

1 Einleitung

1.1 Ultraschall in der klinischen Diagnostik

Die Rückstreuung von mechanischen Druckwellen an Inhomogenitäten der akustischen Impedanz in biologischem Gewebe bildet die Grundlage bildgebender Ultraschallverfahren. Die Darstellung erfolgt dabei vornehmlich mit fokussierenden B-Bild-Geräten. Diese Geräte erzeugen aus der Einhüllenden der gleichgerichteten Ultraschallechos ein grauwertcodiertes Schnittbild des untersuchten Areal.

Ein wesentlicher Vorteil des Ultraschalls gegenüber anderen bildgebenden Verfahren besteht darin, dass er nach dem heutigen Stand des Wissens unterhalb bestimmter Grenzen von Druck und Intensität keine schädlichen Wirkungen auf vitales Gewebe verursacht. Ultraschalluntersuchungen sind demzufolge nichtinvasiv und beliebig oft wiederholbar. Aus diesem Grund finden B-Bild-Systeme breite Anwendung in der medizinischen Diagnostik krankhafter Gewebeveränderungen.

In Hinsicht auf eine verbesserte B-Bild-Darstellung hat sich in den letzten Jahren vor allem die Ortsauflösung der Abbildungssysteme durch eine leistungsfähige elektronische Fokussierung erhöht. Dagegen bleibt der Frequenzinhalt der Signale weitgehend ungenutzt.

In B-Bildern sind zwei Klassen von Informationen enthalten. Einerseits entsprechen diese Darstellungen einer Ortszuordnung von Grenzflächen der akustischen Impedanz, die bei Kenntnis der Schallgeschwindigkeit eine quantitative Berechnung von Längen und Volumen ermöglicht. Andererseits entstehen innerhalb morphologisch einheitlicher Areale durch die gewebespezifischen akustischen Parameter Dämpfung, Streuquerschnitt und Streueranordnung charakteristische Strukturen der Grauwertverteilung. Diese Muster sind durch die Häufigkeitsverteilung der Grauwerte sowie ihre geometrische Anordnung gekennzeichnet und werden als Textur bezeichnet. Eine zuverlässige quantitative Beschreibung der B-Bild-Struktur ist eine sehr komplexe Aufgabe, da die Textur neben den Eigenschaften des Untersuchungsobjektes ebenso die Abbildungseigenschaften des B-Bild-Systems widerspiegelt. Daher sind quantitative Parameter, die auf einer Analyse der Grauwerte beruhen, zwischen verschiedenen Geräten nur sehr eingeschränkt vergleichbar.

Infolgedessen beruht die Gewebecharakterisierung zurzeit weitgehend auf einer qualitativen, verbalen Klassifizierung. Die Intensität der Rückstreuechos bezeichnet man als Echogenität. Für die Häufigkeit der Ultraschallsignale in einem untersuchten Areal finden die Begriffe echoarm und echoreich Anwendung. Die räumliche Verteilung der Grauwerte wird mit den Bezeichnungen homogen und heterogen beschrieben. Daneben sind weitere Unterteilungen dieser Merkmale üblich. Ein derartiges Vorgehen trägt dem Umstand Rechnung, dass sich noch keine quantitativen Texturparameter in der Diagnostik bewährt haben. Die Gültigkeit der genannten Begriffe ist, sofern der gleiche Frequenzbereich verwendet wird, vom verwendeten System wenig beeinflusst und erfüllt in vielen Bereichen die Aufgaben der Diagnostik. Die verbale Klassifizierung bleibt jedoch stets sehr subjektiv und erreicht ihre Grenzen bei Erkrankungen, die nur eine geringe oder unspezifische Änderung im B-Bild verursachen.

Pathologische Gewebealterationen sind häufig mit einer Modifikation der akustischen Parameter des Gewebes verbunden. Zu diesen Parametern zählen die Dämpfung und die Rückstreuung. Die Variation der akustischen Eigenschaften des Gewebes stellt die Ursache für alle Texturänderungen im B-Bild dar. Andererseits sind nicht alle Parameterveränderungen des Gewebes im konventionellen B-Bild sicher zu erkennen und zu klassifizieren.

Ein Weg zur Erweiterung der zur Verfügung stehenden Information besteht in der spektroskopischen Auswertung der Ultraschall-Rückstreusignale. Die Verwendung kurzer Pulse eröffnet die Möglichkeit einer frequenzabhängigen Bestimmung von Dämpfung und Rückstreuung als Volumenparameter des Gewebes. Das Potenzial der ultraschallspektroskopischen Gewebecharakterisierung liegt in der direkten Rückführung der diagnostischen Information auf quantifizierbare physikalische Größen, die den Zustand des Gewebes unabhängig vom verwendeten Mess-System beschreiben. Voraussetzung dafür ist ein Analyseverfahren, das die Signalübertragungseigenschaften des Mess-Systems von denen des Gewebes trennt. Sind diese Korrekturen erfolgreich, so kann die quantitative Bestimmung physikalischer Gewebeparameter dazu beitragen, die Klassifizierung von Gewebeveränderungen zu objektivieren. Zusätzlich entsteht die Möglichkeit, aus dem B-Bild nicht ablesbare Eigenschaften, wie beispielsweise die Frequenzabhängigkeit der Parameter oder geringe Dämpfungsunterschiede, gezielt auf eine Korrelation zum Gewebezustand zu untersuchen. Die Kombination der Spektralanalyse mit der *in vivo* Untersuchung bewahrt dabei den nichtinvasiven Charakter der Ultraschalldiagnostik.

1.2 Sonographie des Hodens

Die Sonographie hat sich in Ergänzung zu Anamnese, Inspektion und bimanueller Palpation als Routine- und Screening-Verfahren bei der Erkennung pathologischer Befunde des Skrotalinhaltes etabliert [6, 13, 22, 24-26]. Die Gründe dafür liegen im Fehlen von Nebenwirkungen, in der guten Zugänglichkeit für Ultraschalluntersuchungen und in den geringeren Kosten gegenüber anderen bildgebenden Verfahren.

Bei der Untersuchung ist der Hoden vom Schallwandler nur durch die Hodenhaut und die Hodenhüllen getrennt, die gemeinsam eine Dicke von etwa 4 mm besitzen. Die in der Anordnung der Zellen im Hodenparenchyms dominierende Struktur wird durch die samenbildenden, röhrenförmigen Hodenkanälchen (Tubuli seminiferi contorti) gebildet. Diese besitzen beim erwachsenen Mann einen Durchmesser von etwa 200 µm. Jeweils 2 - 4 Hodenkanälchen sind innerhalb eines Hodenläppchens stark gewunden angeordnet. Zwischen den Hodenkanälchen befindet sich das Hodenzwischengewebe aus Bindegewebe, Kapillaren und hormonbildenden Leydig-Zellen. Pro Hoden existieren etwa 400 Hodenläppchen, die durch Bindegewebsstreifen (Septula testis) unvollständig getrennt sind. An der Rückseite des Hodens vereinigen sich die Hodenkanälchen zu den ableitenden Samenwegen. Diese bestehen aus größeren Kanälchen, die über eine Verbreiterung des Bindegewebes (Mediastinum testis) zum Nebenhoden führen.

Das B-Bild des gesunden Hodens weist eine räumlich gleichförmige Speckle-Verteilung mittlerer Intensität

auf, die scharf von den Hodenhüllen und der Skrotalhaut mit deutlich höherer Rückstreuintensität begrenzt wird. Die einzelnen Hodenhüllen lassen sich sonographisch nicht eindeutig unterscheiden. Auch die Darstellung der Septula testis ist mit Frequenzen bis 10 MHz nur in Einzelfällen möglich. Durch die gewundene Anordnung der Hodenkanälchen ist keine Anisotropie der akustischen Volumenparameter zu erwarten, wie sie zum Beispiel für die parallel ausgerichteten Harnkanälchen im Bereich der Nierenrinde beschrieben wird [23, 35, 37].

Die Bedeutung der Hodensonographie liegt im Erkennen maligner (bösartiger) Erkrankungen. Maligne Neoplasien des Hoden weisen eine stetig steigende Inzidenz auf und stellen die häufigste onkologische Erkrankung der Gruppe der 20- bis 40-jährigen Männer dar. Dabei besteht bei rechtzeitiger Diagnosestellung die Möglichkeit der kompletten Remission in über 90 % der Fälle [21]. Die Genauigkeit der sonographischen Diagnosestellung am Hoden wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Es lassen sich jedoch folgende einheitliche Grundaussagen erkennen. Die Differenzierung zwischen normalem Skrotalinhalt und pathologischen Befunden gelingt mit Hilfe der Hodensonographie mit einer Sensitivität von 95 % - 100 % sehr zuverlässig [22, 26, 32]. Da intratestikuläre (das Hodenparenchym betreffende) Tumoren eine höhere Malignität als paratestikuläre Neoplasmen aufweisen, kommt der Lokalisierung einer suspekten Läsion eine hohe klinische Bedeutung zu [6, 13, 22, 26, 32, 90]. Auch hier erreicht die B-Bild-Diagnostik eine Sensitivität von annähernd 100 % [6, 22, 26, 90].

Die Differentialdiagnostik gelingt jedoch nicht mit dieser Genauigkeit, da sich die B-Bilder verschiedener Erkrankungen sehr ähnlich sind. Dieses Problem trifft auch speziell auf die Unterscheidung benigner und maligner Veränderungen zu. Die Spezifität wird mit 60 % - 90 % angegeben [6, 13, 22, 26, 32, 90].

Tumoröse Erkrankungen des Hoden sind zu 90 % - 95 % Keimzelltumoren [6, 22]. Unter diesen stellen die Seminome mit etwa 40 % die größte, in sich einheitliche Gruppe dar. Seminome treten als Tumoren eines einzelnen Zelltyps auf. Von den klassischen, reinen Seminomen abgesehen sind Hodentumoren zumeist Mischtumoren mit zwei oder mehr Tumorzelltypen (embryonales Karzinom, Teratokarzinom, Teratom, Seminom). Derartige Mischtumoren werden in dieser Arbeit zusammenfassend als Kombinationstumoren bezeichnet, da die geringe Zahl der bisher untersuchten Fälle und das variierende Erscheinungsbild eine weitere Unterscheidung bezüglich der spektroskopischen Untersuchung nicht sinnvoll erscheinen lassen.

Im B-Bild erscheinen Hodentumoren häufig als fokale Läsionen mit gegenüber Normalgewebe geringerer Intensität. Es treten aber auch diffuse Änderungen mit nicht unterscheidbaren Intensitätsänderungen auf. Während es bei manchen Kombinationstumoren auf Grund von Sklerosierung oder Kalzifikation im Gewebe zur Störung des gleichförmigen Grauwertmusters kommt, so weisen besonders Seminome eine eher homogene Textur auf, die der des gesunden Parenchyms gleicht. Zudem findet man auch bei entzündlichen Erkrankungen des Hodenparenchyms ein derartiges B-Bild vor, häufig ebenfalls mit etwas geringerer Intensität. Hier kann die konventionelle B-Bild-Diagnostik keine zuverlässigen Aussagen treffen [22, 32]. Die Einbeziehung von Dopplersignalen für die zusätzliche Untersuchung der Durchblutung hat zwar zu einer Verbesserung der Diagnostik von Torsionen oder Rupturen des Hoden geführt, bei der Unterscheidung von malignen und benignen Gewebeänderungen jedoch keine neuen Erkenntnisse erbracht

[6, 22, 90]. So gibt es zum heutigen Zeitpunkt bei Verdacht auf eine intratestikuläre Neoplasie kein typisches Echomuster für eine derartige Erkrankung.

Als ergänzendes Verfahren bietet sich am Hoden der Einsatz einer Ultraschallspektroskopie an. Heynemann zeigte, aufbauend auf einem spektroskopischen Transmissionsverfahren [79], dass sich in vitro Änderungen der Dämpfung im Hoden in Abhängigkeit von der Erkrankung nachweisen lassen [29]. Das Potenzial der Ultraschallspektroskopie von Weichgewebe, auch des Hodens, ist jedoch eindeutig in der Untersuchung in vivo zu sehen. Lage und Größe des Organs gestatten den Einsatz von Wandlern mit einer Mittenfrequenz von 5 MHz - 10 MHz und entsprechend hoher Ortsauflösung. Weiterhin betreffen Tumorerkrankungen des Hodens in der Mehrzahl der Fälle das Parenchym, während die Haut unverändert bleibt. Jenderka entwickelte ein experimentelles Einzelwandler-System zur Ableitung einzelner Hochfrequenz-Scanlinien am Hoden [43]. Die Parameterbestimmung erfolgt hier bereits mittels der Ultraschallechos aus dem Parenchym, das heißt, ohne dass ein Transmissionssignal erforderlich ist. Damit sind die Voraussetzungen für die Verbindung der Spektralanalyse mit einem B-Bild-System gegeben. Notwendig für den Übergang zur Verwendung von B-Bild-Systemen zur Spektroskopie sind neue Verfahren zur Korrektur der Systemeigenschaften, da die dynamisch gesteuerten Schallfelder den Bedingungen ebener Wellen nicht mehr genügen. Der Vorteil von B-Bild-Systemen gegenüber einem Einzelwandler-System liegt darin, dass sie eine gezieltere Analyse in suspekten Regionen durch die Bilderzeugung, verbunden mit einer leistungsfähigen Anpassung von Fokussierung und Empfangsverstärkung des Abbildungssystems, gewährleisten.

Im B-Bild sind die Hodenhaut und das Mediastinum testis zu erkennen, wodurch die Analyse auf das Parenchym beschränkt bleibt. Der Übergang zur Arbeit mit stark fokussierenden Systemen erfordert jedoch eine umfassende Korrektur der Signalübertragungseigenschaften des Systems selbst. Nur so kann eine Bestimmung akustischer Parameter unabhängig vom Gerät erfolgen. Diese Geräteunabhängigkeit ist andererseits die Grundvoraussetzung dafür, dass Aussagen über akustische Gewebeparameter einen objektiven Informationsgewinn in der Ultraschalldiagnostik ergeben können.

1.3 Problemstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, ein Verfahren zu entwickeln, das auf der Grundlage von dynamisch gesteuerten Schallfeldern eines B-Bild-Systems eine quantitative Ultraschallspektroskopie ermöglicht. Mit diesem Verfahren sollen akustische Parameter von biologischem Gewebe in vivo und weitgehend unabhängig vom verwendeten Abbildungssystem zu bestimmen sein. Die Analyse beschränkt sich auf ein relativ homogenes Organ, den humanen Hoden.

Ausgehend von einer theoretischen Beschreibung der Ultraschallausbreitung in biologischem Gewebe ist ein Signalmodell für die Hochfrequenzechos aus einem räumlich abgegrenzten Gewebebereich (im Folgenden ROI, für *region of interest*) zu erarbeiten, das den Zusammenhang zwischen den Gewebeeigenschaften einerseits und den Übertragungseigenschaften des Abbildungssystems andererseits beschreibt.

Mit diesem Modell sollen jene Signalanteile extrahiert werden, welche die Dämpfung und die Rückstreuung im Gewebe kennzeichnen. Es ist ein Verfahren zu entwickeln, mit dem diese beiden Gewebeparameter frequenzabhängig und *in vivo* bestimmt werden können.

Es soll eine möglichst vollständige Korrektur der Übertragungseigenschaften des B-Bild-Systems erfolgen. Die hierfür notwendigen experimentellen Verfahren müssen so leistungsfähig und universell sein, dass sie an jedem zur B-Bild-Diagnostik des Hodens geeigneten System anwendbar sind. In diesem Zusammenhang sind sowohl ein B-Bild-System mit analoger Signalverarbeitung als auch ein Gerät, das nach der Digitalisierung der Hochfrequenzsignale direkt im Wandler komplett digital arbeitet, zu untersuchen. In beiden Fällen soll es keine Einschränkung der Einstellmöglichkeiten des Gerätes zur optimalen Bildgewinnung geben. Das betrifft die Wahl des Wandlers, der Fokussierung und der tiefenabhängigen Empfangsverstärkung (im Folgenden: TGC, für *time gain compensation*).

Anschließend soll untersucht werden, ob das Analyseverfahren zur Gewebecharakterisierung am Hoden geeignet ist. Zunächst sind die Korrekturverfahren auf ihre Zuverlässigkeit zu überprüfen. In diesem Zusammenhang sind Aussagen über die statistischen und systematischen Fehler der Parameterbestimmung *in vivo* erforderlich.

Darauf aufbauend ist zu untersuchen, ob sich anhand der berechneten akustischen Parameter die verschiedenen Gewebeveränderungen im Hodenparenchym unterscheiden lassen. Gesucht sind optimierte Klassifizierungsverfahren, die speziell für die Unterscheidung von malignen und benignen Läsionen einen zur Objektivierung der Diagnostik relevanten Informationsgewinn liefern.

Es soll weiterhin untersucht werden, ob diese Zusatzinformationen zu einem quantitativen bildgebenden Verfahren führen. Dieses kann entweder aus einer eigenständigen, ortsbezogenen Darstellung akustischer Parameter bestehen oder in geeigneter Weise die Ergebnisse der Gewebeklassifizierung in das B-Bild einbeziehen.