss nachgewiesen werden konnte, folgte im Verlauf eine weitere Bestimmung des Perfusionsmusters. Diesbezüglich fand eine weitere Einteilung statt: peripher/randständig, zentral, aberrant/fokal fehlend/atypisch.

2.3 Hochauflösende Sonografie mit Power-Doppler-Modus

Eine Übersicht der sonografischen Charakteristika, welche zur Beschreibung von entsprechenden Strukturen wie der Lipome, der Epidermalzysten und der entsprechenden kutanen/subkutanen Metastasen eines CM herangezogen haben, sind in Tabelle 2 auf der folgenden Seite aufgeführt.

Spezifische Merkmale, welche für die einzelnen Läsionen charakteristisch sind, wurden mit "+" gekennzeichnet. Das gänzliche Fehlen eines speziellen Merkmals wurde mit "-" gekennzeichnet. Ist das Vorhandensein eines Merkmals nur sporadisch vorzufinden aber dennoch gelegentlich vorhanden wurde dies mit "(+)" gekennzeichnet. Entsprechend wurde mit "++" gekennzeichnet, wenn das Merkmal bei der jeweiligen Struktur deutlich ausgeprägt war. Bei der Zuteilung der sonografischen Charakteristika erfolgte eine Anlehnung und Orientierung an vorangegangenen literarischen Arbeiten, in denen u. a. sonografische Merkmale bestimmter Strukturen näher beschrieben worden sind (Schulte et al., 2010; Ulrich et al., 2014).

Wenn eine Vaskularisation bei entsprechenden Läsionen nachgewiesen worden ist, erfolgte im weiteren Verlauf eine Beurteilung des jeweiligen Perfusionsmusters.

Tab. 2: Ultraschallkriterien zur Identifikation entsprechender Läsionen

Sonografische Charakteristika	Lipom	Epidermalzyste	Subkutane / Kutane Metastase
Echogenität			
• echoreich	+	(+)	(+)
• isoechogen	(+)	-	-
• echarm	-	+	+
• echoleer	-	+	+
Randbegrenzung			
• scharf	+	+ bis ++	+
• unscharf	(+)	-	-
Form			
• oval	+	+	-
• rund	+	+	+
• andere	-	-	+ (z.B. sphäroidal)
Dorsale Schallverstärkung	-	+	(+)
Randschatten	-	++	-
Perfusion in PDS	(+)	-	+ bis ++
Perfusionsmuster			
• randständig	-	-	+ bis ++
• zentral	(+)	-	(+)
• aberrant/fokal fehlend/atypisch	-	-	+

Der Nachweis einer Perfusion, vor allem im Randbereich der Läsion, oder das Vorhandensein eines atypischen Gefäßmusters, wird in der Literatur gehäuft als malignitätssuspektes, dopplersonografisches Merkmal beschrieben, sodass diesem Merkmal eine besondere Bedeutung zugesprochen wurde (Giovagnorio et al, 1997; Madjar et al, 1997; Baier et al, 2009; Rettenbacher, 2014).

Wenn folglich durch HRUS und/oder PDS anhand der oben genannten Kriterien Hinweise für das Vorliegen einer malignen Struktur ausfindig gemacht werden konnten, wurden die entsprechenden Läsionen mit Hilfe der sonografischen Untersuchungen als potenziell suspekt bzw. bösartig eingestuft

2.4 Strain-Elastografie

Die Ergebnisse dieses Untersuchungsverfahrens werden als Farbbild im B-Modus des Ultraschallgerätes dargestellt. Bezüglich der im Rahmen dieser Dissertation untersuchten Strukturen, wurde die Elastografie stets im Anschluss an die konventionelle sonografische Darstellung durchgeführt. Zwecks elastografischer Untersuchung wurde mit der gleichen Ultraschallsonde, mit welcher initial die konventionellen Ultraschallbilder gemacht wurden, leichter Druck auf die zu untersuchende Struktur ausgeübt. Die Richtung der Druckausübung erfolgte entlang der Schallausbreitung nach unten und oben im Verlauf der Strahlungsachse. Die Zuteilung der Elastografiebilder zu den verschiedenen Scores erfolgte durch zwei Untersucher, welche bezüglich der Ergebnisse des anderen Untersuchers verblindet waren. Zur Vermeidung beziehungsweise Reduktion von interpersoneller Variabilität zwischen den Untersuchern wurde bezüglich der Gewebekompression zu Gunsten der Qualitätssicherung ein Drucksensor verwendet, mit welchem über eine zusätzliche farbkodierte Skala die Qualität der Druckanwendung während der Untersuchung überwacht werden konnte.

Im Allgemeinen können dem Untersucher während der Druckanwendung auf verschiedene Weise, abhängig vom Geräteanbieter, Informationen über die ausgeübte Kraft angezeigt werden. Dies erfolgt entweder mit Hilfe eines separat angeordneten numerischen Wertes über eine entsprechende Skala oder über ein Dehnungsdiagramm, sodass dem Untersucher während der Durchführung ein Echt-Zeit-Feedback angeboten wird (Dietrich et al., 2017).

Die B-Mode-Bilder der initial durchgeführten konventionellen Ultraschalluntersuchung wurden mit den Elastografiebildern auf dem Monitor des Sonografiegerätes als Zwei-Bildaufnahme parallel nebeneinander dargestellt, wobei genauer gesagt das Spannungsbild oder Elastogramm, auch Strain-Image bzw. Dehnungsbild genannt, als farbig kodiertes Fenster dem zwei-dimensionalen sonografischen B-Bild aufgelagert wird. Im Zentrum des Aufnahmebildes wurde die Zielstruktur jeweils mit umgebendem Gewebe aufgeführt, wobei darauf geachtet wurde, dass Gewebearten wie z. B. Knochen und Blutgefäße bei der Bildaufnahme nicht inkludiert wurden, um die Gewebeelastizität der Zielläsion so präzise wie möglich zu bestimmen.

Die Konsistenz der Läsionen wurde gemäß der Verteilung und des prozentualen Anteils der härteren Gewebeareale farblich dargestellt. Die farbige Abstimmung der Gewebeelastizität dient der genaueren Zuordnung und entsprechenden Unterscheidung der Elastizitätsunterschiede. In vielen Studien und Arbeiten, wie auch in dieser Doktorarbeit ist die Anlehnung der Farbcodierung hauptsächlich an den sogenannten Tsukuba Elastizitäts-Score (TES) erfolgt, welcher gehäuft als Grundlage entsprechender Klassifikationen verwendet wird. Dieser wurde 2006 von Itoh et al. vorgestellt, welche in ihrer Arbeit zur Einteilung von Brustläsionen eine 5-Punkte-Skala in Anlehnung an die BI-RADS Klassifikation verwendeten (Itoh et al., 2006).

Ebenso erfolgte eine Orientierung an Scores anderer Arbeiten zur Beurteilung weiterer Organe, wie der Schilddrüse, der Prostata und des Lymphknotens (Giurgiu et al., 2011; Moon et al., 2012; Hinz et al., 2013).

Bei der BI-RADS Klassifikation formuliert das American College of Radiology (ACR) eine Einstufung des Mammografiebefundes in 7 Kategorien (0 bis 6). Die Zuteilung des Befundes zu einer entsprechenden Kategorie erfolgt subjektiv durch den Arzt. Hierbei soll eine Einschätzung des Karzinomrisikos und die daraus resultierende weitere Vorgehensweise bestimmt werden (Burnside et al., 2009).

Bei dem Tsukuba-Score erfolgt eine Einteilung der Brustläsionen anhand ihrer Elastizität in Scores 1 bis 5:

Score 1 zeigt eine komplett grüne Läsion, welche einer benignen Läsion zugeordnet wird. Score 2 zeigt ein Mosaik von grünen und blauen Anteilen. Score 3 zeigt eine im Zentrum befindliche Blaufärbung und eine in der Peripherie zu sehende Grünfärbung. Ein Score von 4 zeigt eine durchweg existente Blaufärbung der Läsion, die Struktur ist vollständig

steif. Ein B-Bild mit Score 5 zeigt eine ganzheitliche Blaufärbung, die Peripherie einbeziehend, wodurch veranschaulicht wird, dass die Läsion und das umgebende Areal nicht deformierbar und steif sind.

Mit steigender Score-Zahl wächst der Anteil der Blaufärbung bzw. die Festigkeit/Steifheit der Läsionen. Entsprechend steigt hierbei mit ansteigender Score-Zahl das Risiko für das Vorliegen eines bösartigen Befundes. Je höher der Blauanteil ist, desto eher gelten die Läsionen folglich als malignitätssuspekt (Itoh et al., 2006).

Die Klassifizierung mit Hilfe des Tsukuba-Scores wird in Abbildung 7 dargestellt.

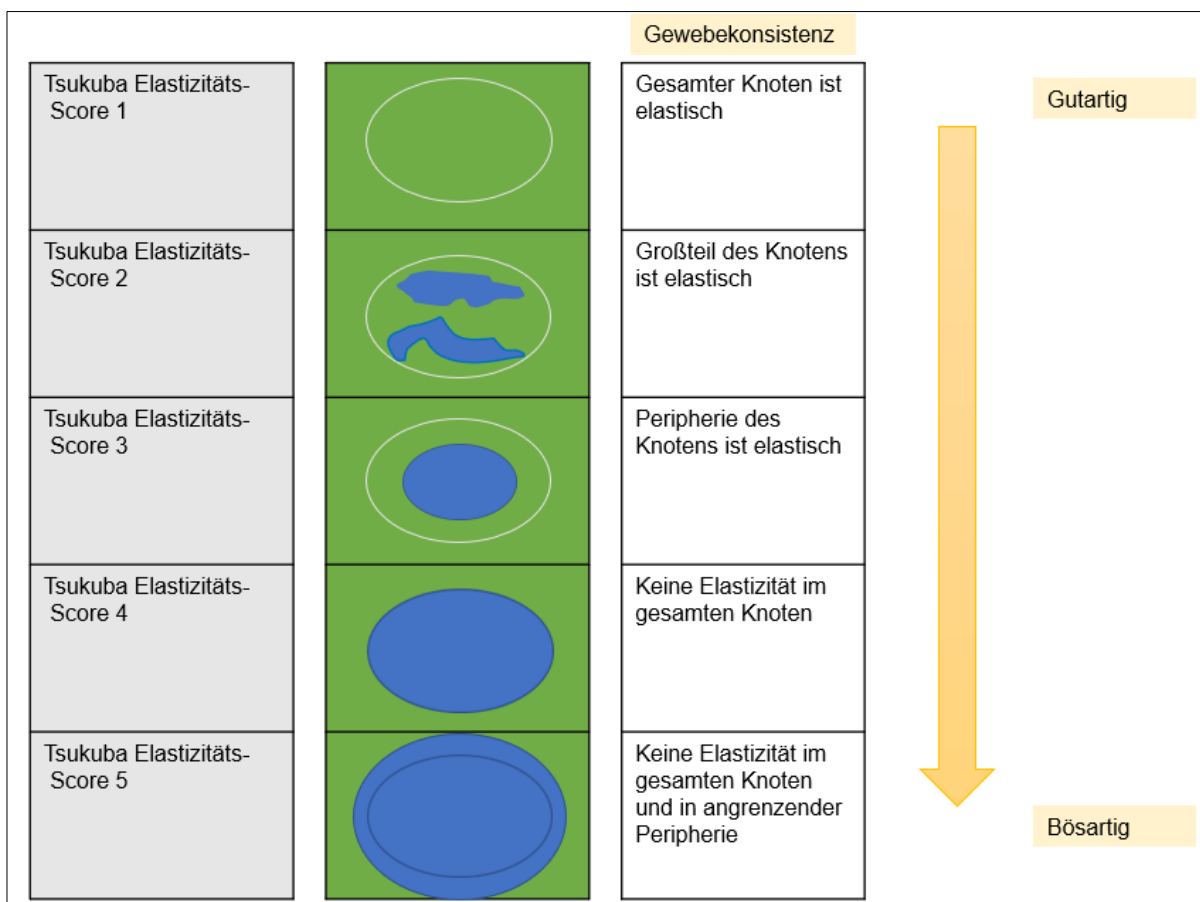


Abb. 7: Schematische Darstellung des Tsukuba Elastizitäts-Score nach Ueno und Itoh (Itoh et al., 2006)

In dem innerhalb dieser Arbeit verwendeten Score gibt es zwei farbige Endpunkte. Mit der Farbe Blau wurden Gewebeabschnitte mit fester Konsistenz- und der Farbe Rot jene mit einer weichen Konsistenz gekennzeichnet. Dazwischen erfolgt eine Farbverteilung entsprechend dem Vorhandensein intermediärer Elastizitäts-Beschaffenheiten, die mit

der Farbe Grün den weicheren Abschnitten und der Farbe Blau den härteren Strukturen zugeordnet werden können. Die gewonnenen Informationen hinsichtlich der Gewebeelastizität können in Form von Elastogrammen farbig codiert auf dem 2D-Bild des Ultraschallgerätes, in Echtzeit (Realtime-Elastografie) wiedergegeben werden.

Die Zunahme des Härtegrades und das damit verbundene Risiko für das Vorliegen einer malignen Läsion wird durch einen Farbverlauf von rot über grün nach blau visualisiert.

Anzumerken ist, dass weitere Farbkodierungen möglich sind, insbesondere da aktuell noch keine einheitliche Klassifizierung dieser Elastogramme für alle Einsatzgebiete vorliegt. Es erfolgt eine Einteilung in Score 1 bis 5, wobei Score 1 vorhandene Elastizität im gesamten und Score 5 fehlende Elastizität im Knoten beschreibt.

Als malignitätssuspekt gilt in dieser Arbeit ein Score 3 bis 5. Hierbei ist zu beachten, dass anhand des Farbverlaufes von Rot über Grün zu Blau die Elastizität bzw. der Härtegrad eingeteilt wird. Genauer gesagt bedeutet dies, dass der Härtegrad durch einen zunehmenden Blauanteil gekennzeichnet ist. Wohingegen weichere Läsionen zunehmend grüne Anteile aufwiesen.

Abbildung 8 zeigt die Darstellung, des in dieser Arbeit verwendeten Score-Systems. Zur besseren Veranschaulichung wird ein klinisches Beispiel parallel zu den entsprechenden Elastogrammen aufgeführt.

Die Läsionen werden gemäß Abbildung 8 in fünf Scores eingeteilt: Score 1 wird hinsichtlich des Gesamtvolumens, als Elastogramm mit einem homogen grünen Bild klassifiziert. Vereinzelt zu sehen sind marginale Anteile der Farbe rot und blau. Die Läsion ist weich.

Einem Score von 2 werden Elastogramme mit einem großen Elastizitätsanteil zugeteilt, was bedeutet, dass diese überwiegend grün und vereinzelt in der Peripherie jener Struktur blau erscheinen. Dies entspricht im Speziellen einer überwiegend weichen Läsion im Zentrum, mit einer festeren, randständigen Konsistenz

Ein Score von 3 beschreibt bezüglich des Elastografiebildes überwiegend weiche Läsionen, welche im Elastogramm grün erscheinen, mit einer festeren Konsistenz im Zentrum, welches sich blau darstellt.

Score 4 beinhaltet Läsionen mit einem überwiegend blauen Bild mit weniger grünen Anteilen und vereinnahmt vornehmlich jene Läsionen, mit einer nahezu homogenen, festen Konsistenz.

Schließlich werden dem Score 5 Elastogramme zugeteilt, welche einen homogenen Blauanteil besitzen und somit eine fehlende Elastizität aufweisen, die Läsionen sind hart. Die Farbe des weichsten Areals bei dem hier gewählten Bewertungsschema ist rot, wobei physiologisch gesehen Lipome, Epidermalzysten und kutane/subkutane Metastasen nicht komplett weich sind. Alle Scores können marginale rote Bereiche aufweisen. Zur definitiven Bewertung wird jedoch schlussendlich das Verteilungsmuster der grünen und blauen Bereiche miteinander verglichen.

Eine Beurteilung des umliegenden Gewebes erfolgte innerhalb dieser Arbeit nicht.

Läsionen der Kategorie 1 und 2 werden als Elastografie-negativ (gutartig), Läsionen der Kategorie 3 bis 5 als Elastografie-positiv (bösartig) bzw. malignitätssuspekt klassifiziert.

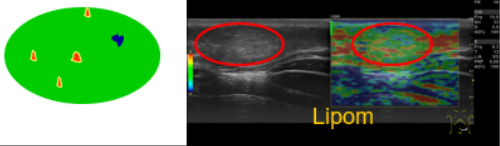
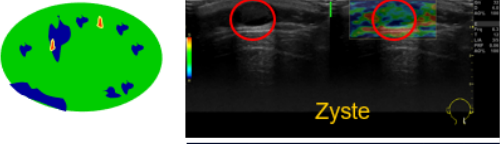
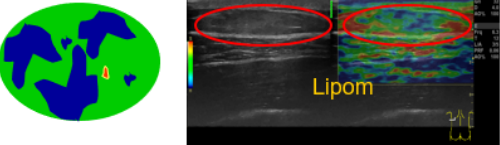
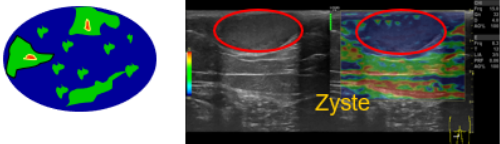
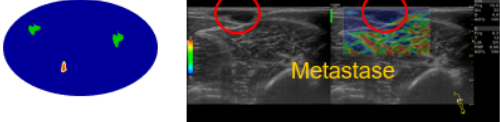
Score	Anteil blauer Areale	Elastizität	Morphologie	Diagrammartige Darstellung mit klinischem Beispiel
1	0 – 20%	Elastizität in der gesamten Läsion (weich)	Nahezu das gesamte Areal ist grün (weich).	
2	20 – 40%	Nahezu vollständige Elastizität, randständig festere Konsistenz	Die Läsion ist überwiegend grün mit geringem randständigen Blauanteil.	
3	40 – 60%	Zentral festere Konsistenz, Elastizität in der Peripherie	Das Zentrum ist grün mit asymmetrischen Blauanteilen im Randbereich.	
4	60 – 80%	Fehlende Elastizität im Großteil des Knotens, vorwiegend feste Konsistenz	Die Läsion ist überwiegend blau mit geringem Grünanteil.	
5	80 – 100%	Keine Elastizität, nahezu homogen fest	Nahezu das gesamte Areal ist blau (hart).	

Abb. 8: Elastografie-Score-System 1 bis 5 mit diagrammartiger Darstellung und klinischem Beispiel

2.5 Tumorexzision und histopathologische Untersuchung

Bei allen Patienten wurde innerhalb von drei Tagen nach der Ultraschalluntersuchung eine chirurgische Entfernung der identifizierten Läsionen vorgenommen. Die Exzisionen erfolgten in Lokalanästhesie. Die Exzidate wurden in Formalin gebettet und anschließend histopathologisch untersucht. Diesbezüglich wurden die Präparate in 2 mm Blöcke geschnitten und die Präparate in Paraffinblöcke eingearbeitet. Fünf Scheiben wurden dabei von jedem Paraffinblock präpariert (HE, Giemsa, S100, HMB 45 und Melan A Färbungen) und durch zwei erfahrene Dermatopathologen (J.W. Und T.B.) untersucht.

2.6 Statistische Analyse

Kategorische Daten (z. B. Echogenität) sind als Aufzählungen und in Prozentangaben in Klammern aufgeführt.

Der exakte Test nach Fisher und der t-Test nach Welch wurden zum statistischen Vergleich zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren angewendet. Die Daten wurden mit R (Version 4.1.2) kalkuliert (R Core Team (2021)). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Statistische Signifikanz wurde als p-Wert $<0,050$ definiert.

Des Weiteren wurden Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) kalkuliert.

Das respektive 95 %-Konfidenzintervall (95 % CI) wurde unter Verwendung der exakten binomialen Konfidenzgrenze geschätzt.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung

Es wurden insgesamt 61 subkutane Tumore bei 49 Patienten entfernt. Die anschließende histopathologische Untersuchung ergab 25 Lipome, 23 Epidermalzysten und 13 subkutane Metastasen eines kutanen malignen Melanoms. Insgesamt waren von den 61 exzidierten subkutanen Hautveränderungen 13 (21,3 %) bösartig (23,1 % Frauen und 76,9 % Männer ($62,8 \pm 11,3$ Jahre)) und die anderen 48 (78,7 %) gutartig (20,8 % Frauen und 79,2 % Männer ($50,9 \pm 15,6$ Jahre)). Vier (21,1 %) der 19 Patienten mit Lipomen hatten jeweils zwei Lipome und ein Patient (5,2 %) hatte drei Lipome, die übrigen 14 (73,7 %) Patienten hatten jeweils ein Lipom. Sechs (35,3 %) der 17 Patienten mit Epidermalzysten hatten zwei Zysten und die restlichen 11 (64,7 %) Patienten hatten jeweils eine Zyste. Die übrigen 13 Patienten hatten jeweils eine subkutane Filia eines malignen Melanoms.

3.2 Ergebnisse des hochauflösenden Ultraschalls im B-Modus und Power-Doppler-Modus

Mit Hilfe des HRUS kombiniert mit PDS konnten 11 (85 %) von 13 Metastasen auffindig gemacht werden. Die Ergebnisse, welche mit Hilfe der B-Modus-Sonografie in Kombination mit PDS auffindig gemacht werden konnten, sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tab. 3: Vergleich sonografischer Charakteristika in der B-Mode-Sonografie und Durchblutungsparameter zwischen gutartigen Läsionen (Lipom, Epidermalzyste) und bösartigen Läsionen (Metastase)

B-Mode-Sonografie	Histopathologische Untersuchung			p-Wert
	Lipome n = 25 (%)	Epidermal- zysten n = 23 (%)	kutane/subkutane Metastasen n = 13 (%)	
Echogenität • echoreich • isoechogen • echarm • echoleer	12 (48) 13 (52) 0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0) 16 (69,57) 7 (30,43)	0 (0) 2 (15,38) 11 (84,62) 0 (0)	<0.001
Randbegrenzung • scharf • unscharf	22 (88) 3 (12)	18 (78,3) 5 (21,7)	11 (84,6) 2 (15,4)	0,914
Form • oval • rund • andere	16 (64) 4 (16) 5 (20)	12 (52,17) 8 (34,79) 3 (13,04)	6 (46,15) 3 (23,08) 4 (30,77)	0,459
Dorsale Schallverstärkung	0 (0)	23 (100)	2 (15,38)	<0,001
Zystenrandschatten	0 (0)	19 (82,61)	0 (0)	<0,001
Perfusion	2 (8)	1 (4,35)	11 (84,61)	<0,001
Perfusionsmuster • randständig • zentral • aberrant/fokal fehlend/atypisch	0 (0) 2 (100) 0 (0)	0 (0) 1 (100) 0 (0)	9 (81,82) 0 (0) 2 (18,18)	<0.001

In den Untersuchungen zeigten sich von insgesamt 25 Lipomen, 12 (48,0 %) mit echoreichem und 13 (52,0 %) mit isoechogenem Schallmuster in der B-Modus-Sonografie. Sie waren zumeist scharf begrenzt (88,0 %) und zeigten eine ovaläre Struktur (64,0 %). Die anderen Lipome zeigten eine rundliche (16,0 %) Form und die Übrigen

(20,0 %) eine andere Form, welche weder rund noch oval war. Vereinzelt ließ sich eine zentrale Perfusion nachweisen (8,0 %).

Bei 16 (69,6 %) von insgesamt 23 Epidermal-zysten zeigte sich ein echoarmes und bei den übrigen 7 (30,4 %) Strukturen ein echoleeres Schallverhalten. Die Zysten waren vermehrt scharf (78,3 %) - und die übrigen eher unscharf begrenzt (21,7 %). Es fand sich ein Mischbild aus ovalen (52,2 %), runden (34,8 %) und anderen (13,0 %) Formen. Als besonderes Charakteristikum der Epidermalzysten zeigte sich bei allen unseren sonografischen Untersuchungen, wie auch bereits aus der Literatur bekannt und vielfach beschrieben, bei 100 % eine dorsale Schallverstärkung und bei knapp 83 % ein Zystenrandschatten (Ulrich et al., 2014). Des Weiteren zeigte sich eine für Zysten normalerweise untypische, wie in diesem Fall vorliegende, zentrale Perfusion bei 4,4 % der Befunde.

In den Untersuchungen zeigte sich bei insgesamt 11 (84,6 %) der 13 histopathologisch bestätigten Hautmetastasen ein echoarmes Schallmuster. Die übrigen Metastasen (15,4 %) zeigten ein isoechogenes Schallmuster. Sie waren gehäuft oval (46,2 %), aber auch rund (23,1 %) und ebenso andersartig z.B. sphäroidal geformt (30,8 %). Sie waren vorwiegend scharf begrenzt (84,6 %). Bei 2 (15,4 %) der 13 Metastasen fand sich eine dorsale Schallverstärkung. Es zeigte sich bei fast 85 % der Läsionen eine identifizierbare Perfusion. Hierbei fand sich bei über 80 % ein peripheres bzw. randständiges Vaskularisationsprofil. Bei knapp 19 % zeigte sich ein aberrantes bzw. atypisches Perfusionsmuster. Diesbezüglich fanden sich fokale fehlende Abschnitte oder solche welche weder randständig noch zentral durchblutet waren.

Die Sensitivität, die Spezifität, PPV und NPV des hochauflösenden Ultraschalls kombiniert mit dem Power-Doppler Modus lagen bei 84,6 % (95 % CI = 54,6 - 98,1) bzw. 93,8 % (95 % CI = 82,8 - 98,7), 78,6 % (95 % CI = 49,2 - 95,3) und 95,7 % (95 % CI = 85,5 - 99,5).

In Abbildung 9 ist das typische randständige Perfusionsmuster einer subkutanen Metastase aufgeführt, welches innerhalb der Untersuchungen auffindig gemacht werden konnte.

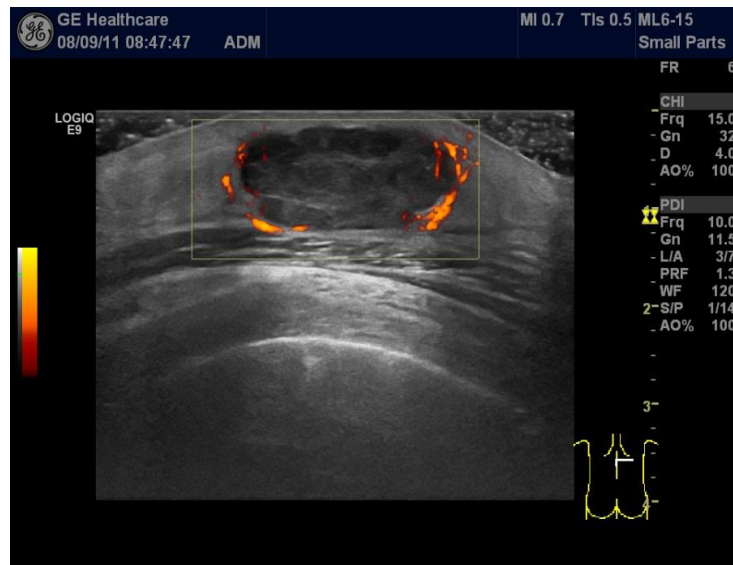


Abb. 9: Subkutane Metastase eines malignen Melanoms vom Rücken rechts einer 69-jährigen Patientin. Korrespondierendes B-Mode-Bild in der hochauflösenden Sonografie mit Power-Doppler-Modus. Zu sehen ist eine randständige Vaskularisation.

3.3 Ergebnisse der Strain-Elastografie

Die entsprechenden Resultate der einzelnen Ermittler deckten sich vollkommen untereinander. Das zur Erfassung der Elastografiebilder verwendete Ultraschallgerät beinhaltete einen Druckindikator, mit dessen Hilfe versucht wurde die interpersonelle Variabilität zu reduzieren, welche durch unterschiedliche Ausmaße der Druckausübung zwischen den Untersuchern hervorgerufen werden kann.

3.3.1 Lipome

Bei den 61 exzidierten Läsionen wurden insgesamt 25 Lipome histopathologisch bestätigt. Bezüglich der Untersuchung mittels Echtzeit-Elastografie ist anzumerken, dass 16 (64 %) Lipome einen Elastografie-Score von 1, 7 (28 %) Lipome einen Elastografie-Score von 2 und 2 (8 %) Lipome dagegen einen Elastografie-Score von 3 aufwiesen. In der Echtzeit-Elastografie imponierte eine Dominanz der grünen Areale. Keine der exzidierten Fettgewebstumore wies einen Elastografie-Score von 4 oder 5 auf. Zusammenfassend lässt sich hieraus ableiten, dass Lipome überwiegend weiche Strukturen sind.

Eine entsprechende Übersicht der Elastografie-Scores bezüglich der Fettgewebstumore mit klinischem Beispiel anhand von Ultraschall- und Elastografie-Bildern ist in Abbildung 10 aufgelistet.

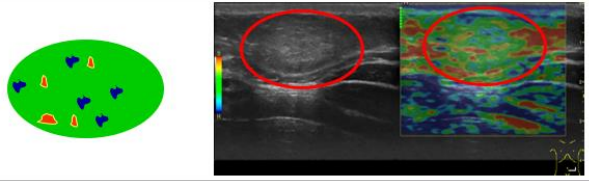
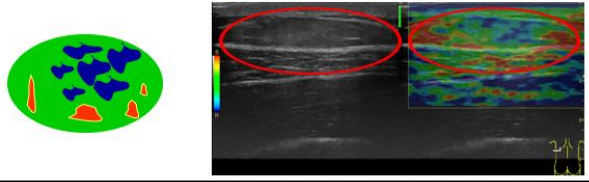
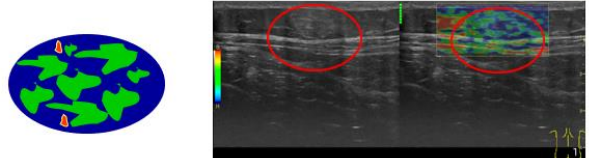
Score	Anteil blauer Areale	Morphologie	Diagrammartige Darstellung mit klinischem Beispiel
1	0 – 20%	Nahezu das gesamte Areal ist grün mit wenigen blauen und roten Anteilen.	
2	20 – 40%	Die Läsion ist überwiegend grün mit einigen blauen und roten Anteilen.	
3	40 – 60%	Die Läsion hat eine mosaikartige Anordnung grüner und blauer Anteile.	

Abb. 10: Elastografie-Übersicht der Lipome mit morphologischem Korrelat und klinischem Beispiel anhand hochauflösendem B-Modus-Ultraschallbild und korrespondierendem Echtzeit-Elastogramm

In Abbildung 11 wird ein Echtzeit-Elastogramm eines Lipoms dargestellt. Gegenüberstellend zu diesem ist das entsprechende Sonografiebild im B-Modus aufgezeigt.

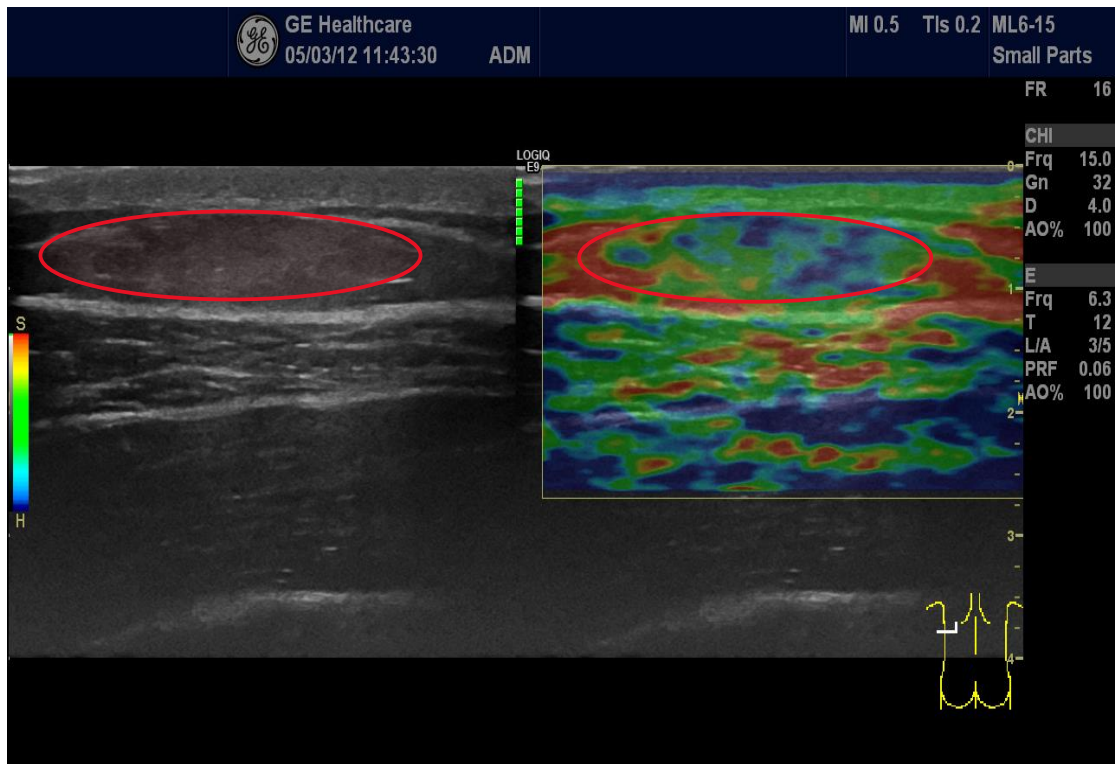


Abb. 11: Lipom eines 27-jährigen Patienten vom Rücken rechts. Links zu sehen ist das korrespondierende B-Modus-Bild aufgenommen mittels HRUS, im Vergleich dazu, rechts das entsprechende Echtzeit-Elastogramm der Läsion.

Eine Gegenüberstellung der im Rahmen dieser Dissertation verwendeten diagnostischen Hilfsmittel bezüglich der weiteren Bestimmung der Zielstruktur ist in Abbildung 12 anhand eines Lipoms aufgeführt.

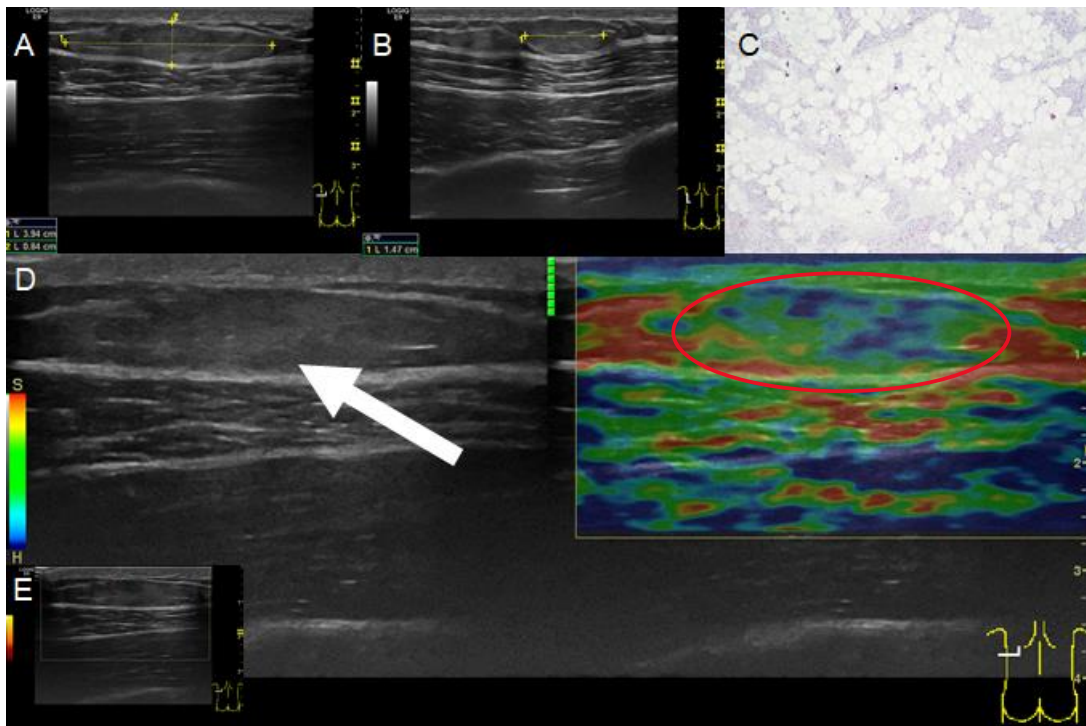


Abb. 12: Lipom vom Rücken links eines 27-jährigen Patienten. Horizontale (a) und vertikale (b) Achse einer ovalen bis länglichen, echoreichen bis isoechogenen Struktur (Pfeil) dargestellt mittels B-Modus-Sonografie (A; B; D) und keine Perfusion in der PDS (E). Entsprechendes Echtzeit-Elastogramm mit Elastografie-Score 2 mit überwiegend grünen Anteilen (D rechts). Korrespondierendes Histologiebild (C).

3.3.2 Epidermalzysten

Neben den 25 exziierten Lipomen sowie 13 exziierten Metastasen wurden des Weiteren 23 Zysten entfernt. Davon wiesen insgesamt fünf Epidermalzysten einen Elastografie-Score von 1, fünf Epidermalzysten einen Score von 2 sowie vier einen Score von 3 auf. Daneben zeigten fünf Epidermalzysten einen Score von 4 und wiederum 4 einen Score von 5.

Eine Übersicht über den entsprechenden Elastografie-Score der entfernten und anschließend histopathologisch bestätigten Epidermalzysten ist in Abbildung 13 mit klinischen Beispielbildern aufgeführt.

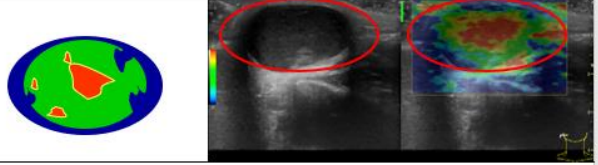




Score	Anteil blauer Areale	Morphologie	Diagrammartige Darstellung mit klinischem Beispiel
1	0 – 20%	Zentrum ist rot (weich) umgeben von einem grünen Areal mit dünnem blauen Randsaum.	
2	20 – 40 %	Die Läsion ist überwiegend grün mit geringem randständigen Blauanteil.	
3	40 – 60 %	Das Zentrum ist grün mit dickem blauen Rand.	
4	60 – 80 %	Die Läsion ist überwiegend blau mit geringem Grünanteil.	
5	80 – 100 %	Nahezu das gesamte Areal ist blau (hart).	

Abb. 13: Elastografie-Übersicht der Epidermalzysten mit morphologischem Korrelat und klinischem Beispiel anhand hochauflösendem B-Mode-Ultraschallbild und korrespondierendem Echtzeit-Elastogramm

In Abbildung 14 ist eine Gegenüberstellung eines entsprechenden B-Mode Ultraschallbild und Elastografiebild einer Epidermalzyste dargestellt.

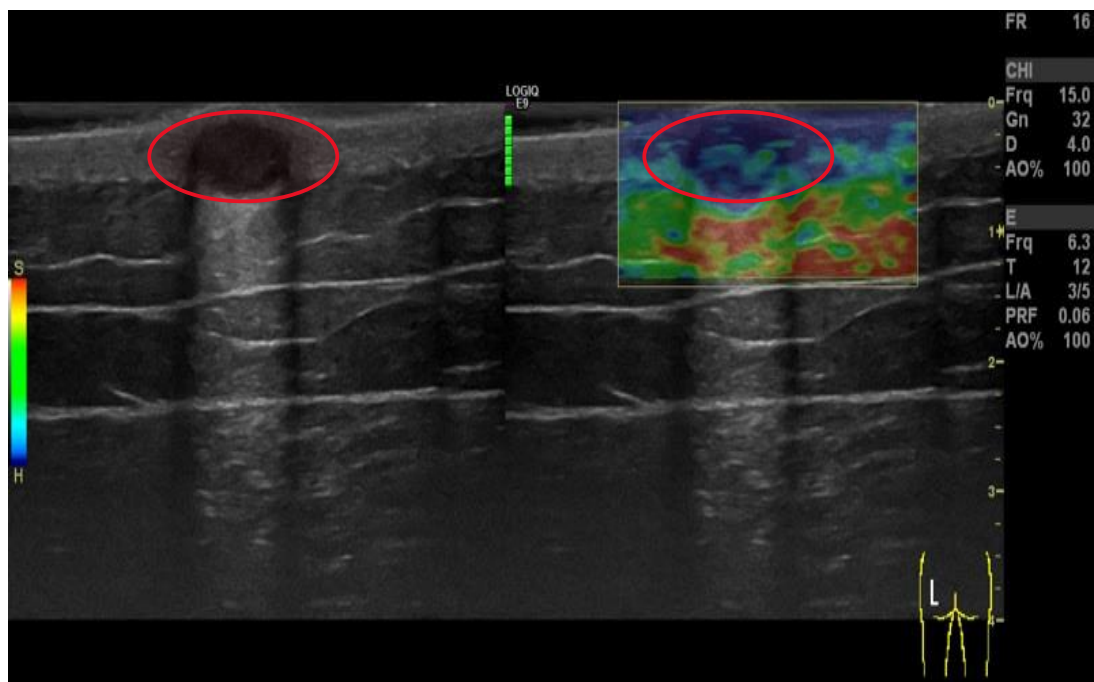


Abb. 14: Epidermalzyste eines 63-jährigen Patienten von gluteal links. Der linke Bildteil zeigt eine echoarme, scharf begrenzte in der Dermis lokalisierte Struktur mit Zystenrandschatten und dorsaler Schallverstärkung. Der rechte Bildteil zeigt das entsprechende Elastogramm mit grünen und blauen Anteilen.

Der Blauanteil überwiegt bei dieser Zyste, sodass diese einem Elastografie-Score von 3 zugeordnet wurde.

Eine Gegenüberstellung der im Rahmen dieser Dissertation verwendeten diagnostischen Hilfsmittel ist in Abbildung 15 anhand der Darstellung einer Epidermalzyste aufgeführt.

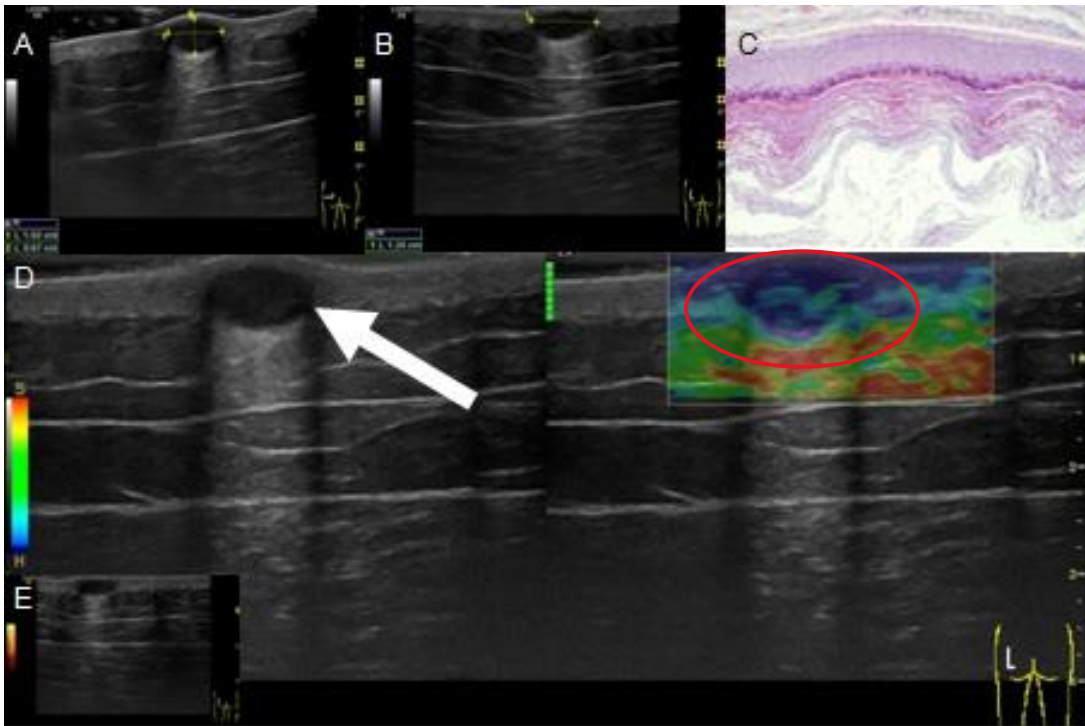


Abb. 15: Epidermalzyste gluteal links eines 63-jährigen Patienten. Horizontale (a) und vertikale (b) Achse einer ovalen, echoarmen Struktur (Pfeil) mit dorsaler Schallverstärkung und Zystenrandschatten, dargestellt mittels B-Modus-Sonografie (A; B; D) und fehlender Perfusion in der PDS (E). Entsprechendes Echtzeit-Elastogramm mit Elastografie-Score 3 mit intermediärem Grün-Blau Anteilen (D rechts). Korrespondierendes Histologiebild (C).

3.3.3 Metastasen

Bezüglich der Untersuchung mittels Echtzeit-Elastografie ist zu sagen, dass 10 (77 %) von 13 der malignen Läsionen einen Score von 4 oder 5 zeigten, die anderen zwei (15,4 %) zeigten einen Score von 3 im Elastogramm. Wohingegen eine (sub-)kutane Metastase (7,7 %) einen Score von 2 aufwies. Die Echtzeit-Elastografie konnte 12 von 13 bösartigen subkutanen Läsionen korrekt identifizieren, unter der Annahme, dass ein Score von 3, 4 oder 5 als malignitätssuspekt gilt.

Die Übersicht der Elastogramme von malignen Läsionen hinsichtlich der Einteilung in die verschiedenen Elastografie-Scores (3 bis 5) sind in Abbildung 16 aufgeführt.

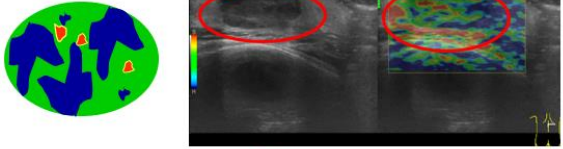

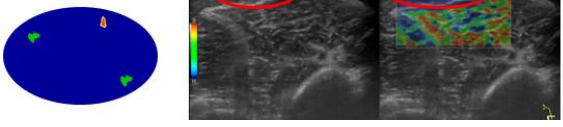
Score	Anteil blauer Areale	Morphologie	Diagrammartige Darstellung mit klinischem Beispiel
3	40 – 60%	Das Zentrum ist grün mit asymmetrischen Blauanteilen im Randbereich.	
4	60 – 80%	Die Läsion ist überwiegend blau mit geringem Grünanteil.	
5	80 – 100%	Nahezu das gesamte Areal ist blau.	

Abb. 16: Elastografie-Übersicht der Metastasen mit morphologischem Korrelat und klinischem Beispiel anhand eines hochauflösenden B-Mode-Ultraschallbildes und eines korrespondierenden Elastogramms

Ein beispielhaftes Elastografiebild einer malignen Läsion anhand einer subkutanen Metastase eines kutanen malignen Melanoms ist in Gegenüberstellung des B-Modus Bildes der hochauflösenden Sonografie in Abbildung 17 gezeigt.

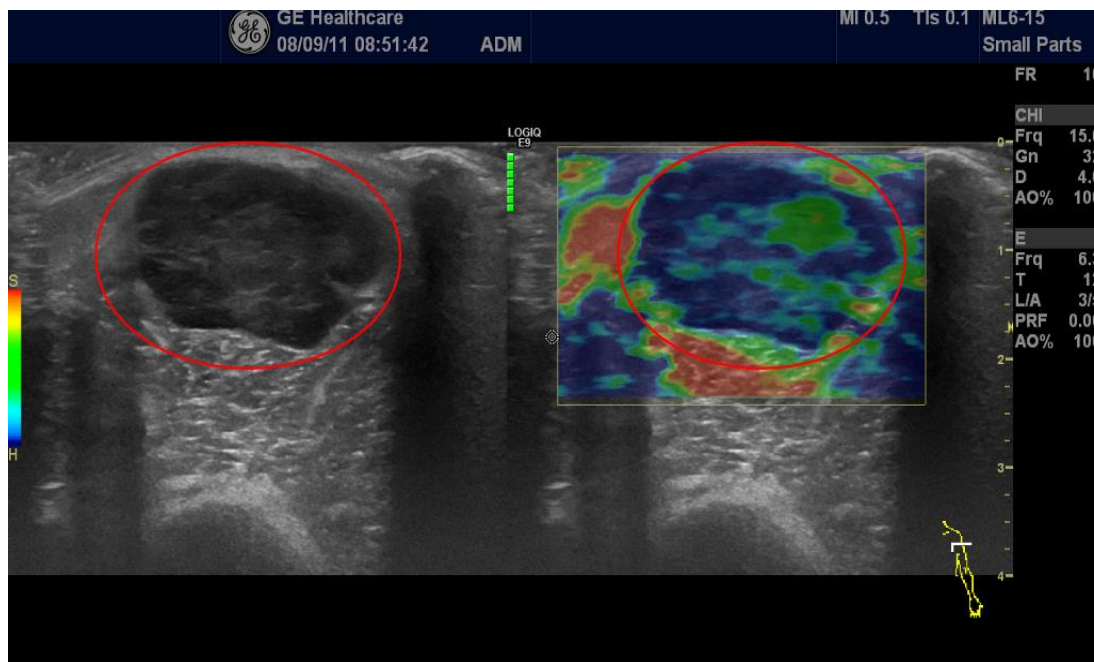


Abb. 17: Subkutane Metastase eines malignen Melanoms vom rechten Oberarm einer 69-jährigen Patientin. Links zu sehen das korrespondierende B-Mode-Bild aufgenommen mittels HRUS. Im Vergleich dazu rechts das entsprechende Echtzeit-Elastogramm der Läsion.

Eine Gegenüberstellung der im Rahmen dieser Dissertation verwendeten diagnostischen Hilfsmittel bezüglich der weiteren Bestimmung der Zielstruktur ist in Abbildung 18 anhand einer kutanen Metastase eines malignen Melanoms aufgeführt.

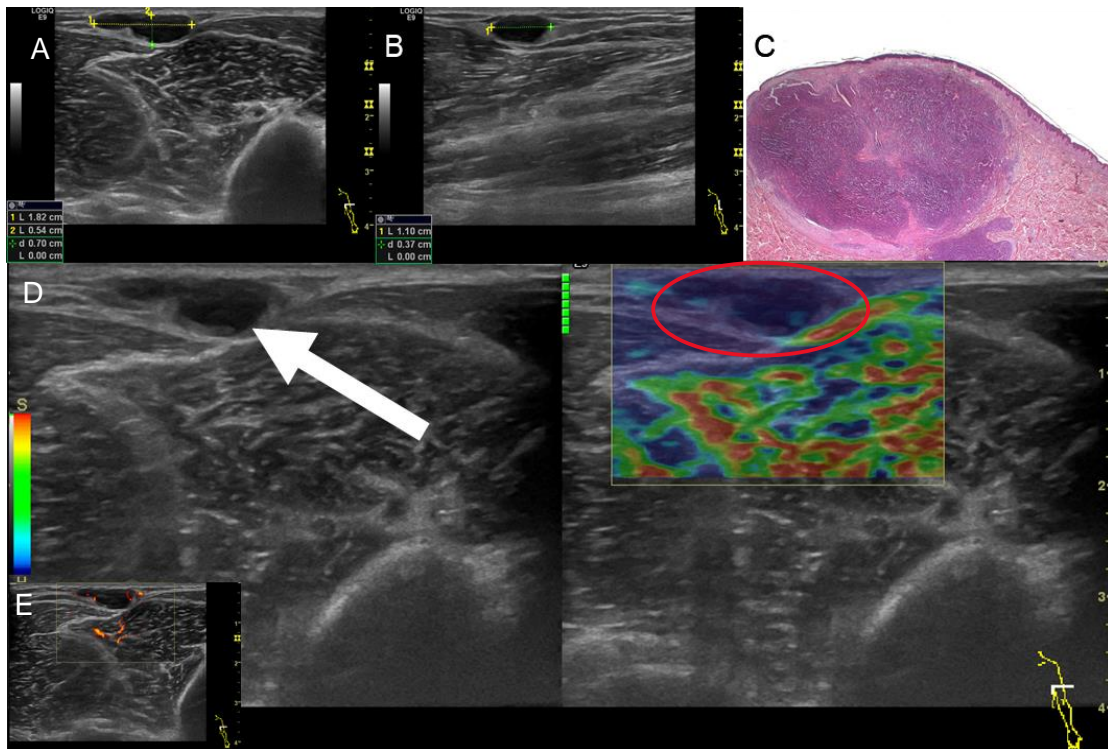


Abb. 18: Subkutane Metastase eines malignen Melanoms vom Oberarm rechts eines 76 Jahre alten Patienten. Horizontale (a) und vertikale (b) Achse einer ovalen bis länglichen, echoarmen, scharf begrenzten Struktur (Pfeil), dargestellt mittels B-Modus Sonografie (A; B; D) und randständiger Perfusion in der PDS (E). Entsprechendes Echtzeit-Elastogramm mit Elastografie-Score 5 mit homogen, dichtem Blauanteil (D rechts). Korrespondierendes Histologiebild (Ausschnitt) (C).

Eine Gegenüberstellung der festgestellten Elastografie-Scores bezüglich der diagnostizierten benignen und malignen Raumforderungen ist in Tabelle 4 aufgeführt. Die ausfindig gemachten Elastografie-Scores waren zwischen den gutartigen und bösartigen Läsionen signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$). Die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV bezüglich der Untersuchung der Läsionen mit Hilfe der Echtzeit-Elastografie lagen bei 92,3 % (95 % CI = 63,9 - 99,8), 68,8 % (95 % CI = 53,7 - 81,5), 44,4 % (95 % CI = 25,8-64,7) und 97,1 % (95 % CI = 84,7 - 99,9).

Tab. 4: Aufstellung der Elastografie-Scores und Prozentangaben in Klammern der entsprechenden Läsionen

Elastografie-Score	Histopathologische Untersuchung			p-Wert
	Lipom n=25 (%)	Epidermalzysten n=23 (%)	kutane/subkutane Metastase n=13 (%)	
1 (n (%))	16 (64.0 %)	5 (21.7 %)	-	<0,001
2 (n (%))	7 (28.0 %)	5 (21.7 %)	1 (7.7 %)	
3 (n (%))	2 (8.0 %)	4 (17.5 %)	2 (15.4 %)	
4 (n (%))	-	5 (21.7 %)	4 (30.8 %)	
5 (n (%))	-	4 (17.5 %)	6 (46.2 %)	

In Abbildung 19 zu sehen ist die prozentuale Häufigkeitsverteilung der Elastografie-Scores in den Subgruppen.

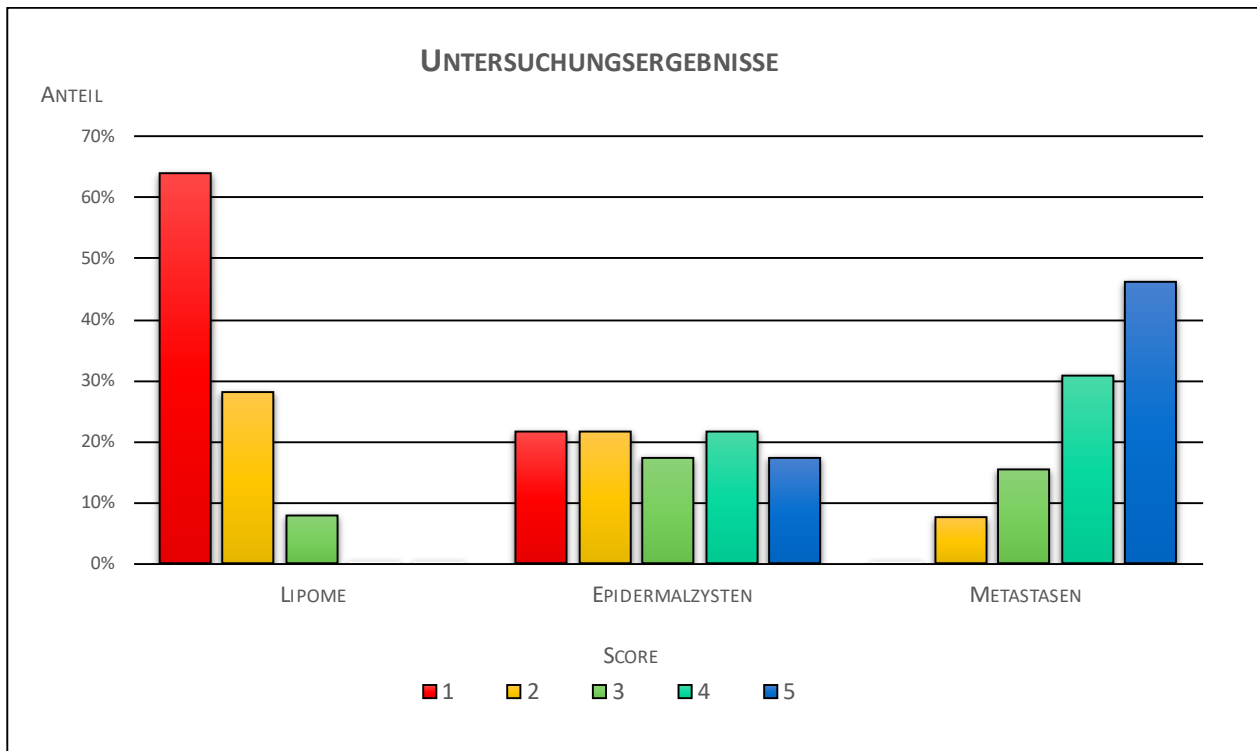


Abb. 19: Verteilung der Elastografie-Scores in den Subgruppen

3.4 Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Verfahren

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse, welche mittels Strain-Elastografie und hochauflösendem Ultraschall mit Power-Doppler-Modus erfasst werden konnten, sind in Tabelle 5 und 6 aufgeführt. Es wurden 61 Läsionen von 49 Patienten in Zusammenschau der Befunde untersucht. Als Referenz sind die entsprechenden histopathologischen Befunde parallel dazu aufgeführt.

Tab. 5: Vergleich der histopathologischen Ergebnisse mit den Ergebnissen der B-Modus-Sonografie mit Power-Doppler-Modus

a) B-Modus-Sonografie mit Power-Doppler-Modus

Histopathologie	bösartig [Filia]	gutartig [Lipom, Epidermalzyste]
Filia (n=13)	11	2
keine Filia (n=48)	3	45
Total (n=61)	14	47
Sensitivität: 84,6 % (95 % CI = 54,6 - 98,1) Spezifität: 93,8 % (95 % CI = 82,8 - 98,7) PPV: 78,6 % (95 % CI = 49,2 - 95,3) NPV: 95,7 % (95 % CI = 85,5 - 99,5)		

Tab. 6: Vergleich der histopathologischen Ergebnisse mit den Ergebnissen der Strain-Elastografie

b) Strain-Elastografie

Histopathologie	bösartig [Filia]	gutartig [Lipom, Epidermalzyste]
Filia (n=13)	12	1
keine Filia (n=48)	15	33
Total (n=61)	27	34
Sensitivität: 92,3 % (95 % CI = 63,9 - 99,8) Spezifität: 68,8 % (95 % CI = 53,7 - 81,3) PPV: 44,4 % (95 % CI = 25,8 - 64,7) NPV: 97,1 % (95 % CI = 84,7 - 99,9)		

Die Zuteilung der Elastografiebilder zu den verschiedenen Scores erfolgte durch zwei Untersucher, welche bezüglich der Ergebnisse des anderen Untersuchers verblindet waren. Die entsprechenden Resultate der einzelnen Ermittler deckten sich schließlich vollkommen untereinander. Das zur Erfassung der Elastografiebilder verwendete Ultraschallgerät beinhaltete einen Druckindikator, durch dessen Hilfe die interpersonelle Variabilität reduziert wurde.

4. Diskussion

4.1 Hochauflösende Sonografie in der Dermatologie

In den letzten Jahrzehnten kam die hochauflösende Sonografie (HRUS) als nicht-invasives, einfach durchzuführendes und kostengünstiges Hilfsmittel vermehrt in der dermatologischen Diagnostik zum Einsatz (Rossi et al., 2003; Hocevar et al., 2004). Gehäuft wird sie zur präoperativen Evaluation bei kutanen und subkutanen Tumoren angewendet und zur Untersuchung der Tumorausdehnung, Infiltration von Nachbarstrukturen aber auch zur Identifikation des Vaskularisationsprofils eingesetzt. Sie hat einen wichtigen Stellenwert in der dermatologischen Onkologie zur Untersuchung von hautnahen, peripheren Lymphknoten bei nahezu allen potenziell metastasierenden malignen Hauttumoren. Die Ultraschalluntersuchung ist bei Patienten mit malignem Melanom in der AWMF S3-Leitlinie bezüglich der Primärversorgung in Form der Lymphknoten-Sonografie (ab Stadium IB) aufgeführt. Diese sollte sowohl in der initialen Ausbreitungsdiagnostik als auch im Rahmen der Nachsorge erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Die Sonografie ist der Palpation deutlich überlegen, wie bereits zu Beginn der 1990er Jahre in einigen Studien wie z. B. bei Binder et al., Blum et al. oder Bafounta et al. gezeigt werden konnte (Binder et al., 1997; Blum, 1999; Bafounta et al., 2004).

Neben den oben genannten Einsatzgebieten ermöglicht die Sonografie gutartige kutane und subkutane Läsionen bildlich darzustellen und weiter zu differenzieren. Zwischenzeitlich wurde eine Vielzahl diagnostischer Ultraschallkriterien zur Unterscheidung von gutartigen und bösartigen kutanen und subkutanen Strukturen definiert. Kenngrößen von spezifischen Charakteristika wie u. a. Form, Begrenzung, Echogenitätsmuster, dorsale Schallverstärkung, marginale Schattierung und Vaskularisations- beziehungsweise Perfusionsprofil werden zur weiteren Beurteilung und Einordnung hinzugezogen (Ulrich et al., 2014).

Innerhalb dieser Doktorarbeit werden die Ergebnisse zur Unterscheidung von gutartigen und bösartigen, kutanen und subkutanen Strukturen, anhand von hochauflösender Sonografie im B-Modus mit Power-Doppler-Modus mit der Echtzeit-Elastografie, im

Speziellen der Strain-Elastografie, verglichen. Die histopathologischen Befunde werden im Vergleich dazu gesetzt.

Bezüglich der Identifikation einer intraläsionalen Vaskularisation hat sich mit Hilfe der PDS innerhalb unserer Untersuchungen gezeigt, dass die Mehrzahl der malignen Befunde durchblutet war sowie ein randständiges Perfusionsmuster aufwies.

López et al. untersuchten ebenfalls das sonomorphologische Auftreten und die vaskulären Merkmale mittels Power-Doppler von lokoregionären Metastasen von kutanen Melanomen. Es wurden 71 Läsionen bei 32 Patienten untersucht. Davon waren 79 % Weichteilmetastasen und 21 % Lymphknotenmetastasen. Mit Hilfe des HRUS detektierten sich Weichteilmetastasen, wie in den Untersuchungen dieser Arbeit festgestellt, ebenso als ovale oder runde Strukturen mit einer scharfen Begrenzung und einem echoarmen Echogenitätsmuster. Eine Perfusion konnte bei allen Metastasen nachgewiesen werden. Es zeigte sich bei allen eine ovale bis runde Form und eine scharfe Begrenzung. Die Lymphknotenmetastasen zeigten zu 100 % eine geringe Echogenität und zu 67 % eine heterogene Textur. Bei 93 % zeigte sich eine Abwesenheit eines echogenen Hilus. Eine gemixte oder periphere Perfusion zeigte sich in 87 % der Fälle (López et al., 2008).

In einer Arbeit von Nazarian et al. wurde das sonografische Erscheinungsbild und Vaskularisationsprofil von superfiziellen Melanommetastasen untersucht. Hierbei präsentierten sich 90 % der Metastasen als scharf begrenzte und in knapp 60 % der Fälle als echoarme Strukturen. Eine Perfusion konnte in über 70 % der Fälle nachgewiesen werden (Nazarian et al., 1998).

Botar Jid et al. bewerteten den präoperativen Nutzen der Doppler-Sonografie bei Patienten mit kutanem Melanom und setzten diesen in Korrelation zu der prächirurgischen Evaluation mit Hilfe der Strain-Elastografie. Der Nachweis einer gesteigerten Vaskularisation des Primarius geht mit einem erhöhten Risiko einer Metastasierung einher (Zbytek, et al., 2008; Leiter et al., 2012; Mandava et al., 2013; Scotto di Santolo et al., 2015). Diesbezüglich wurde in dieser Arbeit der Nachweis einer erhöhten Durchblutung des Melanoms untersucht, wobei mehr als 90 % der Läsionen durchblutet waren und hiervon ein Großteil eine gesteigerte Durchblutung aufwies. Dies deckte sich ebenso mit den Untersuchungen dieser Arbeit, bei denen knapp 85 % Metastasen durchblutet waren. Bei Botar Jid et al. wurde zudem festgestellt, dass die Melanome mit höherem

Breslow-Index durchschnittlich stärker durchblutet waren als jene mit einem kleineren Durchmesser. Bei der elastografischen Untersuchung waren mehr als die Hälfte der Melanome von harter Konsistenz und ein weiterer großer Anteil von mittelharter Beschaffenheit. Es erfolgte eine qualitative Einteilung der Elastizität in weich, mittelhart und hart, wobei diese in Korrelation zum Ausmaß der Durchblutung gesetzt wurde. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem elastografischen Erscheinungsbild und dem Ausmaß der Vaskularisation konnte festgestellt werden. Ebenso wurde darauf hingewiesen, dass eine erhöhte Festigkeit von Melanomen durch eine gesteigerte Zellularität entsteht und dies dementsprechend mit einem erhöhtem Aggressionspotential einhergeht (Botar Jid et al., 2015).

In einer Arbeit von Turgut et al. konnte anhand der Untersuchung von cervikalen malignen Lymphknoten gezeigt werden, dass das Vorhandensein einer peripheren oder atypischen Perfusion stark auf das Vorhandensein einer Malignität hindeutet (Turgut et al., 2017). Ähnliche Untersuchungsergebnisse fanden sich bei Ahuja et al. und Tschammler et al., welche ebenfalls hinsichtlich der Evaluation von malignen Lymphknoten vorwiegend eine periphere Vaskularisation vorfanden (Tschammler et al., 1999; Ahuja et al., 2003).

Hinsichtlich der Untersuchung von Weichteiltumoren erarbeiteten Lakkaraju et al. diagnostische Kategorien zur Beurteilung von entsprechenden Ultraschallbefunden und entwarfen diesbezüglich Kriterien, welche eher benignen Befunden zugeteilt werden können und welche für das Vorliegen eines malignen Tumors sprechen würden. Es wurden 358 Läsionen bei 284 Patienten mittels hochauflösenden Ultraschalls und Power-Doppler untersucht. Hierbei wurde in Bezug auf die nähere Untersuchung mittels PDS festgestellt, dass vor allem irreguläre Dopplersignale Anhaltspunkte für Malignität darstellen (Lakkaraju et al., 2009).

Griffith et al. befassten sich mit der Frage, ob mit Hilfe der Doppler-sonografischen Untersuchung maligne muskuloskelettale Weichteiltumore auffindig gemacht werden können. Die Arbeitsgruppe kam zum Ergebnis, dass benigne Tumore signifikant mehr organisierte Gefäßmuster aufwiesen (Griffith et al., 2004).

In Bezug auf Mammakarzinome konnte ebenfalls mit Hilfe des Power-Dopplers festgestellt werden, dass sich die meisten Gefäße am Rand des Tumors befinden. Diese bevorzugt peripher auftretende Vaskularisation, resultiert aus der Tatsache, dass die meisten Karzinome von derber Beschaffenheit sind und die Gefäße aufgrund des hohen

intraläsionalen Drucks im Zentrum des Tumors folglich kollabieren (Madjar, 2012). Dieser Sachverhalt deckte sich ebenfalls mit den Ergebnissen dieser Arbeit, bei denen knapp 80 % der Metastasen eine harte bis sehr harte Konsistenz aufwiesen und ebenfalls 80 % eine randständige Perfusion in der PDS verzeichneten.

In einer 2020 veröffentlichten Arbeit von Enshaei et al. wurde die diagnostische Performance der PDS bezüglich der Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Brustläsionen untersucht. Hierbei konnte ein statistisch signifikant höherer Malignitätsindex bei malignen Befunden als bei gutartigen Läsionen festgestellt werden. Die Sensitivität und Spezifität hatten Werte von 94,7 % und 94,0 % (Enshaei et al., 2020). Jales et al. verglichen die diagnostische Genauigkeit der PDS mit jener der Shear-Wave-Elastografie (SWE) bei Patientinnen mit Verdacht auf das Vorliegen eines rezidierten Mammakarzinoms. Die PDS zeigte sich in dieser Arbeit als ungeeignet zwischen benignen (Fibrose) und malignen Bruststrukturen zu unterscheiden. Insgesamt wurden 32 Läsionen untersucht. Bei der PDS ergab sich eine Sensitivität von 34,8 % und eine Spezifität von 45,4 %. Die SWE zeigte sich als geeignete Methode die entsprechenden Strukturen zu unterscheiden. Hierbei ergab sich bei der Verwendung des 5-Punkte SWE-Scores (≥ 3) eine Sensitivität von 87,0 % und Spezifität von 44,4 % (Jales et al., 2018).

Gehäuft findet sich die Annahme, dass malignes Brustdrüsengewebe stärker durchblutet ist, sodass die PDS im Rahmen der Dignitätseinschätzungen bei Mammatumoren ein wichtiges Zusatzkriterium darstellt (Wüstemann et al, 2002). Im Gegensatz dazu finden sich bei benignen Tumoren keine oder wenig Gefäße, sodass insgesamt keine oder eine niedrige Gesamtdurchblutung vorliegt (Madjar, 2005). Dies deckt sich ebenfalls mit den Untersuchungen dieser Arbeit, bei der die Mehrheit der gutartigen Strukturen nicht durchblutet war.

In initialen Arbeiten von Madjar et al. und Srivastava et al. konnten zwar statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des Dopplersignals zwischen gutartigen und bösartigen Mammaläsionen aufgefunden gemacht werden, dennoch ist mit Hilfe der PDS aufgrund des großen Überlappungsbereiches keine ausreichend sichere Dignitätsbeurteilung möglich (Srivastava et al., 1988; Madjar et al., 1990; Kreienberg et al., 2006).

Die Annahme, dass malignes Brustgewebe generell mehr durchblutet ist, ist jedoch zur Dignitätseinschätzung bei unklaren Herdbefunden der Brust allein nicht sicher genug, sodass die PDS in die Routineuntersuchung bislang keinen Einzug gefunden hat.

Esen et al. untersuchten die präoperative Performance der hochauflösenden Sonografie und des Power-Dopplers bezüglich der Evaluation von axillären Metastasen bei Patienten mit Mamma-Karzinom, bei denen keine Lymphknoten getastet werden konnten. Sonomorphologische Merkmale, wie eine randständige Vaskularisation, eine Abwesenheit von einem echogenem Hilus sowie eine asymmetrische Verdichtung des Kortex, zeigten sich statistisch signifikant für das Vorhandensein eines malignen Befundes. Es wurden 83 Frauen untersucht, wobei die sonografische Untersuchung eine Sensitivität von 86 %, eine Spezifität von 94 % und eine Genauigkeit von 90 % zeigte (Esen et al., 2005).

4.2 Strain-Elastografie

Die Elastografie ist ein neueres additives Verfahren zur Ergänzung der konventionellen Ultraschalluntersuchung, mit deren Hilfe eine weitere Differenzierung von Gewebestrukturen durch die Bestimmung ihrer Festigkeit und Härte erreicht werden kann (Săftoiu et al., 2007). Auf der Grundlage dieses Verfahrens können Unterschiede in der Gewebehärte verschiedener kutaner und subkutaner Strukturen ausfindig gemacht und visualisiert werden. Dazu zählen neben der Haut ebenso weitere oberflächlich liegende Organe wie Lymphknoten, Mammae, Schilddrüse, Leber, Milz und Hoden. Hierfür werden konventionelle Linear und Curved Schallköpfe angewendet. Zudem besteht via endosonografischer Elastografie die Möglichkeit viszerale Strukturen wie das Pankreas oder mediastinale Lymphknoten darzustellen. Außerdem können gastrointestinale, urologische sowie gynäkologische Zielstrukturen erörtert werden (Dietrich, 2008; Cosgrove et al., 2013). Hierzu werden spezielle endoskopische Rektal- oder Vaginalsonden verwendet.

In verschiedenen klinischen Studien konnte der Benefit der Elastografie als potentielles additives Tool in der klinischen Praxis hinsichtlich der Tumorsuche z. B. im Rahmen der Detektion von Prostatakarzinomen, bösartigen Schilddrüsenknoten oder Mammakarzinomen bestätigt werden (Itoh et al., 2006; Giurgiu et al., 2011; Moon et al., 2012). Des Weiteren konnte der potentielle Vorteil der Sonoelastografie als zusätzliches

diagnostisches Hilfsmittel im Rahmen des Aufsuchens von Lymphknotenmetastasen bei koexistentem CM gezeigt werden. Dieser Zusatznutzen wird ermöglicht durch den Fakt, dass Tumorzellen eine höhere Festigkeit gegenüber benachbartem gesundem Gewebe besitzen (Hinz et al., 2013). Die Übersetzung dieser farbunterlegten Informationen in eine klinisch relevante Information bezüglich der Elastizität (Kompressibilität) von Gewebe, könnte ein neuer Durchbruch in der klinischen Praxis sein.

Die Echtzeit-Elastografie könnte als vielversprechendes Werkzeug in der präoperativen Untersuchung von gutartigen und bösartigen Weichgewebeläsionen genutzt werden, um die diagnostischen Möglichkeiten der Ultraschalluntersuchung ergänzen und verbessern zu können.

Bei den Untersuchungen dieser Arbeit wurde die Strain-Elastografie angewendet, bei welcher mit Hilfe des Ultraschallkopfes durch wiederholtes Druckausüben und anschließendem Entlasten, eine Deformierung der zu untersuchenden Läsion ausgelöst werden konnte. Die Strain-Elastografie wurde bereits an vielen Organen näher untersucht und war Gegenstand zahlreicher Arbeiten. Gehäuft wurde sie bereits an der Brust (Carlsen et al., 2013; Chang et al., 2013; Barr et al., 2015; Barr et al., 2017; Barr, 2018), der Schilddrüse (Cantisani et al., 2016; Cosgrove et al., 2017) und der Leber untersucht (Ferraioli et al., 2018). Die oberflächliche Lage von näher zu untersuchenden Läsionen in der Kutis oder Subkutis ist für diese Untersuchungsmethode sehr gut geeignet. Der Grad der Verformung des Gewebes durch den Ultraschallkopf variiert abhängig vom Härtegrad der Läsion. Die Elastogramme wurden mit Hilfe eines 5-Punkte-Scores qualitativ interpretiert. Die Gewebekonsistenzen wurden mit verschiedenen Farben bildlich dargestellt werden. In dieser Arbeit wurde eine Farbskalierung von Rot (weich) über Grün (intermediär) bis hin zu Blau (hart) verwendet. Härtere Läsionen erscheinen auf dem Bildschirm vermehrt blau, wohingegen sich stärker verformende Strukturen weniger Blauanteile aufweisen und sich überwiegend grün darstellen. Daneben gibt es Arbeiten, in denen andere Farbeinteilungen vorgenommen wurden z. B. jene zur Beurteilung von Schilddrüsenläsionen mit Grauabstufungen wie bei Merino et al. oder solche wie weiter oben beschrieben mit grün/grau/rot Einteilungen wie bei Garino et al. (Merino et al., 2011; Garino et al., 2015). Bei den grau-skalierten Bewertungsmethoden sollte darauf geachtet werden, dass das Untersuchungsbild nicht über das grau-hinterlegte B-Bild gelegt wird,

sondern hinsichtlich einer besseren Veranschaulichung eine parallele Anordnung des Elastogramms daneben erfolgen sollte.

Die Interpretation der Elastogramme erfolgte anhand eines 5-Punkte-Scores. Daneben gibt es Arbeiten, in denen eine Abwandlung der Score-Einteilung stattgefunden hat. Asteria et al. haben zur Beurteilung von nodulären Schilddrüsenläsionen den Tsukuba-Score zur 4-Punkte-Klassifizierung umgewandelt (Asteria et al., 2008). Insgesamt ist eine Spannweite von 3- bis 6-Punkte-Scores vorhanden (Hong et al., 2009; Rago, 2010). Der 5-Punkte-Score wurde hier verwendet, da sowohl gutartige als auch bösartige Läsionen unterschiedliche Blau- und Grünanteile besitzen können und dadurch eine ausgewogenere Verteilung der Härtegrade sichergestellt wird. Dies ermöglicht eine praxisnahe Differenzierung. Eine Beurteilung der Peripherie erfolgte bei den Untersuchungen innerhalb dieser Arbeit nicht.

Die zu untersuchenden Läsionen wurden innerhalb dieser Arbeit anhand des Elastografie-Scores in zwei Gruppen aufgeteilt. Läsionen mit einem Score von 1 und 2 wurden als potenziell gutartig und Läsionen mit einem Score von 3 bis 5 als potenziell bösartig eingestuft. Dies spiegelte sich ebenso in der Konsistenz der Strukturen wider, sodass härtere Läsionen, wie bereits weiter oben beschrieben, mit einem höheren Malignitätspotential einhergingen. Von 13 Metastasen zeigten 12 (92,4 %) einen Elastografie-Score von 3,4 oder 5, wohingegen 68,8 % der gutartigen Läsionen einem Score von 1 oder 2 zugeordnet werden konnten.

Eine zuvor festgelegte Zuordnung eines Scores von 3 in eine Gruppe, in welcher entweder gutartige oder bösartige Läsionen vorkommen, ist in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Dies resultiert daraus, dass entsprechende Strukturen ähnliche Anteile elastischer als auch nicht elastischer Gewebeabschnitte aufweisen. Da diese Läsionen sowohl harte als auch weiche Anteile besitzen, ist eine entsprechende Zuordnung zu einer entweder benignen oder malignen Entität schwierig kongruent zu formulieren. Bezüglich der Diagnostik gibt es für einen Patienten eine eher weitreichendere und fatalere Konsequenz, wenn der entsprechende Befund einem falsch negativem (ergo maligne) als einem falsch positiven (ergo benigne) Ergebnis zugeordnet werden würde. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit die Zuordnung einer potentiell bösartigen Läsion zu Score 3 gewählt. Dies hat für den Patienten weniger Konsequenzen, als wenn ein entsprechend positiver Befund (Metastase) falsch negativ eingeordnet wird. Der durch die

Sonoelastografie gewonnene Zugewinn lag insbesondere in der Steigerung der Sensitivität auf 92,3 % gegenüber 84,6 % bei der B-Modus-Sonografie mit PDS. Dies bedeutet, dass mit Hilfe der Elastografie über 90 % der bösartigen Befunde richtig positiv identifiziert werden konnten. Die Spezifität lag mit 68,8 % unter jener der konventionellen Sonografie mit PDS (93,8 %). Demzufolge hat der B-Bild-Ultraschall einen höheren positiven prädiktiven Wert (PPV; im Mittel: 78,6 %) als die Sonoelastografie mit 44,4 %. Der negative prädiktive Wert war im Mittel bei der Strain-Elastografie mit 97,1 % jedoch höher als bei der B-Modus-Sonografie mit 95,7 %. Demzufolge lässt sich mit Hilfe der Strain-Elastografie vorhersagen, dass ein weicher Knoten mit großer Wahrscheinlichkeit keine Metastase ist. Andersrum besagt ein recht niedriger positiver prädiktiver Wert, dass in diesem Fall ein harter Knoten zu 44 % ein Malignom ist.

Idrees et al. untersuchten in ihrer Arbeit bei 110 Patienten mit Schilddrüsenknoten die diagnostische Genauigkeit der SE mit Hilfe eines fünfgliedrigen Elastografie-Scores und der Strain-Ratio hinsichtlich der Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Strukturen. Als Referenz wurden die Ergebnisse der Zytologie als Goldstandard genommen. Es ergaben sich insgesamt eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 90,0 % (Idrees et al., 2020).

Durch die Bestimmung der Strain-Ratio wird die durchschnittliche Elastizitätsverteilung innerhalb einer Läsion mit einem Referenzgewebe verglichen und als metrischer Wert angegeben. Je höher der Wert, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines malignen Befundes.

In einer deutschen Multicenterstudie aus dem Jahre 2010 konnte gezeigt werden, dass BI-RADS 3/4 Läsionen durch die elastografische Untersuchung mit einer höheren Spezifität untersucht werden konnten als durch konventionelle Sonografie (Wojcinski et al., 2010).

Sinha et al. untersuchten in einer prospektiven Studie den Nutzen der Strain-Elastografie hinsichtlich der Charakterisierung von Läsionen der Mamma. Es wurden 113 Brustläsionen bei 110 Patientinnen mittels SE und konventioneller Ultraschallmethode untersucht. Als Bewertungsmethode bezüglich der SE wurden die Tsukuba-Farbskala und die Strain-Ratio verwendet. Die Unterschiede zwischen den beiden Ultraschallverfahren waren signifikant. Die SE zeigte bezüglich der Verwendung des TES eine Sensitivität von 92,3 % und eine Spezifität von 94,6 %. Die Bewertung mittels HRUS

alleine zeigte eine Sensitivität und Spezifität von 90 % und 63,8 % (Sinha et al., 2020). Dies deckte sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit, bei denen die SE eine größere Sensitivität zeigte als die HRUS. Die SE zeigte hier jedoch eine geringere Spezifität. Der Unterschied in Bezug auf die Spezifität lässt sich u. a. dadurch erklären, dass eine andere Zuteilung einer Läsion anhand der SE zu einer eher malignen Struktur ab einem Cut-off-Wert von 4 bis 5 erfolgte. Die Kombination der Methoden erbrachte in der Studie von Sinha et al. insgesamt eine Verbesserung der Ergebnisse (Sinha et al., 2020).

You et al. untersuchten in einer Studie 373 Patientinnen mit Mamma-Läsionen mittels Strain-Elastografie. Bei der Validierung des diagnostischen Nutzens der Real-Time-Elastografie bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Mamma-Karzinom wurde als Bewertungsgrundlage die Strain-Ratio und der Tsukuba-Elastografie-Score (TES) verwendet. Beide Bewertungsmethoden zeigten signifikante Unterschiede zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen. Die SR ergab eine Sensitivität und Spezifität von 96,0 % und 98,5 % und die Analyse mittels des TES ergab Werte von 93,8 % und 80,6 %. Für den TES wurde ein Cut-off-Wert von 2,5 gewählt. Des Weiteren wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der SR und TES und klinisch prognostischer Faktoren, welche für das Outcome von Brustkrebs bedeutsam sind, gefunden (You et al., 2019).

Wang et al. erarbeiteten eine systematische Übersicht, in welcher die Ergebnisse von zehn Studien bezüglich der Untersuchung von insgesamt 1038 axillären Lymphknoten bei Brustkrebspatientinnen mit Hilfe der Sono-Elastografie untersucht wurden. Die Ergebnisse aller Studien wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Fünf der zehn Studien untersuchten die LK mittels der SE, die anderen fünf mit Hilfe der SWE. Es wurden für beide Methoden relativ hohe Werte in Bezug auf die Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung von gutartigen und bösartigen LK festgestellt (Wang et al., 2020).

Aydoğan et al. verglichen in einer prospektiven Studie verschiedene Ultraschallmethoden zur Untersuchung von 103 zervikalen Lymphknoten von 72 Patienten mit vorbestehendem differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Die konventionelle B-Modus-Sonografie wurde mit der Power-Doppler-Sonografie und der Strain-Elastografie verglichen. Bei der HRUS waren die am stärksten sensitiven Ultraschall-Parameter ein Hilumverlust und eine Hypoechogenität, welche eine Sensitivität von 94.4 % und 80.6 % aufwiesen. Bei der SE wurde eine Bewertung mittels eines Score-Systems durchgeführt,

welches aus drei Gruppen bestand (1, weich; 2, intermediär; 3, hart). Ebenso erfolgte eine Bewertung anhand der Bestimmung der Strain-Ratio. In der PDS zeigte sich ein diffuses/chaotisches oder unregelmäßiges Gefäßmuster. Die Sensitivität lag bei 47,2 % und die Spezifität bei 83,6 % bezüglich des Erkennens von LK-Metastasen. Bei einem Elastografie-Score von 3 wurden die Läsionen als bösartig eingestuft. Die Sensitivität und Spezifität waren hierbei 56,7 % und 74,2 %. Während zusammenfassend die Ultraschall-Elastografie eine höhere Sensitivität aufwies, zeigte die PDS eine höhere Spezifität bezüglich der Detektion von LK-Metastasen. Jedoch zeigt sich in dieser Arbeit, dass keine der genannten Techniken so sensitiv und spezifisch ist wie die Parameter im Graubild-Ultraschall. (Aydoğan et al., 2019).

Annaç et al. untersuchten in ihrer Arbeit bei 72 Patienten benigne und maligne superfizielle Weichteiltumore mittels Real-time Strain-Elastografie (RTSE) und verglichen die Ergebnisse mit den Resultaten der histopathologischen Untersuchung. Bei den benignen Läsionen handelte es sich vornehmlich um Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome, bei den malignen vor allem um Lipome und Fibrolipome sowie um vaskuläre Tumore (Hämangiome, arteriovenöse Malformationen). Die Bildinterpretation erfolgte mittels eines Elastografie-Score-Systems bestehend aus vier Gruppen. Unter Gruppe 1 und 2 fielen Läsionen, welche man als vornehmlich gutartig betrachtet hat. In Gruppe 3 und 4 fielen Strukturen, welche man als bösartig einschätzte. Daneben wurden die Läsionen durch Ermittlung der Strain-Ratio untersucht. Für die Differenzierung anhand des Score-Systems konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen auffindig gemacht werden. Es wurde eine Sensitivität und Spezifität von 100 % und 68,5 % erreicht. Die Analyse mittels Strain-Ratio ergab eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 89 % (Annaç et al., 2021). Hinsichtlich der Detektion von Prostatakarzinomen konnte durch Brock et al. 2013 im Rahmen einer prospektiven Studie bei 231 Patienten gezeigt werden, dass die Elastografie-gesteuerte Probenbiopsie der konventionellen Ultraschall-gesteuerten Biopsie des Prostatagewebes überlegen ist (Brock et al., 2013). Bei den durch Realtime-Elastografie untersuchten Patienten konnte eine deutlich höhere Prostatakarzinomrate detektiert werden als bei Patienten bei denen die Biopsie durch konventionelle Sonografie durchgeführt wurde. Ähnliche Untersuchungsergebnisse konnten bei Aigner et al. und Teng et al. gezeigt werden (Aigner et al., 2010; Teng et al., 2012). Der Vorteil der Realtime-Elastografie

konnte allerdings nur für größere solide Prostatakarzinome gezeigt werden. Bei kleineren Läsionen unter 10 mm und auch zur Unterscheidung einer Prostatitis von einem bösartigem Prostatabefund kommt die Elastografie an ihre Grenzen (Junker et al., 2012).

4.3 Zusammenschau der Befunde

Innerhalb dieser Doktorarbeit wurden gegenüberstellend die verschiedenen Aspekte der hochauflösenden B-Modus-Sonografie und der Echtzeit-Elastografie erläutert. Diese Verfahren wurden jeweils präoperativ durchgeführt und mit der durch histopathologische Untersuchung bestätigten, finalen Diagnose nach der chirurgischen Exzision verglichen. Mit Hilfe der Elastografie, einem neueren speziellen Ultraschallverfahren, können Unterschiede in der Gewebehärte auffindig gemacht und farbkodiert auf konventionellem grau-skalierten B-Modus-Scan dargestellt werden. Dieser Vergleich wurde innerhalb dieser Arbeit bezüglich der weiteren Untersuchung von gutartigen Läsionen am Beispiel von Lipomen und Epidermalzysten sowie bösartigen kutanen/subkutanen Metastasen eines kutanen malignen Melanoms durchgeführt. Bei den Lipomen konnten in den Untersuchungen im Ultraschallbild isoechogene und echoreiche Strukturen vorgefunden werden. Andere Schallphänomene hinsichtlich der Echogenität wurden nicht beobachtet. In der Elastografie zeigte sich wiederum ein durchweg eindeutiges, weiches Strukturmuster, sodass sich bei den Lipomen insgesamt eine homogene Ergebnismasse präsentierte. Die untersuchten Zysten zeigten in der konventionellen Sonografie charakteristische Merkmale wie einen Zystenrandschatten und eine dorsale Schallverstärkung sowie insgesamt ein echoarmes bis echoleeres Schallmuster.

In der Elastografie hingegen waren bei den Epidermalzysten alle zuvor definierten Gewebehärtegrade vertreten. Diese zeigten sich abhängig vom strukturellen Aufbau der Zysten, welche je nach Ausgangssituation, z.B. bei Zustand nach einer Zystenruptur, variieren konnten, sodass sowohl weichere als auch härtere bis harte Strukturen vorlagen. Die untersuchten (sub-)kutane Metastasen eines kutanen malignen Melanoms imponierten in der konventionellen Sonografie als überwiegend echoarme Läsionen mit einer, in der Mehrheit der Fälle, gesteigerten randständigen Perfusion. In der Elastografie zeigten sich vermehrt harte Strukturen mit fester Konsistenz.

Die Elastografie, als neueres additives Ultraschallverfahren wurde in der Vergangenheit in vorangehenden Berichten u. a. dazu verwendet, eine weitere Charakterisierung und

Differenzierung von benignen und malignen Lymphknoten anzufertigen. Diese Methode stützt sich auf die Annahme, dass es bezüglich der Elastizität Unterschiede zwischen gesundem und krankem Gewebe gibt (Frey, 2003; Hinz et al., 2013).

4.4 Stolpersteine der Strain-Elastografie

Diese im Speziellen beschriebenen mechanischen Unterschiede, sowohl bei der älteren Palpationstechnik als auch bei der elastografischen Gewebekompression, sind von pathologischer Relevanz, sodass die Messung der Gewebeelastizität zur weiteren Gewebecharakterisierung hinzugezogen werden könnte. Jedoch ist es schwierig zu proklamieren, dass ein gewisser Härtegrad (Kompressibilität) äquivalent mit einer malignen Diagnose ist, denn einige der gutartigen Läsionen können zum Teil sehr hart sein, wie dies auch bei den in dieser Arbeit näher untersuchten Epidermalzysten der Fall war.

Die unterschiedlichen Zusammensetzungsmöglichkeiten hinsichtlich der Zystenbeschaffenheit und des Zysteninhalts führen zu unterschiedlichen Stadien des abhängigen Echoverhalten in der B-Modus-Sonografie und Elastografie. Epidermalzysten zeigen die typischen Charakteristika (ovale bis rundliche Form, dorsale Schallverstärkung und lateraler Randschatten) wie herkömmliche Zysten im Ultraschallbild (Booi et al., 2007; Kuwano et al., 2009). Während unkomplizierte Zysten im B-Mode-Bild der Ultraschalluntersuchung echofrei oder echoarm imponieren, weisen komplizierte Zysten, je nach Inhomogenität des Zysteninhaltes, Binnenechos unterschiedlicher Intensität auf. Im Falle einer rupturierten Zyste können läppchenartige Binnenstrukturen vorliegen. Die zystentypische dorsale Schallanhebung kann hierbei vereinzelt vermindert sein (Ulrich et al., 2014). Es variieren zum einen das Ultraschallbild und andererseits das elastografische Erscheinungsbild der Zysten, stark abhängig vom internen Detritus oder der septalen Durchsetzung (Berg et al., 2003; Doshi et al., 2007).

Bei den in den Untersuchungen festgestellten Zysten waren insgesamt alle Elastografie-Scores von 1 bis 5 vorhanden. Dies wiederum bedeutet, dass einige Zysten weich waren, andere hingegen eine festere bis harte Konsistenz aufwiesen. Anhand des entworfenen Elastografie-Scores konnte gezeigt werden, dass Epidermalzysten im Allgemeinen eher ein Mischbild hinsichtlich ihrer Konsistenz aufwiesen. Es zeigte sich eine homogen ähnliche Verteilung mit nahezu gleicher Anzahl an Zysten mit einem Score zwischen 1

und 5. Dies lässt sich daraus schließen, dass sie morphologisch betrachtet in unterschiedlichen Stadien vorliegen können, abhängig davon, ob zuvor beispielsweise eine Ruptur der Zyste erfolgt ist. Die in der Zyste anschließend erfolgte Umstrukturierung geht folglich gewöhnlich mit der Ausbildung eines dichten, granulomatösen Infiltrates einher, sodass im Endstadium unter Umständen die Ausbildung eines Fremdkörpergranuloms resultieren kann (Metzler, 2003). Diese Verdichtung der Gewebestruktur führt dazu, dass die Konsistenz davon abhängig zunehmend fester wird. Daraus resultierend ergeben sich im Endstadium, beziehungsweise nach erfolgter Umstrukturierung, Zysten mit überwiegend blauen Arealen (80 - 100 %), welche wiederum mit einem Score von 5 einhergehen. In unseren Untersuchungen zeigte sich, wie bereits weiter oben beschrieben, ein Mischbild der Zysten hinsichtlich des Elastografie-Scores. Ebenso resultierte bei den Elastogramme, abhängig von internem Aufbau der Zysten, eine mögliche Zuordnung zu allen Elastografie-Scores (1 bis 5). Daraus resultierten auch Zuweisungen zu den Scores 4 und 5, sodass sich falsch positive Ergebnisse demarkieren könnten. Demnach stoßen beide Verfahren in gewissen Teilgebieten an ihre Grenzen. Stolpersteine finden sich auch bei Tumoren mit Nekrosen, da diese in der Elastografie wiederum zu falsch negativen Ergebnissen führen können. So konnte ebenfalls bei Untersuchungen von Gina et al gezeigt werden, dass bei bestimmten Brustläsionen, wie dem invasiv duktalem Mamma-Karzinom, bei dem gleichzeitigen Vorliegen von Nekrosen falsch negative Ergebnisse generiert werden konnten (Ginat et al., 2009). Hierbei zeigten sich im B-Mode-Ultraschallbild scharf begrenzte echoarme Areale mit dorsaler Schallverstärkung und ähnelten demnach dem Bild einer konventionellen benignen Zyste. Auch in der elastografischen Untersuchung entsprechender zystischer Läsionen, sollten nekrotische Areale mit besonderer Vorsicht berücksichtigt werden. Diese sind mitunter weich und werden folglich als grüne Areale mit niedrigem Elastografie-Score dargestellt. Gleichmaßen gibt es bei einigen weiteren Entitäten ebenfalls falsch positive Ergebnisse bei der elastografischen Untersuchung, wie beispielsweise bei Fibroadenomen der Mamma. Wenn diese größer als 2 cm sind und Kalzifikationen aufweisen, können sie als palpatorisch harte und elastografisch höher bewertete und demnach potentiell maligne Strukturen imponieren (Ginat et al., 2009). Ähnliche Hindernisse gibt es bei der endorektalen sonoelastografischen Untersuchung der Prostata, bei der es bei der Beurteilung einer benignen Prostatahyperplasie

gelegentlich zu falsch positiven und damit malignomsuspekten Ergebnissen kommen könnte (Zhang et al., 2008).

Ebenso berichtete Fritscher-Ravens über korrespondierende Effekte bei der elastografischen Untersuchung von muzinösen Adenokarzinomen (falsch benigne) und der chronischen Pankreatitis (falsch maligne), bei der es aufgrund der Elastizitätsbeurteilung zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen gekommen ist (Fritscher-Ravens, 2006).

In diesem Zusammenhang könnte es, wie bei Hinz et al. schon erwähnt, hilfreich sein im Rahmen der apparativen Ultraschalluntersuchung, speziell im Rahmen der elastografischen Untersuchung, die PDS adjutant hinzuzufügen um sehr sensitiv kleinste Gefäße und langsame Strömungen darzustellen (Hinz et al., 2013). Dadurch lassen sich auch in nekrotischen Tumorarealen kleinste Vaskularisationsprofile darstellen, um falsch negative Ergebnisse vermeiden zu können. Die Zuordnung der Farbcodierung zu den unterschiedlichen Elastografie-Scores, ist bedingt durch sowohl interpersonelle als auch intrapersonelle Variabilität, sehr subjektiv.

Bezüglich der Unterscheidung von benignen und malignen Weichteiltumoren mit Hilfe der ultraschallbasierten Elastografie, nur wenige Studien vorzufinden sind und die Anzahl an Vergleichsstudien dementsprechend rar ist. So haben Hahn et al. den Wert der Strain-Elastografie hinsichtlich der Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Weichteiltumoren untersucht (Hahn et al., 2017). Innerhalb dieser Studie wurden insgesamt 73 Patienten mit Weichteiltumoren untersucht, bei denen neben gutartigen Epidermalzysten und Lipomen, u. a. auch reaktive Lymphknoten, Gangliome, Hämangiome und Schwannome vorkamen. Bei den bösartigen Tumoren handelte es sich u. a. um metastatische Karzinome, Lymphome, maligne Melanome und maligne periphere Nervenscheidetumore. Es wurden der Elastografie-Score und die Strain-Ratio als Bewertungsmethode bezüglich der gutartigen und bösartigen Läsionen miteinander verglichen. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen unter Verwendung der Strain-Ratio ($p = 0,003$) und des Elastografie-Scores ($p = 0,048$) auffindig gemacht werden. Die Strain-Ratio als Interpretationsparameter zeigte in dieser Arbeit eine bessere diagnostische Performance als der Elastografie-Score.

Magarelli et al. untersuchten mit Hilfe der Strain-Elastografie ebenfalls superfizielle Weichgewebstumore bei 32 Patienten und konnten innerhalb dieser Arbeit bestätigen, dass diese spezielle Methode in Kombination mit der konventionellen Ultraschalltechnik die diagnostische Genauigkeit verbesserte. Es wurde ebenfalls eine qualitative Bewertung mit Hilfe eines visuellen 5-Punkte-Score durchgeführt. Hierbei konnten eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 98 % erreicht werden. Der Aufbau der 5-Punkte-Skala wurde nicht im Detail beschrieben (Magarelli et al., 2014).

In einer weiteren Studie von Riishede et al., bei welcher 60 Patienten untersucht wurden, wurde die Strain-Elastografie, hinsichtlich der Vorhersage, ob bei Patienten mit Weichteiltumoren eine Malignom vorliegt, untersucht. Zu den histopathologisch betätigten Tumoren zählten bei den gutartigen Strukturen u. a. Lipome, Schwannome, Zysten und Myxome. Auf der anderen Seite zählten zu den bösartigen Läsionen u. a. Liposarkome, undifferenzierte Sarkome, Chondrosarkome, Osteosarkome, Metastasen und Lymphome. Es wurden ebenfalls drei Bewertungsmethoden, entsprechend der Strain-Ratio, des Strain-Histogrammes und die visuelle Bewertung anhand eines 5-Punkte-Scores verglichen. In dieser Arbeit konnte bezüglich der Strain-Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Weichteiltumoren herausgestellt werden ($p=0,043$). Bei der Bewertung mittels visuellen Scores oder des Strain-Histogrammes waren die festgestellten Unterschiede nicht statistisch signifikant. Bezüglich der Analyse mit einem Score waren die durchschnittlichen mittleren Werte bei den gutartigen Strukturen 2,43 und bei den bösartigen Läsionen 2,37 ($p = 0,41$). Dieses abweichende Ergebnis bei der Score-Bewertung könnte aus dem heterogenen Aufbau der Weichteiltumore resultieren, welche bedingt durch die unterschiedlichen Gewebeentitäten variieren. Dies zeigte sich ebenso bei den, in dieser Arbeit untersuchten Epidermalzysten, welche in der Elastografie ein heterogenes Erscheinungsbild präsentierten. Die Hälfte der bösartigen Strukturen hatte in dieser Arbeit einen Score von 5. Riishede et al. sind final zu dem Ergebnis gekommen, dass die Strain-Ratio als zusätzliches Hilfsmittel herangezogen werden könnte, um Weichteiltumore in Bezug auf ihre Dignität weiter zu differenzieren, mit dem Ziel die Anzahl der Biopsien zu verringern (Riishede et al., 2015).

Eine aktuellere Studie von Cohen et al. aus dem Jahr 2020 ging der Frage nach, ob die Strain-Elastografie das Vorhandensein von Malignität bei Weichteiltumoren vorhersagen kann. Es wurden 137 Patienten untersucht und ebenso die Bewertung der Elastogramme

mit Hilfe eines Scores und der Strain-Ratio verglichen. Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Arbeiten, fand sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen bezüglich der Strain-Ratio ($p = 0,3$), jedoch bei Verwendung des 5-Punkte-Scores, in Anlehnung an den Tsukuba-Scores nach Itoh und Ueno (Itoh et al., 2006). Hier konnte ein signifikanter Unterschied ($p = 0,043$) zwischen der benignen und malignen Tumorentitätengruppe festgestellt werden (Cohen et al., 2020). Unter Verwendung eines Scores von 3 und darüber als cut-off für maligne Strukturen, deckten sich die Ergebnisse dieser Arbeit mit unseren in Bezug auf die Sensitivität. Die Spezifität war jedoch geringer als bei uns. Dies war darauf zurückzuführen, dass die untersuchten benignen Entitäten, alle bis auf die Lipome sowie die spezifischen und unspezifischen Entzündungsreaktionen einem Score von 3 oder höher zugeordnet wurden. Zu den gutartigen Veränderungen zählten Lipome, spezifische sowie unspezifische Entzündungsreaktionen, Myxome, Schwannome, gutartige Gefäßtumore aber auch Zysten und Fibrome sowie gutartige Knochen und Knorpeltumore. Zu den bösartigen Tumoren zählten u. a. Sarkome, Metastasen und Lymphome. Der Ausgangspunkt der Metastasen war innerhalb dieser Studie nicht eindeutig eruierbar.

Neben der Bewertungsmethode der Elastogramme mit Hilfe eines farbcodierten Scores wird in der Literatur ebenso häufig die Strain-Ratio benutzt. Diese wird im Hinblick auf die diagnostische Performance der Strain-Elastografie in einigen Arbeiten als mehr spezifisch beschrieben. Dieser Sachverhalt wurde z. B. in Arbeiten zur Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Schilddrüsenknoten näher untersucht (Wang et al., 2013). Dies deckte sich auch mit Ergebnissen aus Arbeiten zur Beurteilung von Mamma-Läsionen, in der die diagnostische Darbietung der Strain-Ratio besser war als die des Scores (Zhi et al., 2010). Der Referenzbereich liegt hierbei im gesunden Gewebe oder Fettgewebe und in gleicher Tiefe wie die zuvor festgelegte ROI liegen sollte (Zhi et al., 2008). Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch Hahn et al. bezüglich der Beurteilung von Weichteiltumoren gekommen (Hahn et al., 2017).

Anderenorts finden sich gegenteilige Erkenntnisse. Diesen zufolge, wird dem Elastografie-Score zur Interpretation von Brustläsionen eine höhere Spezifität zugewiesen (Bojanic et al., 2017). Ebenso präsentierten Carlsen et al. eine Übersicht von Studien in denen bei 3 von 8 Studien zusätzlich diese beiden Methoden zur Interpretation

der Elastogramme verglichen wurden. In diesen Studien konnte wiederum der Elastografie-Score eine höhere Spezifität gegenüber der Strain-Ratio aufweisen (Carlsen et al., 2013).

Andere Studien zeigten in Bezug auf die diagnostische Darbietung, dass die Kombination von Elastografie-Score und Strain-Ratio mit dem konventionellen Ultraschall zusammen die besten Ergebnisse lieferten (Thomas et al., 2010; Liu et al., 2014).

Mit dem Ziel eine Untersucherabhängigkeit zu reduzieren wurde in einigen Berichten die numerische Bestimmung der Strain-Ratio einem farbcodierten Scoring-System vorgezogen.

Zhi et al konnten dies im Rahmen der Untersuchung von Brustläsionen zeigen. In dieser Arbeit erfolgte ein direkter Vergleich der diagnostischen Performance beider Bewertungsmethoden. Hierbei zeigte sich, dass die Strain-Ratio-basierte Elastografie-Analyse eine bessere diagnostische Sicherheit präsentierte als die Analyse mit Hilfe des 5-Punkte Score-Systems (Zhi et al., 2010). Ebenso konnte innerhalb einer Arbeit von Farrokh et al. gezeigt werden, dass die Spezifität der B-Bild-Sonografie, wenn diese mit der Strain-Ratio kombiniert wird, erhöht werden konnte (Farrokh et al., 2011). Bei der Untersuchung der Brustdrüse wird das umliegende Fettgewebe als Referenz, bezüglich der Dehnungsbeurteilung eines mammasonografischen Herdbefundes hinzugezogen.

Bei anderen Untersuchungsstrukturen wie z.B. der Schilddrüse ist es schwieriger ein Referenzgewebe hinzuzuziehen, da hier im Gegensatz zur Mamma kein Fettgewebe als Vergleichsparameter verwendet werden kann. Hierbei können schließlich nur die Absolutwerte einzelner Knoten verglichen werden. Folglich lassen sich Referenzwerte hier nur schwer standardisieren (Carneiro-Pla, 2013).

Im Unterschied dazu konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass die Erhebung von Spannungswerten ebenso Stolpersteine aufweist. Dies wurde in einer Studie von Lyshchik et al. hinsichtlich der Untersuchung von zervikalen Lymphknoten-Metastasen am Hals festgestellt. Die Begründung resultierte aus dem Vorhandensein von nekrotischen Arealen und Artefakten, welche durch Patientenbewegungen hervorgerufen wurden (Lyshchik et al., 2007).

Resultierend werden in der Literatur bislang noch keine einheitlichen Aussagen bezüglich der Treffsicherheit von Analysen der Elastografiebilder aufgelistet. Es sind weitere Studien

notwendig, um eindeutigere Aussagen hinsichtlich der Interpretation von Elastogrammen zu treffen.

4.4.1 Limitation der Methode durch untersucherabhängige Faktoren

Die bei der Strain-Elastografie angewandte Krafteinwirkung erfolgt in axialer Richtung und ist bedingt durch inter- und intrapersonelle Differenzen nicht homogen. Auch bei ruhig gehaltener Ultraschallsonde kann es zu minimalen unbeabsichtigten Abweichungen nach lateral und vertikal kommen. Dies führt dazu, dass das Signal-Rausch-Verhältnis des Ultraschallsignals, welches ein Maß für die technische Qualität darstellt, zusätzlich gemindert wird. Neben der Richtungsabweichung kann es zudem zu unterschiedlicher Druckeinwirkung auf die ROI kommen. Die angewandte manuelle Kraft, welche in unserem Fall mittels des Ultraschallkopfes auf das Gewebe übertragen wird, ist schwierig zu quantifizieren. Die von den Untersuchern ausgeübten Druckunterschiede lassen sich jedoch durch additionalen Vorrichtungen an der Ultraschallsonde minimieren. Dem Untersucher kann während der Druckanwendung auf verschiedene Weise, abhängig vom Geräteanbieter, Informationen über die ausgeübte Kraft angezeigt werden. Dies erfolgt entweder mit Hilfe eines separat angeordneten numerischen Wertes über eine entsprechende Leiste oder über ein Dehnungsdiagramm, sodass dem Untersucher während der Durchführung ein Echt-Zeit-Feedback angeboten wird (Dietrich et al., 2017). So haben wir bei unseren Untersuchungen eine an den Schallwandler angebrachte Drucksonde implementiert um die Interobservervariabilität zu reduzieren. Zu fester oder zu niedriger Druck werden angezeigt, um zu erreichen, dass ein möglichst konstanter Druck während der Untersuchung mit dem Schallkopf ausgeübt werden. Der Untersucher bekommt während der Durchführung eine permanente Rückmeldung über den geleisteten Druck. Des Weiteren erfolgt die Zuordnung der Elastografiebilder zu entsprechenden Scores untersucherabhängig und ist folglich subjektiv in der Bewertung (Baltzer, 2018; Bojunga und Mondorf, 2019). Dementsprechend haben wir die Zuteilung zu den entsprechenden Elastografie-Scores, nach Bewertung durch die Untersucher, welche bezüglich der Ergebnisse durch den anderen Begutachter verblindet waren, final verglichen und eine vollständige Übereinstimmung der Bewertung festgestellt.

Generell wird empfohlen, die Elastogramme nach Erhebung von einem weiteren Untersucher, wenn möglich, interpretieren zu lassen, um eine einheitliche Zuteilung zu

den erhobenen Scores zu gewährleisten. Diesbezüglich sollte sichergestellt sein, dass der zusätzlich hinzugenommene Untersucher in Bezug auf die Ergebnisse des ersten Untersuchers verblindet ist. Im klinischen Alltag ist die zusätzliche Verblindung durch weitere Untersucher jedoch zeitlich schwierig umzusetzen.

4.4.2 Limitation der Methode durch Gewebebeschaffenheit

Der Druck bei der Strain-Elastografie ist in der Tiefe limitiert. Läsionen, welche tiefer liegen, weisen eine reduzierte Qualität bei der elastografischen Bildgebung auf. Dies führt zu einer geringeren Spezifität im Vergleich zu Läsionen, welche in einem kürzeren Abstand zum Schallkopf liegen. Durch die vornehmlich oberflächlich adäquat wirkende Kraftanwendung ist zu klären, ob die Aussagekraft in den tieferen Abschnitten der Struktur beeinträchtigt wird. Gegebenenfalls wird bei weiter oben gelegenen Schichten, welcher eher weich sind, vermutlich weniger Kompression angewendet und dementsprechend auf darunter liegende Strukturen weniger Druck ausgeübt. Die tieferen Gewebeabschnitte würden schließlich weniger gedehnt werden und infolgedessen geringer steif erscheinen. Dieser Sachverhalt wurde auch in einer Arbeit von Chang et al. hinsichtlich der Untersuchung von Brustgewebe mittels Ultraschall-Elastografie erforscht. Hierbei wurde ausfindig gemacht, dass in weiter tiefer liegenden Bereichen, entsprechende Läsionen nicht adäquat evaluiert werden konnten (Chang et al., 2011). Die Distanz zwischen der Untersucheroberfläche und der Zielstruktur sollte dementsprechend möglichst kurz sein. Sie vergrößert sich ungewollt bei beispielsweise adipösen Patienten oder ausgedehnter vorbestehender Aszites. Dies hat folglich ebenfalls eine negative Auswirkung auf die Spezifität. Die Auflage des Schallkopfes auf die Hautoberfläche führt durch Reibung zu einer geringeren Verformung nach Kompression. Die Reibung wird durch ein Luftkissen erzeugt, welches zwischen Haut und Schallkopf liegt. Durch Applikation von Ultraschallgel wird der Widerstand gemindert (Weismann, 2021).

Bei der Positionierung der ROI sollte das umliegende Gewebe in die Darstellung miteinbezogen werden. Die entsprechende Läsion sollte 25 - 50 % der Bildschirmoberfläche ausmachen. Das in die Darstellung hinzugezogene Nachbargewebe sollte von der in der Umgebung herkömmlich vorkommenden Beschaffenheit und in gleicher horizontaler Lage lokalisiert sein. Die Auskunft über die Elastizität in der betroffenen Struktur erfolgt im Vergleich zu dieser im Nachbargewebe. Blutgefäße und

Knochenstrukturen sollten in der Hinzunahme der Nachbarstrukturen möglichst vermieden werden, da sie die ordentliche Analyse der relativen Steifheit bzw. Härte stören könnten (Cosgrove et al., 2013; Bojanic et al., 2017).

4.5 Kombination hochauflösender Ultraschall mit der Strain-Elastografie

In vielen Arbeiten konnte die Elastografie zusätzlich zur konventionellen Sonografie die diagnostische Performance der Untersuchung durch Kombination der Methoden erhöhen. So konnten u. a. bei Hinz et al. bezüglich der Unterscheidung von benignen und malignen Lymphknoten bei Patienten mit kutanem malignem Melanom die Sensitivität der HRUS mit PDS von 81 % auf 95 % unter Hinzunahme der Elastografie gesteigert werden (Hinz et al., 2013).

Zu ähnlichen Ergebnissen, hinsichtlich der Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Knoten der Schilddrüse, sind Trimboli et al. gekommen, indem die Sensitivität des konventionellen Ultraschalls durch Addition der Elastografie von knapp 85 % auf fast 97 % gesteigert werden konnte (Trimboli et al., 2012). Ähnliche Ergebnisse sind bei der Arbeitsgruppe um Xue et al. festgestellt worden, bei welcher durch Hinzunahme der Elastografie die Sensitivität des TI-RADS (*Thyroid Imaging Reporting And Database System*) gesteigert werden konnte (Xue et al., 2016).

Es gibt auch Arbeiten in denen eine deutliche Zunahme der Spezifität durch Hinzufügen der Strain-Elastografie erzielt wurde (Friedrich-Rust et al., 2013).

In einer groß angelegten Multicenterstudie mit fast 800 Patienten konnten Wojcinski et al. bezüglich der Untersuchung von Brustläsionen eine verbesserte diagnostische Performance des B-Bild Ultraschalls unter Hinzunahme der Strain-Elastografie zur Abgrenzung von BI-RADS 3 zu BI-RADS 4 Läsionen erzielen. Vor allem die Spezifität der B-Bild Sonografie konnte hierbei von 76 % auf knapp 90 % gesteigert werden (Wojcinski et al., 2010).

Ähnliche Untersuchungsergebnisse hinsichtlich der Kombination beider Untersuchungsmethoden fanden sich bei Cho et al., welche durch die Zusammenführung der B-Bild Sonografie und der Strain-Elastografie eine Sensitivität von 95 % und eine Spezifität von 75 % erzielten (Cho et al., 2010).

Vergleichbare Resultate erzielten auch Rankjesh et al., bei welchen durch Kombination der Strain-Elastografie und des hochauflösenden B-Modus-Ultraschalls eine Sensitivität

und Spezifität von knapp jeweils knapp 94 % erreicht werden konnten. Hierbei konnte im Vergleich zur B-Bild-Sonografie mit Farb-Doppler die Sensitivität von 85 % erhöht werden (Ranjesh et al., 2020).

Ebensolche Erkenntnisse im Bereich der gynäkologischen Untersuchung von Brustläsionen fanden sich bei Li et al., bei Hao et al. oder bei Yeo et al. (Hao et al., 2016; Li et al., 2017; Yeo et al., 2018).

Andere Arbeiten aus dem Fachbereich der Gynäkologie konnten zeigen, dass die Sono-Elastografie im Vergleich zur B-Modus-Sonografie eine höhere Spezifität hat und eine geringere Sensitivität aufweist (Yi et al., 2012; Bojanic et al., 2017; Wei et al., 2021).

4.6 Vergleich der häufigsten Elastografie-Methoden

Die in dieser Arbeit verwendete Elastografie-Methode nennt sich Strain-Elastografie (SE) und gehört, wie im Einleitungsteil bereits beschrieben, je nach Bewertungsmethode, zu den semi-quantitativen und qualitativen Verfahren. Neben dieser Methode gibt es die Scherwellenelastografie (SWE), die ebenso häufig verwendet wird. Diese beiden Formen der Elastografie unterscheiden sich deutlich bezüglich der Kraftmessung und der entsprechenden Visualisierung (Chang et al., 2013). Bei der SE wird durch wiederholte Kompression mittels des Ultraschallkopfes, Druck auf das zu untersuchende Gewebe ausgeübt. Das Maß der Verformung, im Vergleich zum umliegenden Gewebe, wird gemessen und als farbiges Bild auf dem Monitor des Ultraschallgerätes dargestellt. Der stärkste Unterschied zwischen den beiden Methoden besteht darin, dass die SE stärker untersucherabhängig ist als die SWE, da die Datenerhebung und die Interpretation der Bilder von der untersuchenden Person abhängen. So konnte u. a. bei Burnside et al. gezeigt werden, dass hinsichtlich der Untersuchung von Mamma-Läsionen, eine signifikante Untersucherabhängigkeit vorlag (Burnside et al., 2007). Ebenso wurde bei Park et al. bei der Begutachtung von bösartigen Schilddrüsenknoten keine verlässliche Übereinstimmung zwischen den Prüfern angezeigt (Park et al., 2009).

Im Allgemeinen wird die von den Untersuchern angewandte Kraft zur Kompression der gewünschten Struktur als potentielle Gefahrenquelle bezüglich der Übereinstimmung gesehen. Da man schließlich davon ausgegangen ist, dass der angewandte Druck entweder zu hoch oder zu niedrig war, haben sich in den letzten Jahren die technischen Voraussetzungen an den Ultraschallgeräten verbessert. So besitzen neuere

Ultraschallgeräte integrierte Drucksensoren, um den Untersuchern die angewandte Kraft anzuzeigen. Je nach Hersteller werden verschiedene Arten bezüglich der Druckveranschaulichung und Visualisierungen angeboten. Dementsprechend konnten in den letzten Jahren gute Übereinstimmungen vorgewiesen werden. Dies konnte u.a. bei Studien an der Schilddrüse nachgewiesen werden (Friedrich-Rust et al., 2013; Cantisani et al., 2014). Dong et al. konnten ebenfalls in einer jüngeren veröffentlichten Studie von 2018 bei der sonoelastografischen Untersuchung der Mamma feststellen, dass für die Strain-Elastografie eine moderate Übereinstimmung zwischen den Untersuchern hinsichtlich der Datenakquisition vorlag, eine geringe Übereinstimmung bei der Bildinterpretation und eine gute Reproduzierbarkeit für den jeweils einzelnen Befund festgestellt werden konnte (Dong et al., 2018).

Die SWE ist allgemein bekannt dafür, im Vergleich zur SE objektiver und reproduzierbarer zu sein, da vor allem keine untersucherabhängige manuelle Kompression erfolgt. Ein Nachteil bei der SWE besteht jedoch darin, dass die Auflösung bei oberflächlichen Strukturen geringer ist, da aktuell noch keine Schallköpfe mit höheren Frequenzen verfügbar sind (Berthold, 2018). Diesbezüglich ist jedoch zu erwähnen, dass eine geringere Frequenz, eine bessere Penetration des Gewebes bedeutet und damit die Darstellung tiefer gelegener Strukturen eindeutiger gelingt. Des Weiteren bestehen Unterschiede zu den Shear-Wave-Verfahren, im Speziellen bei der Transienten Elastografie (TE), hinsichtlich der Ausstattung am Ultraschallgerät, sodass bei der SE keine zusätzliche Apparatur benötigt wird und diese zusätzliche Software leicht zu implementieren ist. Ultraschallsender und –Empfänger sind bei der SE, im Gegensatz zur TE, in einer Sonde vereint. Die TE wird vor allem zur Untersuchung der Leber hinsichtlich des Vorliegens einer Leberzirrhose eingesetzt. Die Aussagekraft ist bei leichtgradiger Fibrose, Adipositas, Aszites und engen Intercostalräumen eingeschränkt und zuverlässiger bei höheren Fibrosegraden ist (Foucher et al, 2006; Castéra et al., 2010; Tsochatzis et al. 2011).

Die Problematik zur bildlichen Darstellung bei adipösen Patienten, wird derzeit mit einem „XL“-Schallkopf behandelt (Ledinghen et al., 2010). Die SE ermöglicht eine zuverlässigere Untersuchung von oberflächlichen Organen, insbesondere kutanen und subkutanen Strukturen sowieso Lymphknoten, Brust und Schilddrüse. Die Shear-Wave-Verfahren hingegen ermöglichen vielmehr die Begutachtung von tiefer liegenden

Organen, wie Leber, Niere und Bauchspeicheldrüse aber auch Gebärmutter und Eierstöcke sowie Erörterungen hinsichtlich des muskuloskeletalen Systems (Cosgrove et al., 2013; Taljanovic et al., 2017; Gandhi et al., 2018; Leong et al., 2018; Püttmann et al., 2018; Manchanda et al., 2019).

Bei der SE wird eine gewisse Vorlaufzeit benötigt um mit der Technik im Allgemeinen vertraut zu werden. So ist je nach Gerätesystem, bei welchen gehäuft eine manuelle Kompression zur Auslösung des Dehnungsstress verwendet wird, ein unterschiedliches Ausmaß an appliziertem Druck notwendig, um eine gute Bildqualität zu erreichen. Daher ist bei jedem Gerät eine entsprechende Einweisung und Einarbeitung vorab wichtig, je nach individueller Lernkurve des Untersuchers. Bei Geräteanbieter, bei denen weniger Druck zur Erzeugung einer suffizienten Kompression benötigt wird, sind in der Regel bezüglich der Einarbeitung weniger aufwendig. Im Vergleich zur SE ist bei der SWE eine geringere Einarbeitung notwendig, da der Stressimpuls automatisch generiert wird (Barr, 2019). Ebenso sollte der Untersucher die Anzahl der Pre-Kompressionen geringhalten, da weiche Gewebestrukturen steifer erscheinen, wenn zu viel Druck angewendet wird. Dies resultiert daraus, dass sich biologische Gewebestrukturen nach einer Druckapplikation nicht in einer linearen Weise ausbreiten, sondern diffus. Um jene Pre-Kompression zu verhindern ist es nützlich, eine ausreichend große Menge eines Ultraschall-Gels aufzutragen um einen guten Kontakt zwischen Ultraschallkopf und Haut zu gewährleisten. Der Hinweis, dass vorherige Kompressionen die elastografischen Ergebnisse verändern könnten, gilt folglich für beide Methoden. Denn bei der SWE führen Pre-Kompressionen zu einer höheren Laufgeschwindigkeit der Scherwellen, unabhängig von der Gewebebeschaffenheit und dies könnte zu falsch positiven Ergebnissen in Bezug auf gutartige Strukturen führen (Barr und Zhang, 2012).

Es sind nicht viele Arbeiten vorhanden in denen die Elastografiemethoden verglichen werden. Jedoch zeigen aktuelle Studien aus dem Bereich der Gynäkologie, bezüglich der Unterscheidung von bösartigen und gutartigen Mamma-Läsionen, dass sich die entsprechende diagnostische Performance von SE und SWE ähnelt. Diese Studien kommen zu dem Entschluss, dass beide Methoden zuverlässig als ergänzendes Hilfsmittel zur Verbesserung der diagnostischen Darbietung des B-Modus-Ultraschalls hinzugenommen werden können (Youk et al., 2014; Barr und Zhang, 2015; Seo et al., 2018; Gürüf et al., 2019).

Ähnliche Untersuchungsergebnisse fanden sich ebenso bei der Untersuchung von Knoten an der Schilddrüse. Es zeigte sich ein leichter Vorteil für die SWE, welcher im klinischen Alltag eher weniger relevant zu sein scheint (Kyriakidou et al., 2018; Bojunga und Mondorf, 2019).

Die Kombination der beiden Elastografietechniken könnte gegebenenfalls bessere diagnostische Ergebnisse liefern, als wenn die jeweilige Technik einzeln eingesetzt wird. Dies konnte in einer Vergleichsarbeit von Seo et al. bezüglich der Examination von Brustläsionen festgestellt werden (Seo et al., 2018). In den Vergleichsarbeiten aus dem Fachbereich Gynäkologie wurden, in Bezug auf die Strain-Elastografie, hauptsächlich entsprechende Erhebungen der Strain-Ratio durchgeführt, zur Erstellung einer semi-quantitativen Analyse. Die Bewertung der Schilddrüsenknoten erfolgte hinsichtlich der Strain-Elastografie sowohl mittels eines farbkodierten Scores als auch mit Hilfe der Strain-Ratio.

4.7 Limitation der Studie

Unsere Studie hat einige Limitationen. Die Studienpopulation war relativ klein und wurde nur von einem Institut begleitet. Des Weiteren besteht eine Untersucherabhängigkeit hinsichtlich des technischen Erwerbs und der Bildinterpretation der Strain-Elastografie. Dies führt zu einer Inter- und Intraobserver-Variabilität. Diese potentiellen intrapersonellen Unterschiede wurden in dieser Arbeit nicht im Speziellen analysiert, jedoch wurden die Ergebnisse beider Untersucher schlussendlich verglichen, sodass ein besonderes Augenmerk auf die Interpersonenvarianz gelegt wurde. Zudem erfolgte keine Auswertung der Elastogramme angesichts der Läsionsgröße. Denn in einigen Studien wurde beschrieben, dass, die diagnostische Performance der Elastografie von der Größe der Struktur abhängt (Giuseppetti et al., 2005; Bojanic et al., 2017). Des Weiteren konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass ein signifikant besserer Outcome erreicht werden kann, wenn zur Bewertung der Läsionen der hochauflösende Ultraschall mit der Echtzeit-Elastografie kombiniert wird (Gheonea et al., 2011; Hinz et al., 2013; Menezes et al., 2016). Eine Auswertung der Kombination beider Methoden erfolgte nicht.

5. Zusammenfassung

In Bezug auf die schlechte Verlaufsprognose beim Vorhandensein von lokoregionären und/oder Fernmetastasen im Hinblick auf die Erstdiagnose bei Patienten mit malignem Melanom, ist es von enormer Wichtigkeit entsprechende maligne Läsionen früh zu erkennen, um das Mortalitätsrisiko zu senken. Dies steigt vor allem mit progredientem vertikalem Wachstum des Tumors an. Die Detektion von Metastasen beim primären Staging oder im Rahmen der Nachsorge trägt dazu bei, eine entsprechend auf die Tumorkonstellation ausgerichtete, jeweils individuell angepasste Behandlung festzulegen. Durch diese konnte in den letzten Jahren, auf der Grundlage einer zielgerichteten, mutationsbasierten Therapie und durch die Verwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren, die Prognose von Patienten mit malignem Melanom deutlich verbessert werden, wenngleich diese im fortgeschrittenen Stadium nach wie vor ungünstig ist.

Bezüglich der Detektion entsprechender kutaner- und/oder subkutaner Filiae stehen diverse diagnostische Hilfsmittel zur Verfügung. Neben der klinischen Inspektion und der Palpation, besteht ebenso die Möglichkeit, diese einerseits mit Hilfe einer konventionellen hochauflösenden Sonografie aufzusuchen und darzustellen, als auch mittels einer elastografischen Untersuchung ausfindig zu machen. Bei der Elastografie handelt es sich um eine neuere sonografische Technik, mit der man in der Vergangenheit vielversprechende Ergebnisse produziert hat, um Metastasen bei Melanompatienten zu detektieren. Die Brauchbarkeit der elastografischen Bildgebung und den damit erworbenen Elastogrammen ergibt sich durch die Hypothese, dass es Elastizitätsunterschiede zwischen normalem und krankem Gewebe gibt. Dementsprechend ist die Darstellung der mechanischen Eigenschaften von auffälligen Gewebeabschnitten von pathologischer Relevanz hinsichtlich der Identifizierung von potentiell bösartigen Läsionen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigten anhand des in dieser Arbeit verwendeten Elastografie-Scores einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen benignen und malignen Läsionen. Die Melanom-Metastasen präsentierten sich hauptsächlich als Strukturen mit vornehmlich blauen Arealen mit wenig grünen Anteilen. Im Gegensatz dazu zeigten die Lipome überwiegend grüne Areale mit vereinzelt roten

oder auch gelegentlich vorhandenen blauen Anteilen. Die Epidermalzysten zeigten abhängig vom internen Aufbau ein polymorphes Erscheinungsbild in der Elastografie, mit einem Vorkommen aller möglichen Elastografie-Scores. Das in dieser Arbeit verwendete Klassifikationssystem der Elastogramme bewerte Läsionen mit einem Score von 1 oder 2 als gutartig und jene mit einem Score von 3, 4 oder 5 als bösartig. Dementsprechend wurden einige Lipome und Epidermalzysten anhand des Klassifikationssystems als bösartig eingestuft, welches zusammenfassend zu Lasten der Spezifität ausgefallen ist. Insgesamt ist es schwierig zu proklamieren, dass ein gewisser Härtegrad äquivalent mit einer malignen Diagnose ist, da einige harte, gutartige Läsionen, durch die Untersuchungsmethode als fälschlich positiv, demzufolge maligne bewertet werden können. Beide Verfahren, einerseits die konventionelle B-Mode-Sonografie und andererseits die Strain-Elastografie, ebenso die Verwendung der aktuell noch nicht einheitlichen Klassifizierung oder Farbgebung entsprechender Score-Stufen, repräsentieren jeweils subjektive Methoden, welche von ausgeprägter Untersuchungs- und Untersuchervariabilität begleitet werden. Im Hinblick auf die Zukunft ist diesbezüglich eine homogene Abstimmung notwendig, um einen bestmöglichen Einsatz des Verfahrens zu gewährleisten. Mit Hilfe vorangegangener Arbeiten und schlussendlich ebenso innerhalb dieser Doktorarbeit konnte dennoch gezeigt werden, dass die Strain-Elastografie zuverlässig zur weiteren Differenzierung von Gewebestrukturen hinzugezogen werden kann. In der Gesamtheit ist es sehr bedeutsam, zukünftig ein besonderes Augenmerk auf die interpersonelle und die intrapersonelle Vulnerabilität zu richten, um infolgedessen diesen Angriffspunkt maximal zu reduzieren, mit dem Ziel diese neuere Technik in den Praxis-/Klinikalltag zu integrieren. Diesbezüglich wäre es von Vorteil diese Faktoren in größeren Studien zu evaluieren um die Methode insgesamt reproduzierbarer zu gestalten. Die Anwendung der Elastografie sollte zur Exklusion von Malignität als ergänzende Screening-Methode zur konventionellen Sonografie/Probepbiopsie hinzugenommen werden. Zum aktuellen Zeitpunkt kann die Ultraschall-Elastografie noch keine standardisierten Diagnostik-Verfahren ersetzen, diese aber sinnvoll ergänzen.

6. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Eindringtiefe von Ultraschallwellen mit verschiedenen Frequenzen (schematische Darstellung, Angabe der Wellenfrequenz in MHz) 10
- Abbildung 2:** Subkutanes Lipom (36 x 12 x 30 mm) vom Nacken links eines 75-jährigen Patienten. Horizontale Achse (a) und vertikale Achse (b), zeigt eine ovale, scharf begrenzte, echoarme, zentral isoechogene Struktur in der hochauflösenden B-Modus-Sonografie. 15
- Abbildung 3:** Im Korium lokalisierte Epidermalzyste (10 x 7 x 12 mm) gluteal links eines 63-jährigen Patienten. Die Horizontale Achse (a) und vertikale Achse (b) zeigt eine rundliche, scharf begrenzte echoarme Struktur mit dorsaler Schallverstärkung und Randschattierung in der B-Mode-Sonografie. 18
- Abbildung 4:** Subkutane Metastase (18 x 5 x 11 mm) am rechten Oberarm eines 67-jährigen Patienten mit einem malignen Melanom am rechten Oberarm (TD nach Breslow 1,8mm). Horizontale Achse (a) und vertikale Achse (b), zeigen eine ovale, scharf begrenzte, echoarme Struktur in der hochauflösenden B-Modus-Sonografie. 20
- Abbildung 5:** Vereinfachte schematische Darstellung der Gewebedehnung vor und nach Kompression abhängig vom Härtegrad des Gewebes 24
- Abbildung 6:** Schematische Darstellung des Verhaltens einer Struktur nach Druckanwendung durch den Ultraschallkopf abhängig vom Härtegrad, Struktur A = hart, Struktur B = weich 26
- Abbildung 7:** Schematische Darstellung des Tsukuba Elastizitäts-Score nach Ueno und Itoh (Itoh et al., 2006) 39
- Abbildung 8:** Elastografie-Score-System 1-5 mit diagrammartiger Darstellung und klinischem Beispiel 41

- Abbildung 9:** Subkutane Metastase eines malignen Melanoms vom Rücken rechts einer 69-jährigen Patientin. Korrespondierendes B-Mode-Bild in der hochauflösenden Sonografie mit Power-Doppler-Modus. Zu sehen ist eine randständige Vaskularisation. 46
- Abbildung 10:** Elastografie-Übersicht der Lipome mit morphologischem Korrelat und klinischem Beispiel anhand hochauflösendem B-Modus-Ultraschallbild und korrespondierendem Echtzeit-Elastogramm 47
- Abbildung 11:** Lipom eines 27-jährigen Patienten vom Rücken rechts. Links zu sehen das korrespondierende B-Mode-Bild aufgenommen mittels HRUS, im Vergleich dazu, rechts das entsprechende Echtzeit-Elastogramm der Läsion. 48
- Abbildung 12:** Lipom vom Rücken links eines 27-jährigen Patienten. Horizontale (a) und vertikale (b) Achse einer ovalen bis länglichen, echoreichen bis isoechogenen Struktur (Pfeil) dargestellt mittels B-Modus-Sonografie (A; B; D) und keine Perfusion in der PDS (E). Entsprechendes Echtzeit-Elastogramm mit Elastografie-Score 2 mit überwiegend grünen Anteilen (D rechts). Korrespondierendes Histologiebild (C). 49
- Abbildung 13:** Elastografie-Übersicht der Epidermalzysten mit morphologischem Korrelat und klinischem Beispiel anhand hochauflösendem B-Mode-Ultraschallbild und korrespondierendem Echtzeit-Elastogramm. 50
- Abbildung 14:** Epidermalzyste eines 63-jährigen Patienten von gluteal links. Der linke Bildteil zeigt eine echoarme scharf begrenzte in der Dermis lokalisierte Struktur mit Zystenrandschatten und dorsaler Schallverstärkung. Der rechte Bildteil zeigt das entsprechende Elastogramm mit grünen und blauen Anteilen (rot umrandetes Areal). 51

- Abbildung 15:** Epidermalzyste gluteal links eines 63-jährigen Patienten. 52
 Horizontale (a) und vertikale (b) Achse einer ovalen, echoarmen Struktur (Pfeil) mit dorsaler Schallverstärkung und Zystenrandschatten, dargestellt mittels B-Modus-Sonografie (A; B; D) und fehlender Perfusion in der PDS (E). Entsprechendes Echtzeit-Elastogramm mit Elastografie-Score 3 mit intermediärem Grün-Blau Anteilen (D rechts). Korrespondierendes Histologiebild (C).
- Abbildung 16:** Elastografie-Übersicht der Metastasen mit morphologischem 53
 Korrelat und klinischem Beispiel anhand hochauflösendem B-Mode-Ultraschallbild und korrespondierendem Elastogramm.
- Abbildung 17:** Subkutane Metastase eines malignen Melanoms vom rechten 54
 Oberarm einer 69-jährigen Patientin. Links zu sehen das korrespondierende B-Mode-Bild aufgenommen mittels HRUS, im Vergleich dazu, rechts das entsprechende Echtzeit-Elastogramm der Läsion.
- Abbildung 18:** Subkutane Metastase eines malignen Melanoms vom Oberarm 55
 rechts eines 76 Jahre alten Patienten. Horizontale (a) und vertikale (b) Achse einer ovalen bis länglichen, echoarmen, scharf begrenzten Struktur (Pfeil), dargestellt mittels B-Modus Sonografie (A; B; D) und randständiger Perfusion in der PDS (E). Entsprechendes Echtzeit-Elastogramm mit Elastografie-Score 5 mit homogen, dichtem Blauanteil (D rechts). Korrespondierendes Histologiebild (Ausschnitt) (C).
- Abbildung 19:** Verteilung der Elastografie-Scores in den Subgruppen 56

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Physikalische Kenngrößen von Wellen	11
Tabelle 2:	Ultraschallkriterien zur Identifikation entsprechender Läsionen	36
Tabelle 3:	Vergleich sonografischer Charakteristika in der B-Mode-Sonografie und Durchblutungsparameter zwischen gutartigen Läsionen (Epidermalzyste, Lipom) und bösartigen Läsionen (Metastase)	44
Tabelle 4:	Aufstellung der Elastografie-Scores und Prozentangaben in Klammern der entsprechenden Läsionen	56
Tabelle 5:	B-Modus-Sonografie mit Power-Doppler-Modus im Vergleich dazu, die histopathologischen Ergebnisse	57
Tabelle 6:	Strain-Elastografie im Vergleich dazu die histopathologischen Ergebnisse	58

8. Literaturverzeichnis

Ahuja AT, King AD, Kew J, King W, Metreweli C. Head and neck lipomas: sonographic appearance. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 505–508

Ahuja A, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy: is power Doppler sonography routinely indicated? *Ultrasound in Medicine & Biology* 2003; 29: 353–359

Aigner F, Pallwein L, Junker D, Schäfer G, Mikuz G, Pedross F, Mitterberger MJ, Jaschke W, Halpern EJ, Frauscher F. Value of real-time elastography targeted biopsy for prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 1.25 ng/ml or greater and 4.00 ng/ml or less. *J Urol* 2010; 184: 913–917

Alexander H, Miller DL. Determining skin thickness with pulsed ultra sound. *J Invest Dermatol* 1979; 72: 17–19

Altmeyer P, Hoffmann K. *Basiswissen Dermatologie*. Herdecke: W3L-Verl. 2006: 176-177

Annaç G, Canyiğit M, Tan S, Akşam E, Süngü Adıyaman N, Arslan H. Differentiation of benign and malignant superficial soft tissue lesions using real-time strain elastography. *Turk J Med Sci* 2021; 51: 2959–2967

Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, Zoppo A. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008; 18: 523–531

Aust MC, Spies M, Kall S, Jokuszies A, Gohritz A, Vogt P. Posttraumatic lipoma: fact or fiction? *Skinmed* 2007; 6: 266–270

Aydođan Bİ, Ünlütürk U, Ateş FSÖ, Erdoğan MF. SONOGRAPHIC FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA: A COMPARISON OF THE ULTRASOUND ELASTOGRAPHY, POWER DOPPLER ULTRASOUND, AND B-MODE ULTRASOUND FEATURES IN DETECTING MALIGNANT LYMPH NODES. *Endocr Pract* 2019; 25: 1049–1055

Bafounta M-L, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2004; 5: 673–680

Baier PM, Goeckenjan M. Einsatz der Dopplersonographie im Rahmen der senologischen Untersuchung. In: Sohn C, Blohmer J-U, Hrsg. *Mammasonographie*. s.l.: THIEME, 2009

Baker J. Der Doppler-Effekt. In: Baker J, Hrsg. *50 Schlüsselideen Physik*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verl., 2009: 76–79

Baltzer PAT, Schulz-Wendtland R. Zukünftige Entwicklungen in der Brustbildgebung. *Der Gynäkologe* 2018; 51: 362–369

Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas J-M, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klauser AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in Med* 2013; 34: 169–184

Barr RG. Real-time ultrasound elasticity of the breast: initial clinical results. *Ultrasound Q* 2010; 26: 61–66

Barr RG. The Role of Sonoelastography in Breast Lesions. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 2018; 39: 98–105

Barr RG. Future of breast elastography. *Ultrasonography (Seoul, Korea)* 2019; 38: 93–105

Barr RG. Breast elastography. *Tissue Elasticity Imaging* 2020: 21–46

Barr RG, Zhang Z. Effects of precompression on elasticity imaging of the breast: development of a clinically useful semiquantitative method of precompression assessment. *J Med Ultrasound* 2012; 31: 895–902

Barr RG, Zhang Z. Shear-wave elastography of the breast: value of a quality measure and comparison with strain elastography. *Radiology* 2015; 275: 45–53

Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schafer F, Bamber JC, Castera L, Choi BI, Chou Y-H, Dietrich CF, Ding H, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Hall TJ, Nightingale KR, Palmeri ML, Shiina T, Suzuki S, Sporea I, Wilson S, Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: breast. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2015; 41: 1148–1160

Barr RG, Cosgrove D, Brock M, Cantisani V, Correias JM, Postema AW, Salomon G, Tsutsumi M, Xu H-X, Dietrich CF. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 5. Prostate. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2017; 43: 27–48

Bartsch DK, Luster M, Buhr HJ, Lorenz D, Germer C-T, Goretzki PE. Indications for the Surgical Management of Benign Goiter in Adults. *Deutsches Arzteblatt international* 2018; 115: 1–7

Beck V. Hautmetastasen. In: Stebut-Borschitz E von, Berneburg M, Maurer M, Steinbrink K, Hrsg. *Facharztprüfung Dermatologie und Venerologie*. s.l.: Georg Thieme Verlag KG, 2014: 241–243

Bercoff J, Criton A, Bacrie C, Souquet J, Tanter M, Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Juhan V, Colavolpe A, Amy D, Athanasiou A. ShearWave™ Elastography A new real time imaging mode for assessing quantitatively soft tissue viscoelasticity 2008 IEEE Ultrasonics Symposium. Piscataway, NJ: IEEE, 2008: 321–324

Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic lesions of the breast: sonographic-pathologic correlation. *Radiology* 2003; 227: 183–191

Berthold R. Elastografie an Sehnen, Muskeln, Elastografie an Sehnen, Muskeln, Faszien. Nur „bunte Bilder“ oder eine aussagekräftige Untersuchung? OUP 2018: 48–53

Binder M, Kittler H, Steiner A, Dorffner R, Wolff K, Pehamberger H. Lymph node sonography versus palpation for detecting recurrent disease in patients with malignant melanoma. *Eur J Oncol* 1997; 33: 1805–1808

Blum A. Indikationen für sonographische Untersuchungen in der Dermatologie. In: Garbe C, Blum A, Hrsg. *Ultraschalldiagnostik der Haut und Lymphknoten*. Heidelberg, s.l.: Steinkopff, 1999: 23–28

Börgermann C, vom Dorp F, Krege S, Rübben H. Management kutaner Metastasen. *Der Urologe*. Ausg. A 2007; 46: 56–58

Bojanic K, Katavic N, Smolic M, Peric M, Kralik K, Sikora M, Vidačić K, Pacovski M, Stimac D, Ivanac G. Implementation of Elastography Score and Strain Ratio in Combination with B-Mode Ultrasound Avoids Unnecessary Biopsies of Breast Lesions. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2017; 43: 804–816

Bojunga J, Mondorf A. Schilddrüsen-Elastografie. *Laryngo- rhino- otologie* 2019; 98: 150–156

Booi RC, Carson PL, O'Donnell M, Richards MS, Rubin JM. Diagnosing cysts with correlation coefficient images from 2-dimensional freehand elastography. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1201–1207

Bosselmann, S. Physikalische und technische Grundlagen. In: Sohn C, Holzgreve W, Hrsg. *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012: 25-57

Botar Jid C, Bolboacă SD, Cosgarea R, Şenilă S, Rogoian L, Lenghel M, Vasilescu D, Dudea SM. Doppler ultrasound and strain elastography in the assessment of cutaneous melanoma: preliminary results. *Medical Ultrasonography* 2015; 17: 509–514

Braess D. *Finite Elemente*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013

Bratani L, Welling O, Schaller H-E. Lipome. In: Berger A, Hierner R, Pallua N, Hrsg. *Plastische Chirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017: 301–302

Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Annals of Surgery* 1970; 172: 902–908

Brock M, Eggert T, Löppenberg B, Braun K, Roghmann F, Palisaar RJ, Noldus J, Bodman C von. Stellenwert der Real-Time Elastografie zur Steuerung der systematischen Prostatabiopsie bei Männern mit unauffälligem digital-rektalen Tastbefund. *Aktuelle Urol* 2013; 44: 40–44

Brodovsky S, Westreich M, Leibowitz A, Schwartz Y. Adiposis dolorosa (Dercum's disease): 10-year follow-up. *Annals of plastic surgery* 1994; 33: 664–668

Brodowicz T, Amann G, Leithner A, Sztankay A, Kainberger F, Eisterer W, Liegl-Atzwanger B, Rachbauer F, Rath T, Bergmann M, Funovics PT, Ploner F, Windhager R. Konsensus Diagnose und Therapie von Weichteilsarkomen. *Wiener klinische Wochenschrift* 2012; 124: 85–99

Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM, Hesley GK, Sisney GA, Svensson WE, Fine JP, Jiang J, Hangiandreou NJ. Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. *Radiology* 2007; 245: 401–410

Burnside ES, Sickles EA, Bassett LW, Rubin DL, Lee CH, Ikeda DM, Mendelson EB, Wilcox PA, Butler PF, D'Orsi CJ. The ACR BI-RADS experience: learning from history. *J Am Coll Radiol* 2009; 6: 851–860

Campen R, Mankin H, Louis DN, Hirano M, Maccollin M. Familial occurrence of adiposis dolorosa. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 132–136

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* 2014; 83: 420–428

Cantisani V, Maceroni P, D'Andrea V, Patrizi G, Di Segni M, Vito C de, Grazhdani H, Isidori AM, Giannetta E, Redler A, Frattaroli F, Giacomelli L, Di Rocco G, Catalano C, D'Ambrosio F. Strain ratio ultrasound elastography increases the accuracy of colour-Doppler ultrasound in the evaluation of Thy-3 nodules. A bi-centre university experience. *Eur Radiol* 2016; 26: 1441–1449

Carlsen JF, Ewertsen C, Lönn L, Nielsen MB. Strain Elastography Ultrasound: An Overview with Emphasis on Breast Cancer Diagnosis. *Diagnostics* 2013; 3: 117–125

Carneiro-Pla D. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules for thyroid cancer. *Current opinion in oncology* 2013; 25: 1–5

Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48: 835–847

Castéra L, Foucher J, Bernard P-H, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, Couzigou P, Lédighen V de. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828–835

Catalano O, Voit C, Sandomenico F, Mandato Y, Petrillo M, Franco R, Botti G, Caracò C, Mozzillo N, D'Errico AG. Previously reported sonographic appearances of regional melanoma metastases are not likely due to necrosis. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 1041–1049

Chamming's F, Latorre-Ossa H, Le Frère-Belda MA, Fitoussi V, Quibel T, Assayag F, Marangoni E, Autret G, Balvay D, Pidial L, Gennisson JL, Tanter M, Cuenod CA, Clément O, Fournier LS. Shear wave elastography of tumour growth in a human breast cancer model with pathological correlation. *Eur Radiol* 2013; 23: 2079–2086

Chang JM, Moon WK, Cho N, Kim SJ. Breast mass evaluation: factors influencing the quality of US elastography. *Radiology* 2011; 259: 59–64

Chang JM, Won J-K, Lee K-B, Park IA, Yi A, Moon WK. Comparison of shear-wave and strain ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: W347-56

Cho N, Moon WK, Kim HY, Chang JM, Park SH, Lyou CY. Sonoelastographic strain index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1–7

Choo D, Shin KS, Min JH, You S-K, Kim K-H, Lee JE. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis with ElastPQ in Patients with Chronic Viral Hepatitis: Comparison Using Histopathological Findings. *Diagnostics* 2022; 12

Cohen J, Riishede I, Carlsen JF, Lambine T-L, Dam MS, Petersen MM, Nielsen MB, Ewertsen C. Can Strain Elastography Predict Malignancy of Soft Tissue Tumors in a Tertiary Sarcoma Center? *Diagnostics* 2020; 10

Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja OH, Klauser AS, Sporea I, Calliada F, Cantisani V, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Fromageau J, Havre RF, Jenssen C, Ohlinger R, Săftoiu A, Schaefer F, Dietrich CF. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med* 2013; 34: 238–253

Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Dighe M, Vinayak S, Xu J-M, Dietrich CF. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4. Thyroid. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2017; 43: 4–26

Cosgrove DO, Berg WA, Doré CJ, Skyba DM, Henry J-P, Gay J, Cohen-Bacrie C. Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *Eur Radiol* 2012; 22: 1023–1032

Dhyani M, Anvari A, Samir AE. Ultrasound elastography: liver. *Abdominal imaging* 2015; 40: 698–708

Dietrich CF. *Endosonographie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008

Dietrich CF, Barr RG, Farrokh A, Dighe M, Hocke M, Jenssen C, Dong Y, Saftoiu A, Havre RF. Strain Elastography - How To Do It? *Ultrasound Int Open* 2017; 3: E137-E149

Dong Y, Zhou C, Zhou J, Yang Z, Zhang J, Zhan W. Breast strain elastography: Observer variability in data acquisition and interpretation. *Eur J Radiol* 2018; 101: 157–161

Doshi DJ, March DE, Crisi GM, Coughlin BF. Complex cystic breast masses: diagnostic approach and imaging-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2007; 27 Suppl 1: S53-64

Einhaus F, Greim CA. *Allgemeine Grundlagender Sonographie, Teil 1. Physikalische Prinzipien, bildgebende und Dopplerverfahren*. *Der Anaesthesist* 2015; 64: 795-806; quiz 807-9

Elkateb Hachemi M, Callé S, Remenieras JP. Transient displacement induced in shear wave elastography: comparison between analytical results and ultrasound measurements. *Ultrasonics* 2006; 44 Suppl 1: e221-225

Enshaei A, Mohammadi A, Moosavi Toomatari SB, Yekta Z, Moosavi Toomatari SE, Ghasemi-Rad M, Shampour SZ, Sarabi ZK, Sepehrvand N. Diagnostic value of a power Doppler ultrasound-based malignancy index for differentiating malignant and benign solid breast lesions. *Indian J Cancer* 2020; 57: 44–48

Ermert H, Hansen C. Ultraschall. In: Dössel O, Buzug T, Hrsg. Biomedizinische Technik-Medizinische Bildgebung. Deutschland: De Gruyter, 2014: 236-250

Esen G, Gurses B, Yilmaz MH, Ilvan S, Ulus S, Celik V, Farahmand M, Calay OO. Gray scale and power Doppler US in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes. *Eur Radiol* 2005; 15: 1215–1223

Farrokh A, Wojcinski S, Degenhardt F. Diagnostische Aussagekraft der Strain-Ratio-Messung zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Brusttumoren. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 400–405

Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* 2012; 56: 2125–2133

Ferraioli G, Wong VW-S, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, Choi BI, Wilson SR, Kudo M, Barr RG. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2018; 44: 2419–2440

Flachskampf FA, Voigt JU. Physikalische und Technische Grundlagen. In: Flachskampf FA, Hrsg. Praxis der Echokardiografie. Stuttgart, New York, NY: THIEME, 2011

Fornage BD, Tassin GB. Sonographic appearances of superficial soft tissue lipomas. *J Clin Ultrasound* 1991; 19: 215–220

Foucher J, Castéra L, Bernard P-H, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, Couzigou P, Lédighen V de. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 411–412

Frank ML, Schäfer SD, Möllers M, Falkenberg MK, Braun J, Möllmann U, Strube F, Fruscalzo A, Amler S, Klockenbusch W, Schmitz R. Stellenwert der transvaginalen Elastografie in der Diagnose von uterinen Myomen und Adenomyose. *Ultraschall Med* 2016; 37: 373–378

Frey H. Realtime-Elastographie. Ein neues sonographisches Verfahren für die Darstellung der Gewebeelastizität. *Der Radiologe* 2003; 43: 850–855

Friedrich-Rust M, Meyer G, Dauth N, Berner C, Bogdanou D, Herrmann E, Zeuzem S, Bojunga J. Interobserver agreement of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) and strain elastography for the assessment of thyroid nodules. *PLOS ONE* 2013; 8: e77927

Fritscher-Ravens A. Blue clouds and green clouds: virtual biopsy via EUS elastography? *Endoscopy* 2006; 38: 416–417

Frullo N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013; 94: 515-534

Gandhi J, Zaidi S, Shah J, Joshi G, Khan SA. The Evolving Role of Shear Wave Elastography in the Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *Ultrasound Quarterly* 2018; 34: 245–249

Garino F, Deandrea M, Motta M, Mormile A, Ragazzoni F, Palestini N, Freddi M, Gasparri G, Sgotto E, Pacchioni D, Limone PP. Diagnostic performance of elastography in cytologically indeterminate thyroid nodules. *Endocrine* 2015; 49: 175–183

Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zuurbier RA, Magnant CM, Pennanen MF. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology* 1997; 202: 79–86

Garra BS. Elastography: history, principles, and technique comparison. *Abdominal imaging* 2015; 40: 680–697

Gennisson J-L, Grenier N, Combe C, Tanter M. Supersonic shear wave elastography of in vivo pig kidney: influence of blood pressure, urinary pressure and tissue anisotropy. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2012; 38: 1559–1567

Gheonea IA, Stoica Z, Bondari S. Differential diagnosis of breast lesions using ultrasound elastography. *Indian J Radiol Imaging* 2011; 21: 301–305

Ginat DT, Destounis SV, Barr RG, Castaneda B, Strang JG, Rubens DJ. US elastography of breast and prostate lesions. *RadioGraphics* 2009; 29: 2007–2016

Giovagnorio F, Caiazzo R, Avitto A. Evaluation of vascular patterns of cervical lymph nodes with power Doppler sonography. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 71–76

Giurgiu CR, Manea C, Crişan N, Bungărdean C, Coman I, Ducea SM. Real-time sonoelastography in the diagnosis of prostate cancer. *Medical Ultrasonography* 2011; 13: 5–9

Giuseppetti GM, Martegani A, Di Cioccio B, Baldassarre S. Elastosonography in the diagnosis of the nodular breast lesions: preliminary report. *La Radiologia medica* 2005; 110: 69–76

Goddi A, Sacchi A, Magistretti G, Almolla J, Salvatore M. Real-time tissue elastography for testicular lesion assessment. *Eur Radiol* 2012; 22: 721–730

Götzberger M, Lukas N, Korch D, Roth-Szadorski M, Schulte-Frohlinde E. Nutzen der ARFI Messung im klinischen Alltag zur Detektion einer Leberzirrhose bei Patienten mit Fettleber. *Ultraschall in Med* 2014; 35: P3_7

Griffith JF, Chan DPN, Kumta SM, Chow LTC, Ahuja AT. Does Doppler analysis of musculoskeletal soft-tissue tumours help predict tumour malignancy? *Clinical radiology* 2004; 59: 369–375

Gürüf A, Öztürk M, Bayrak İK, Polat AV. Shear wave versus strain elastography in the differentiation of benign and malignant breast lesions. *Turk J Med Sci* 2019; 49: 1509–1517

Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, La Rosée K, Tiemann K, Voigt J-U, Bardeleben RS von, Zahn R, Knebel F. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie* 2020; 14: 396–431

Hahn S, Lee YH, Lee SH, Suh J-S. Value of the Strain Ratio on Ultrasonic Elastography for Differentiation of Benign and Malignant Soft Tissue Tumors. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 121–127

Hao S-Y, Jiang Q-C, Zhong W-J, Zhao X-B, Yao J-Y, Li L-J, Luo B-M, Ou B, Zhi H. Ultrasound Elastography Combined With BI-RADS-US Classification System: Is It Helpful for the Diagnostic Performance of Conventional Ultrasonography? *Clinical breast cancer* 2016; 16: e33-41

Hinz T, Hoeller T, Wenzel J, Bieber T, Schmid-Wendtner M-H. Real-time tissue elastography as promising diagnostic tool for diagnosis of lymph node metastases in patients with malignant melanoma: a prospective single-center experience. *DRM* 2013; 226: 81–90

Hirose A, Okada Y, Morita E, Tanaka Y. Benign symmetric lipomatosis associated with alcoholism. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2006; 45: 1001–1005

Hocevar M, Bracko M, Pogacnik A, Vidergar-Kralj B, Besic N, Zgajnar J, Music MM. The role of preoperative ultrasonography in reducing the number of sentinel lymph node procedures in melanoma. *Melanoma Research* 2004; 14: 533

Hoffmann K, Dirting K, Stücker M, el-Gammal S, Wilmert M, Altmeyer WP. Geschichte der hochfrequenten Sonographie. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 1994; 15: 192–197

Hoffmann K, Hölzle E, Ulrich J, Dill-Müller D, Blum A, Gottlöber P. Leitlinien zur Qualitätssicherung der Sonographie in der Dermatologie. Fassung der Untergruppe Ultraschall in der Dermatologie der Subkommission Physikalische Verfahren in der Dermatologie vom Januar 2000. *Hautarzt* 2001; 52: 304–311

Hong Y, Liu X, Li Z, Zhang X, Chen M, Luo Z. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 861–867

Huang C-C, Ko S-F, Huang H-Y, Ng S-H, Lee T-Y, Lee Y-W, Chen M-C. Epidermal cysts in the superficial soft tissue: sonographic features with an emphasis on the pseudotestis pattern. *J Clin Ultrasound* 2011; 30: 11–17

Idrees A, Shahzad R, Fatima I, Shahid A. Strain Elastography for Differentiation between Benign and Malignant Thyroid Nodules. *J Coll Physicians Surg Pak* 2020; 30: 369–372

Inampudi P, Jacobson JA, Fessell DP, Carlos RC, Patel SV, Delaney-Sathy LO, van Holsbeeck MT. Soft-tissue lipomas: accuracy of sonography in diagnosis with pathologic correlation. *Radiology* 2004; 233: 763–767

Iro H, Uttenweiler V, Zenk J. Hochauflösende Sonographie der Haut. In: Iro H, Uttenweiler V, Zenk J, Hrsg. Kopf-Hals-Sonographie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2000: 127–131

Ishibashi N, Yamagata K, Sasaki H, Seto K, Shinya Y, Ito H, Shinozuka K, Yanagawa T, Onizawa K, Bukawa H. Real-time tissue elastography for the diagnosis of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2012; 38: 389–395

Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239: 341–350

Jales RM, Dória MT, Serra KP, Miranda MM, Menossi CA, Schumacher K, Sarian LO. Power Doppler Ultrasonography and Shear Wave Elastography as Complementary Imaging Methods for Suspected Local Breast Cancer Recurrence. *J Ultrasound Med* 2018; 37: 1493–1501

Janssen J. (E)US-Elastografie: Heutiger Stand und Perspektiven. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 572–579

Janssen J, Schlörer E, Greiner L. Endosonographische Elastographie des Pankreas. *Z Gastroenterol* 2007; 45

Jemec GB, Gniadecka M, Ulrich J. Ultrasound in dermatology. Part I. High frequency ultrasound. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 492–497

Jenderka K-V, Delorme S. Verfahren der Dopplersonographie. *Der Radiologe* 2015; 55: 593-609; quiz 610

Junker D, Schäfer G, Aigner F, Schullian P, Pallwein-Prettner L, Bektic J, Horninger W, Halpern EJ, Frauscher F. Potentials and limitations of real-time elastography for prostate cancer detection: a whole-mount step section analysis. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 193213

Kaps M, Reutern G-M von, Stolz E, Büdigen HJ von. *Sonografie in der Neurologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2017

Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, Wittekind C, Neuschulz M, Mössner J, Berg T, Tröltzsch M, Keim V. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1458–1467

Kefalianakis F. Grundlagen der Sonografie. In: Kefalianakis F, Hrsg. *Leitfaden Sonografie für Anästhesisten*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006: 4-11

Kilian U, Weber C. *Lexikon der Physik*. Heidelberg, Neckar: Spektrum Akademischer Verlag GmbH, 2003

Klein B. *FEM*. Wiesbaden: Vieweg + Teubner, 2010

Kleinerman R, Whang TB, Bard RL, Marmor ES. Ultrasound in dermatology: principles and applications. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 478–487

Kreienberg, R., et al., Bildgebende Verfahren: Früherkennung und Diagnostik, in Management des Mammakarzinoms. In: Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D, Hrsg. *Management des Mammakarzinoms*. Springer: Heidelberg, 2006:138-141.

Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrasonic Imaging* 1998; 20: 260–274

Kurt A, Gunes Tatar I, Ipek A, Hekimoglu B. B-mode and elastosonographic evaluation to determine the reference elastosonography values for cervical lymph nodes. *ISRN radiology* 2013; 2013: 895287

Kuwano Y, Ishizaki K, Watanabe R, Nanko H. Efficacy of diagnostic ultrasonography of lipomas, epidermal cysts, and ganglions. *Arch Dermatol* 2009; 145: 761–764

Kyriakidou G, Friedrich-Rust M, Bon D, Sircar I, Schrecker C, Bogdanou D, Herrmann E, Bojunga J. Comparison of strain elastography, point shear wave elastography using acoustic radiation force impulse imaging and 2D-shear wave elastography for the differentiation of thyroid nodules. *PLOS ONE* 2018; 13: e0204095

Lakkaraju A, Sinha R, Garikipati R, Edward S, Robinson P. Ultrasound for initial evaluation and triage of clinically suspicious soft-tissue masses. *Clinical radiology* 2009; 64: 615–621

Lédinghen V de, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int* 2010; 30: 1043–1048

Lee HW, Kim TH, Cho JW, Ryu BY, Kim HK, Choi CS. Multiple symmetric lipomatosis: Korean experience. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* 2003; 29: 235–240

Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Bröcker EB, Voit C, Gollnick H, Marsch W, Wollina U, Meier F, Garbe C. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 37-45

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3. Verfügbar unter https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf (Zugriff am 29.03.2022)

Leong SS, Wong JHD, Md Shah MN, Vijayanathan A, Jalalonmuhali M, Ng KH. Shear wave elastography in the evaluation of renal parenchymal stiffness in patients with chronic kidney disease. *Br J Radiol* 2018; 91: 20180235

Li L, Zhou X, Zhao X, Hao S, Yao J, Zhong W, Zhi H. B-Mode Ultrasound Combined with Color Doppler and Strain Elastography in the Diagnosis of Non-mass Breast Lesions: A Prospective Study. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2017; 43: 2582–2590

Liu X-J, Zhu Y, Liu P-F, Xu Y-L. Elastography for breast cancer diagnosis: a useful tool for small and BI-RADS 4 lesions. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 10739–10743

Lorenzen J, Sinkus R, Adam G. Elastographie: Quantitative Bildgebung nlder elastischen Gewebeeigenschaften. *Rofo* 2003; 175: 623–630

López C, Roca V, Alcántara M, Díaz N, Palacios G. Ultrasonographic and power Doppler appearance of locoregional metastases from cutaneous melanoma. *Radiologia* 2008; 50(6):483-488

Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Hiraoka M, Insana MF, Brill AB, Saga T, Togashi K. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography--initial experience. *Radiology* 2007; 243: 258–267

Madjar H. Dopplersonographie. In: Madjar H, Hrsg. *Kursbuch Mammasonographie*. s.l.: THIEME, 2005

Madjar H, Neumann-Schmid S, Hrsg. Kursbuch Mammasonografie. Stuttgart, New York: THIEME, 2012

Madjar H, Münch S, Sauerbrei W, Bauer M, Schillinger H. Differenzierte Mammadiagnostik durch CW-Doppler-Ultraschall. *Der Radiologe* 1990; 30: 193–197

Madjar H, Sauerbrei W, Prömpeler HJ, Wolfarth R, Gufler H. Color Doppler and duplex flow analysis for classification of breast lesions. *Gynecologic oncology* 1997; 64: 392–403

Magarelli N, Carducci C, Bucalo C, Filograna L, Rapisarda S, Waure C de, Dell'Atti C, Maccauro G, Leone A, Bonomo L. Sonoelastography for qualitative and quantitative evaluation of superficial soft tissue lesions: a feasibility study. *Eur Radiol* 2014; 24: 566–573

Manchanda S, Vora Z, Sharma R, Hari S, Das CJ, Kumar S, Kachhawa G, Khan MA. Quantitative Sonoelastographic Assessment of the Normal Uterus Using Shear Wave Elastography: An Initial Experience. *J Ultrasound Med* 2019; 38: 3183–3189

Mandava A, Ravuri PR, Konathan R. High-resolution ultrasound imaging of cutaneous lesions. *Indian J Radiol Imaging* 2013; 23: 269-277

Marks RM, Knight AG, Laidler P, Hrsg. *Atlas of Skin Pathology*. Dordrecht: Springer Netherlands 1986: 93-96

Martin RM. Piezoelectricity. *Phys. Rev. B* 1972; 5: 1607–1613

Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, Rassner G, Garbe C. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 147: 62–70

- Menezes R, Sardessai S, Furtado R, Sardessai M. Correlation of Strain Elastography with Conventional Sonography and FNAC/Biopsy. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: TC05-10
- Merino S, Arrazola J, Cárdenas A, Mendoza M, Miguel P de, Fernández C, Ganado T. Utility and interobserver agreement of ultrasound elastography in the detection of malignant thyroid nodules in clinical care. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 2142–2148
- Metzler G. Zysten und Pseudozysten. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH, Hrsg. *Histopathologie der Haut*. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg, 2003: 711–727
- Misner SC, Mariash SA, Alvarez G. Ruptured plantar epidermal inclusion cyst with foreign body giant cell reaction. *J Foot Surg* 1991; 30: 38–42
- Moll I, Moll R. Kutane Metastasen - Klinik, Histopathologie und spezielle Marker. *Akt Dermatol* 2005; 31: 541–548
- Moon HJ, Sung JM, Kim E-K, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology* 2012; 262: 1002–1013
- Nazarian LN, Alexander AA, Kurtz AB, Capuzzi DM, Rawool NM, Gilbert KR, Mastrangelo MJ. Superficial melanoma metastases: appearances on gray-scale and color Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 459–463
- Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2002; 28: 227–235
- Oglat AA, Matjafri MZ, Suardi N, Oqlat MA, Abdelrahman MA, Oqlat AA. A review of medical doppler ultrasonography of blood flow in general and especially in common carotid artery. *J Med Ultrasound* 2018; 26:3-13

Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging* 1991; 13: 111–134

Park SH, Kim SJ, Kim E-K, Kim MJ, Son EJ, Kwak JY. Interobserver agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: W416-23

Paunipagar BK, Griffith JF, Rasalkar DD, Chow LTC, Kumta SM, Ahuja A. Ultrasound features of deep-seated lipomas. *Insights Imaging* 2010; 1: 149–153

Plewig G. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Berlin, Heidelberg: Springer, 2018

Püttmann S, Koch J, Steinacker JP, Schmidt SA, Seufferlein T, Kratzer W, Schmidberger J, Manfras B. Ultrasound point shear wave elastography of the pancreas: comparison of patients with type 1 diabetes and healthy volunteers - results from a pilot study. *BMC Med Imaging* 2018; 18: 52

Rago T, Scutari M, Santini F, Loiacono V, Piaggi P, Di Coscio G, Basolo F, Berti P, Pinchera A, Vitti P. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5274–5280

Ranjesh M, Hajibonabi F, Seifar F, Tarzamni MK, Moradi B, Khamnian Z. Diagnostic Value of Elastography, Strain Ratio, and Elasticity to B-Mode Ratio and Color Doppler Ultrasonography in Breast Lesions. *Int J Gen Med* 2020; 13: 215–224

Rauschenberg R. Therapie von Hautmetastasen Therapie von Hautmetastasen unter besonderer Berücksichtigung des malignen Melanoms. *Haut* 2015: 109-112

Rehberger P, Eppinger S, Stein A, Schmitt J. Therapie von Hautmetastasen beim malignen Melanom. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2006; 57: 1143-51; quiz 1152-3

Reifenberger, J. Gardner-Syndrom. In: Szeimies R, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M, Hrsg. *Tumoren der Haut*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009: 30-31

Rettenbacher T. Sonography of peripheral lymph nodes part 2: Doppler criteria and typical findings of distinct entities. *Ultraschall Med* 2014; 35: 10-27; quiz 28-32

Riishede I, Ewertsen C, Carlsen J, Petersen MM, Jensen F, Nielsen MB. Strain Elastography for Prediction of Malignancy in Soft Tissue Tumours--Preliminary Results. *Ultraschall in Med* 2015; 36: 369–374

Rombach GA. *Anwendung der Finite-Elemente-Methode im Betonbau*. Berlin: Ernst, 2007

Rossi CR, Mocellin S, Scagnet B, Foletto M, Vecchiato A, Pilati P, Tregnaghi A, Zavagno G, Stramare R, Rubaltelli L, Montesco C, Borsato S, Rubello D, Lise M. The role of preoperative ultrasound scan in detecting lymph node metastasis before sentinel node biopsy in melanoma patients. *J Surg Oncol* 2003; 83: 80–84

Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology* 1994; 190: 853–856

Rubinstein A, Goor Y, Gazit E, Cabili S. Non-symmetric subcutaneous lipomatosis associated with familial combined hyperlipidaemia. *Br J Dermatol* 1989; 120: 689–694

Ruzicka T, Vieluf D, Landthaler M, Braun-Falco O. Benign symmetric lipomatosis Launois-Bensaude. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 663–674

Rydholm A, Berg NO. Size, site and clinical incidence of lipoma. Factors in the differential diagnosis of lipoma and sarcoma. *Acta orthopaedica Scandinavica* 1983; 54: 929–934

Sack I. Magnetresonanz-Elastographie. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 2008; 133: 247–251

Săftoiu A, Vilmann P, Ciurea T, Popescu GL, Iordache A, Hassan H, Gorunescu F, Iordache S. Dynamic analysis of EUS used for the differentiation of benign and malignant lymph nodes. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 66: 291–300

Salavastru CM, Butacu A-I, Fritz K, Eren S, Tiplica G-S. Gutartige Hauttumoren bei Kindern. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2022; 73: 127–137

Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2003; 29: 1705–1713

Sattler E, Dill-Müller D, Blum A, El Gammal S, Freitag M, Gottlöber P, Hoffmann K, Schatz H, Stücker M, Ulrich J, Voit C, Welzel J, Schmid-Wendtner M-H. *Sonographie der Haut und Subkutis einschließlich subkutaner Lymphknoten Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie* 2006: Springer, Berlin, Heidelberg, 2007: 623–640

Schäfer-Hesterberg G, Schoengen A, Sterry W, Voit C. Use of ultrasound to early identify, diagnose and localize metastases in melanoma patients. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2007; 7: 1707–1716

Schlegel JC. Technische Grundlagen der Ultraschall-Bildgebung. *Rofo* 2009; 181

Schmid-Wendtner M-H, Paerschke G, Baumert J, Plewig G, Volkenandt M. Value of ultrasonography compared with physical examination for the detection of locoregional metastases in patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Research* 2003; 13: 183

Schmid-Wendtner M-H, Burgdorf W. Ultrasound scanning in dermatology. *Arch Dermatol* 2005; 141: 217–224

Schmid-Wendtner M-H, Hinz T, Wenzel J, Wendtner C-M. Real time tissue elastography for diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2011; 52: 713–715

Schmid-Wendtner M-H, Valesky E. Sonografie von Haut und Lymphknoten Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie: Springer, Berlin, Heidelberg, 2018: 69–76

Schorr F, Hartmann D, Jakobs R. EUS-Elastografie zur Differenzialdiagnostik von Tumoren im oberen Gastrointestinaltrakt. *Endo heute* 2010; 23

Schuch A, Plötz SG, Hein R, Ring J. Lipome und andere Fettgewebstumoren. In: Plötz S, Hein R, Ring J, Biedermann T, Hrsg. Häufige Hauttumoren in der Praxis. Berlin, Heidelberg: Springer, 2019: 45–49

Schulte M, Baer A von, Schultheiss M, Scheil-Bertram S. Sonografische Klassifikation solider Weichteiltumoren. *Ultraschall in Med* 2010; 31: 182–190

Scotto Di Santolo M, Sagnelli M, Mancini M, Scalvenzi M, Delfino M, Schonauer F, Molea G, Ayala F, Salvatore M. High-resolution color-Doppler ultrasound for the study of skin growths. *Archives of dermatological research* 2015; 307: 559–566

Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, Castera L, Choi BI, Chou Y-H, Cosgrove D, Dietrich CF, Ding H, Amy D, Farrokh A, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Nakashima K, Schafer F, Sporea I, Suzuki S, Wilson S, Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2015; 41: 1126–1147

Self TH, Akins D. Dramatic reduction in lipoma associated with statin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: S30-1

Selke P. Die Anwendung der Finite-Elemente-Methode in der Lehre und Erzeugnisentwicklung an der Technischen Fachhochschule Wildau. *Wissenschaftliche Beiträge / Technische Hochschule Wildau*, 1995

Seo M, Ahn HS, Park SH, Lee JB, Choi BI, Sohn Y-M, Shin SY. Comparison and Combination of Strain and Shear Wave Elastography of Breast Masses for Differentiation of Benign and Malignant Lesions by Quantitative Assessment: Preliminary Study. *J Ultrasound Med* 2018; 37: 99–109

Siebers S, Seheipers U, Lorenz A, Pesavento A, Ermert H. ECHTZEIT-ELASTOGRAPHIE UND VIBROGRAPHIE: ABBILDUNG ELASTISCHER GEWEBEEIGENSCHAFTEN MIT ULTRASCHALL. *1862-278X* 2001; 46: 60–61

Signorini M, Campiglio GL. Posttraumatic lipomas: where do they really come from? *Plastic and Reconstructive Surgery* 1998; 101: 699–705

Singer EA, Golijanin DJ, Davis RS, Dogra V. What's new in urologic ultrasound? *Urologic Clinics of North America* 2006; 33: 279–286

Sinha D, Sharma S, Kundaragi NG, Kale SK. Added value of strain elastography in the characterisation of breast lesions: A prospective study. *Ultrasound* 2020; 28: 164–173

Sohn C, Frey H. Technische Grundlagen der Mammasonographie. In: Sohn C, Blohmer JU, Hrsg. Mammasonographie. Lehratlas zur Technik und Befundinterpretation. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006: 1-13

Solivetti FM, Di Luca Sidozzi A, Pirozzi G, Coscarella G, Brigida R, Eibenschutz L. Sonographic evaluation of clinically occult in-transit and satellite metastases from cutaneous malignant melanoma. *La Radiologia medica* 2006; 111: 702–708

Sporea I, Bota S, Jurchis A, Sirli R, Grădinaru-Tascău O, Popescu A, Ratiu I, Szilaski M. Acoustic radiation force impulse and supersonic shear imaging versus transient elastography for liver fibrosis assessment. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2013; 39: 1933–1941

Srivastava A, Webster DJ, Woodcock JP, Shrotria S, Mansel RE, Hughes LE. Role of Doppler ultrasound flowmetry in the diagnosis of breast lumps. *Br J Surg* 1988; 75: 851–853

Starritt EC, Uren RF, Scolyer RA, Quinn MJ, Thompson JF. Ultrasound examination of sentinel nodes in the initial assessment of patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 18–23

Stein J, Martin C. Physikalisch-technische Grundlagen. In: Schmidt G, Görg C, Hrsg. Kursbuch Ultraschall. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008: 13-19

Sterry W. Kurzlehrbuch Dermatologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2018

Stolz E und Reutern HJ von. Physikalische und technische Grundlagen der Ultraschallanwendung. In: Kaps M, Reutern G-M von, Stolz E, Büdingen HJ von, Hrsg. Ultraschall in der Neurologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2017: 1-31

Stolz W, Hänßle H, Sattler E, Welzel J, Hrsg. Bildgebende Diagnostik in der Dermatologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2018

Takamura T, Motosugi U, Sasaki Y, Kakegawa T, Sato K, Glaser KJ, Ehman RL, Onishi H. Influence of Age on Global and Regional Brain Stiffness in Young and Middle-Aged Adults. *J Magn Reson Imaging* 2020; 51: 727–733

Takemura N, Fujii N, Tanaka T. Epidermal cysts: the best surgical method can be determined by ultrasonographic imaging. *Clinical and Experimental Dermatology* 2007; 32: 445–447

Taljanovic MS, Gimber LH, Becker GW, Latt LD, Klauser AS, Melville DM, Gao L, Witte RS. Shear-Wave Elastography: Basic Physics and Musculoskeletal Applications. *RadioGraphics* 2017; 37: 855–870

Tanaka T, Kamata M, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A, Ishikawa T, Ohnishi T, Tada Y. Usefulness of real-time elastography for diagnosing lymph node metastasis of skin cancer: does elastography potentially eliminate the need for sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 754–761

Teng J, Chen M, Gao Y, Yao Y, Chen L, Xu D. Transrectal sonoelastography in the detection of prostate cancers: a meta-analysis. *BJU International* 2012; 110: E614-20

Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 73–98

Thomas A, Kümmel S, Fritzsche F, Warm M, Ebert B, Hamm B, Fischer T. Real-time sonoelastography performed in addition to B-mode ultrasound and mammography: improved differentiation of breast lesions? *Academic Radiology* 2006; 13: 1496–1504

Thomas A, Degenhardt F, Farrokh A, Wojcinski S, Slowinski T, Fischer T. Significant differentiation of focal breast lesions: calculation of strain ratio in breast sonoelastography. *Academic Radiology* 2010; 17: 558–563

Trimboli P, Guglielmi R, Monti S, Misischi I, Graziano F, Nasrollah N, Amendola S, Morgante SN, Deiana MG, Valabrega S, Toscano V, Papini E. Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real-time elastography: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4524–4530

Tschammler A, Hahn D. Multivariate analysis of the adjustment of the colour duplex unit for the differential diagnosis of lymph node alterations. *Eur Radiol* 1999; 9: 1445–1450

Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54: 650–659

Turgut E, Celenk C, Tanrivermis Sayit A, Bekci T, Gunbey HP, Aslan K. Efficiency of B-mode Ultrasound and Strain Elastography in Differentiating Between Benign and Malignant Cervical Lymph Nodes. *Ultrasound Quarterly* 2017; 33: 201–207

Uhl M, Herget G, Hettmer S, Kalle T von. Knochen- und Weichteiltumoren im Kindesalter: Vorschlag für ein rational-diagnostisches Vorgehen. *Der Radiologe* 2021; 61: 649–65

Ulrich J, Gollnick H. Differential diagnosis of cutaneous and subcutaneous tumours assessed by 7.5 MHz ultrasonography. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 187–189

Ulrich J, Schwürzer-Voit M, Jenderka K-V, Voit C. Sonographische Diagnostik in der Dermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 1083–1100

van Thielen J, van Loo S, van der Stighelen Y. Case report: a gastric lipoma in a morbid obese man. *Acta Chirurgica Belgica* 2012; 112: 393–394

Varghese T. Quasi-Static Ultrasound Elastography. *Ultrasound clinics* 2009; 4: 323–338

Vincent LM, Parker LA, Mittelstaedt CA. Sonographic appearance of an epidermal inclusion cyst. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 609–611

Vockelmann C. Sonographie. In: Hartmann T, Kahl-Scholz M, Vockelmann C, Hrsg. Fachwissen MTRA. Berlin, Heidelberg: Springer, 2018: 195–203

Waage JER, Rafaelsen SR, Borley NR, Havre RF, Gubberud ET, Leh S, Kolbro T, Hagen KK, Eide GE, Pfeffer F. Strain Elastography Evaluation of Rectal Tumors: Inter- and Intraobserver Reproducibility. *Ultraschall Med* 2015; 36: 611–617

Wang H, Brylka D, Sun L-N, Lin Y-Q, Sui G-Q, Gao J. Comparison of strain ratio with elastography score system in differentiating malignant from benign thyroid nodules. *Clinical Imaging* 2013; 37: 50–55

Wang RY, Zhang YW, Gao ZM, Wang XM. Role of sonoelastography in assessment of axillary lymph nodes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical radiology* 2020; 75: 320.e1-320.e7

Wei Q, Yan Y-J, Wu G-G, Ye X-R, Jiang F, Liu J, Wang G, Wang Y, Wang Y, Pan Z-P, Hu J-H, Song J, Dietrich CF, Cui X-W. Added Value of a New Strain Elastography Technique in Conventional Ultrasound for the Diagnosis of Breast Masses: A Prospective Multicenter Study. *Frontiers in oncology* 2021; 11: 779612

Weismann C. Sonoelastographie der Mamma. *Der Radiologe* 2021; 61: 170–176

Wojcinski S, Farrokh A, Weber S, Thomas A, Fischer T, Slowinski T, Schmidt W, Degenhardt F. Multicenter study of ultrasound real-time tissue elastography in 779 cases for the assessment of breast lesions: improved diagnostic performance by combining the BI-RADS®-US classification system with sonoelastography. *Ultraschall Med* 2010; 31: 484–491

Wüstemann M, Gremm B, Scharf A, Baier P, Sohn C. Power-Doppler-Sonographie zur Prognoseeinschätzung von Mammakarzinomen: Gegenwärtig keine Änderung des therapeutischen Managements gerechtfertigt. *Geburtsh u Frauenheilk* 2002; 62: 652–656

- Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, Royal R, Cormier JN. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 129–142
- Xue J, Cao X-L, Shi L, Lin C-H, Wang J, Wang L. The diagnostic value of combination of TI-RADS and ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *Clinical Imaging* 2016; 40: 913–916
- Yamakawa M, Shiina T. Strain Estimation Using the Extended Combined Autocorrelation Method. *Jpn. J. Appl. Phys.* 2001; 40: 3872–3876
- Yeo SH, Kim GR, Lee SH, Moon WK. Comparison of Ultrasound Elastography and Color Doppler Ultrasonography for Distinguishing Small Triple-Negative Breast Cancer From Fibroadenoma. *J Ultrasound Med* 2018; 37: 2135–2146
- Yi A, Cho N, Chang JM, Koo HR, La Yun B, Moon WK. Sonoelastography for 1,786 non-palpable breast masses: diagnostic value in the decision to biopsy. *Eur Radiol* 2012; 22: 1033–1040
- You Y, Song Y, Li S, Ma Z, Bo H. Quantitative and Qualitative Evaluation of Breast Cancer Prognosis: A Sonographic Elastography Study. *Med Sci Monit* 2019; 25: 9272–9279
- Youk JH, Son EJ, Gweon HM, Kim H, Park YJ, Kim J-A. Comparison of strain and shear wave elastography for the differentiation of benign from malignant breast lesions, combined with B-mode ultrasonography: qualitative and quantitative assessments. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2014; 40: 2336–2344
- Zakaria OM, Mousa A, AlSadhan R, Sultan TA, Eid AF, Daoud MY, Al-Taher A, Zakaria HM, Swaroop K, El-Gibaly AM, Al-Arfaj H, Abdelbary EM. Reliability of sonoelastography in predicting pediatric cervical lymph node malignancy. *Pediatric surgery international* 2018; 34: 885–89

Zbytek B, Carlson JA, Granese J, Ross J, Mihm MC, Slominski A. Current concepts of metastasis in melanoma. *Expert review of dermatology* 2008; 3: 569–585

Zhang M, Nigwekar P, Castaneda B, Hoyt K, Joseph JV, Di Sant'Agnese A, Messing EM, Strang JG, Rubens DJ, Parker KJ. Quantitative characterization of viscoelastic properties of human prostate correlated with histology. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2008; 34: 1033–1042

Zhang Y, Meng Z, Xu Y, Lu Q, Hou R, Cai X, Lin L, Luo Y, Wei F, Zheng Y, Hu B. Real-Time Elastography in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review. *Medical Ultrasonography* 2019; 21: 327–335

Zhi H, Xiao X-Y, Yang H-Y, Wen Y-L, Ou B, Luo B-M, Liang B-L. Semi-quantitating stiffness of breast solid lesions in ultrasonic elastography. *Academic Radiology* 2008; 15: 1347–1353

Zhi H, Xiao X-Y, Yang H-Y, Ou B, Wen Y-L, Luo B-M. Ultrasonic elastography in breast cancer diagnosis: strain ratio vs 5-point scale. *Academic Radiology* 2010; 17: 1227–1233

Zografos GC, Kouerinis I, Kalliopi P, Karmen K, Evagelos M, Androulakis G. GIANT LIPOMA OF THE THIGH IN A PATIENT WITH MORBID OBESITY. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2002; 109: 1467

9. Danksagung

Zunächst möchte ich an dieser Stelle meinem Doktorvater PD Dr. med Torsten Hinz für die Vergabe des Themas und der guten Betreuung danken.

Des Weiteren gilt großer Dank meiner Schwester Jelena für die intensive Unterstützung in der letzten Zeit der Anfertigung dieser Dissertation.

Zuletzt, aber nicht weniger bedeutsam, danke ich meinem Mann, meinem Sohn und meiner Tochter sowie meinen Eltern für die stetige Geduld und Motivation der letzten Jahre.