
Entwicklung eines sonomorphologischen computer-gestützten Analysesystems zur Quantifizierung von degenerativen Veränderungen der Achillessehne bei sportlicher Aktivität

Andreas M. Nieß, Roland Syha & Raymond Best

Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik, Abteilung Sportmedizin

Einleitung

Die Inzidenz an Verletzungen der Achillessehne (Ruptur, Tendinose) hat in den letzten 20-30 Jahren in den Industrienationen um das Drei- bis Vierfache zugenommen. Häufig sind diese Verletzungen mit Überbeanspruchung in Lauf- und Ball-sportarten assoziiert (Paavola, Kannus et al., 2002; Schepsis, Jones et al., 2002). Diese meist degenerativ bedingten Veränderungen führen zu histologischen und makroskopischen Veränderungen der Sehnenstruktur („tendinosis cycling“), welche mit einer spindelförmigen Aufdehnung und Dickenzunahme der Sehne einhergehen (Leadbetter, 1992; Aström, Gentz et al., 1996). Diese Veränderungen lassen sich mit verschiedenen bildgebenden Modalitäten darstellen (MRT, Ultraschall) (Dillehay, Deschler et al., 1984; Martinoli, Derchi et al., 1993; Khan, Forster et al., 2003; Leung & Griffith, 2008). Als Screeningmethode hat sich der B-mode Ultraschall als kostengünstiges und weit verbreitetes Verfahren etabliert (Fornage & Rifkin, 1988; Paavola, Paakkala et al., 1998). Qualitativ zeigen sich bei degenerativ veränderten Sehnen Zonen vermehrter oder verminderter Echogenität sowie Verkalkungen, Auflösungen des fibrillären Echomusters und eine spindelförmige Aufdehnung der Sehne (Dillehay, Deschler et al., 1984; Fornage and Rifkin, 1988; Gibbon, Cooper et al., 2000; Grassi, Filippucci et al., 2000; Fahlström and Alfredson, 2008). Neben der qualitativen Beurteilung der Sehnenstruktur, ist die Dickenmessung als quantitativer Parameter weit verbreitet und wurde in vielen Studien angewendet. In den meisten Studien erfolgte die Evaluation der Achillessehndicke mittels eines manuellen punktuellen Verfahrens (Alfredson, Zeisig et al., 2008; Fredberg, Bolvig et al., 2008; Fredberg, Bolvig et al., 2008; Tsouli, Xydis et al., 2009). Hauptnachteil der etablierten Verfahren zur Sehnenbeurteilung ist ihre hohe untersucher- und auswerterabhängig. Syha et al. zeigten, dass durch automatisierte Konturdetektion eine deutlich verbesserte Reproduzierbarkeit der Dickenmessung im Einzelbild möglich ist (Syha, Peters et al., 2007).

Hauptziel dieser Studie ist die Prüfung der Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit eines automatisierten computergestützten Verfahrens zur Quantifizierung degenerativer Veränderungen der Achillessehne in Ultraschallsequenzen. In der vorliegenden Untersuchung wurden Sportlerinnen und Sportler mit niedrigem Knöchel-Aktivitäts-Score, Sportlerinnen und Sportler mit hohem Knöchel-Aktivitäts-Score sowie Tendinosepatientinnen und -patienten miteinander verglichen. Insbesondere wurde hierbei auch auf den Einfluss verschiedener Variablen wie BMI, Alter und Geschlecht geachtet.

Methoden

Als Grundgesamtheit wurden innerhalb von 1 1/2 Jahren insgesamt 462 Achillessehnen von 231 Probandinnen und Probanden mittels Ultraschall untersucht. Alle haben nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch ihr schriftliches Einverständnis gegeben. Das Studienprotokoll wurde durch die ortsständige Ethikkommission befürwortet. Alle Ultraschalluntersuchungen wurden durch einen erfahrenen Untersucher mit einem 7,5 MHz Schallkopf (Siemens, Sonoline ®) nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt (Fredberg, Bolvig et al., 2008; Dong and Fessell, 2009). Sportliche Aktivität, anthropometrische Daten und Schmerzintensität wurden in einem standardisierten Fragebogen festgehalten (VISA-A, AAS) (Halasi, Kynsburg et al., 2004; Lohrer and Nauck, 2009). Alle Ultraschalluntersuchungen wurden zur weiteren Auswertung digitalisiert. Die automatisierte Auswertung erfolgte sowohl im Einzelbild als auch in den gewonnenen Bildsequenzen. Zur computergestützten Auswertung wurde ein aktives Konturmodell adaptiert, welches unter anderem schon zur Detektion des Intima-Media-Komplexes der Karotiden und der Achillessehne genutzt wurde. (Schmidt-Trucksass, Cheng et al., 2001; Haller, Schulz et al., 2007; Syha, Peters et al., 2007). Für weitere Informationen zum ursprünglichen Algorithmus, siehe Cheng et al. (2002). Die computergestützte Auswertung erfolgte an einem Desktop PC (Dell Optiplex ® GX280) unter Nutzung der Programmiersprache Matlab®. Die gewonnenen Sequenzen der longitudinalen Ultraschallschnitte (.avi) wurden in Einzelbilder (.bmp) zerlegt. Als standardisierter Fixpunkt der Messung wurde die kraniale Grenze des Calcaneus gewählt, wie es Standard in vielen Studien ist. Der Fixpunkt wurde durch einen erfahrenen Auswerter gesetzt. Mittels des automatischen Konturerkennungsalgorithmus wurden die anteriore und posteriore Grenzschicht (Y1, Y2) der Achillessehne auf einer Länge von ca. 1 cm detektiert (2 bis 3 cm kranial des Fixpunktes).

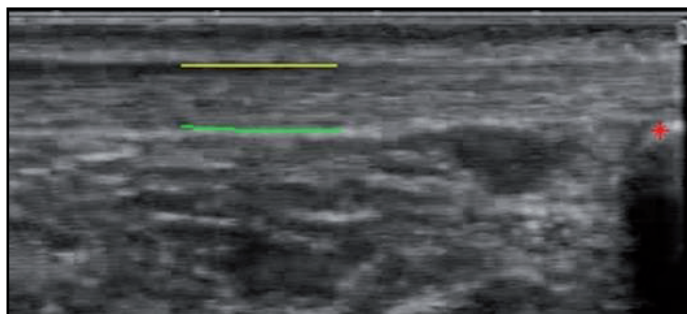


Abb. 1. B-mode Ultraschallbild der rechten Achillessehne eines 20-jährigen Probanden. Grüne und gelbe Markierung zeigen die anteriore und posteriore Grenzschicht der Achillessehne (Y1, Y2), 2 bis 3 cm kranial des Calcaneus (markiert mit dem roten Sternchen). Die mittlere Dicke beträgt 4,0 mm. Maximale und minimale Dicke betragen 3,9 und 4,1 mm.

Die Vorteile des gewählten Areals lagen darin, dass es zum einen innerhalb der maximalen Weite des Schallkopfes und zum anderen außerhalb des sonographisch weniger genau zu differenzierenden distalen Anteil der Achillessehne liegt. Weiterhin befindet sich das Segment in dem Anteil der Sehne (2-4 cm kranial des Calcaneus),

der am häufigsten vom Krankheitsbild der Tendinose betroffen ist (Fredberg, Bolvig et al., 2008). Im Ansatzbereich liegen hingegen häufig insertionelle Tendinopathien vor, die als Entität von der klassischen degenerativ bedingten Tendinose zu differenzieren sind (Schepisis, Jones et al., 2002).

Für jedes Einzelbild der prozessierten Bildsequenzen wurden die Achillessehnen-dicken (ATT) über die Strecke n nach folgender Formel berechnet:

$$ATT = |Y1-Y2| * \text{pixelsize}$$

Die mittlere Achillessehnen-dicke wurde als Mittelwert der Summe der Mittelwerte der Einzelbilder berechnet. Die maximale und minimale Achillessehnen-dicke jeweils als Maximum bzw. Minimum der Maxima bzw. Minima der Einzelbilder.

Des Weiteren wurde die wahre Sehnen-dicke evaluiert. Diese ist nach Fredberg et al. (2008) definiert als die dünnste Dicke im dicksten Anteil der Sehne. Demzufolge wurde diese in unserer Studie als das Minimum der mittleren Dicke der Achillessehne aller Einzelbilder definiert.

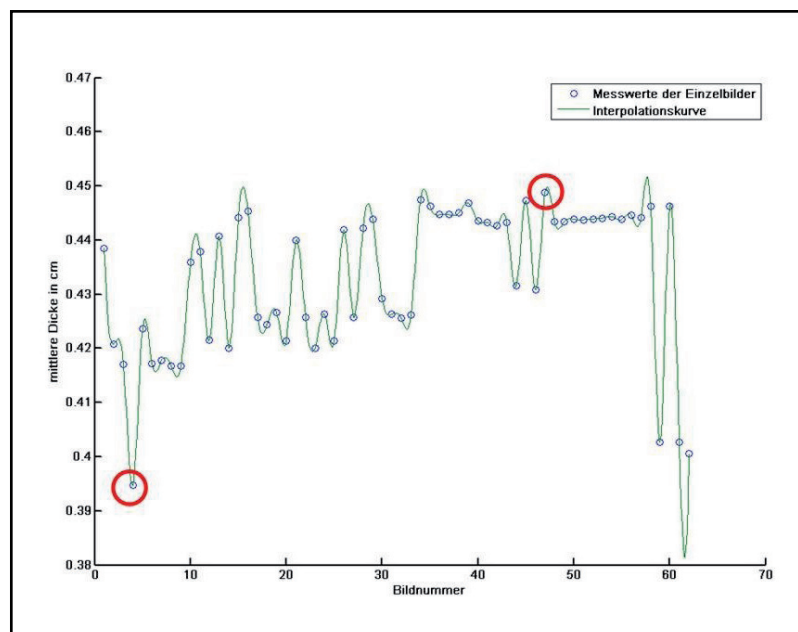


Abb. 2. Darstellung der Mittelwerte der mittleren Dicke der Achillessehne der Einzelbilder (in cm) eines 20 jährigen Probanden. Rot umkreist sind das Minimum (3.9 mm) und Maximum (4.5 mm) der mittleren Sehnen-dicken. Das Minimum der mittleren Achillessehne wurde als „wahre“ Dicke der Sehne definiert.

Ergebnisse

Vergleich von Einzelbild- und sequenzbasierter Messung

Zum Vergleich der Messmethoden wurden 206 Ultraschallsequenzen von sonographisch und klinisch gesunden Sehnen verglichen. 96,6 % wurden nach visueller Kontrolle als korrekt detektiert eingestuft. Einzelbild und sequenzbasierte Methode

zeigen eine hohe Korrelation miteinander (Korrelationskoeffizient 0.983, $p < 0.001$). Die Bland-Altman-Analyse (Bland & Altman, 1986) zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen Einzelbildmessung und sequenzbasierter Messung. Beide Methoden zeigen keine systematische Abweichung voneinander.

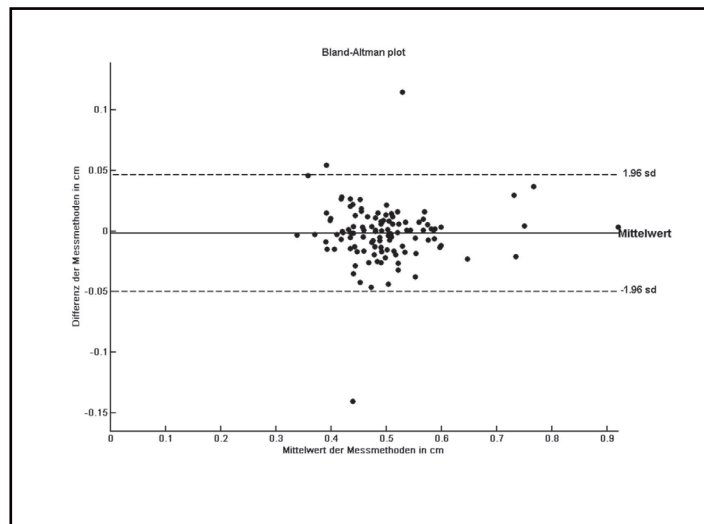


Abb. 3. Graphische Darstellung der Analyse nach Bland-Altman. Die mittlere Differenz der Messmethoden betrug -0.009 mm (95 % Konfidenzintervall [-0.48; 0,46 mm]).

Vergleicht man jedoch die Mittelwerte der Einzelbilder, die ja per definitionem als „wahre“ Sehndicken anzusehen sind, mit den „wahren“ Dicken der sequenzbasierten Methode ergibt sich eine signifikante Abweichung (5,6 mm vs. 5,3 mm, $p < 0.05$). Hieraus lässt sich erschließen, dass mit der sequenzbasierten Methode eine genauere Detektion der „wahren“ Sehndicken möglich ist und diese in den meisten Fällen durch die Einzelbildanalyse als zu hoch angegeben wird.

Reproduzierbarkeit der Messmethoden

Zur Evaluierung der untersucherabhängigen Variabilität wurden 18 Sehnen von 7 Probandinnen und Probanden untersucht. Die Untersucher waren gegenüber Status und Geschlecht durch Abdecken der Probandin bzw. des Probanden mittels eines Tuches verblindet. Dies geschah um möglichst viele externe beeinflussende Faktoren auszuschließen. Die Messabweichung wurde mittels der Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung (RMSD, root-mean-square-deviation) evaluiert (Bland and Altman 1996). Sowohl für die Intra- als auch Interobservariabilität ergaben sich signifikant niedrigere Werte für die sequenzbasierte Methode (0,28 mm bzw. 0,29 mm vs. 0,61 bzw. 0,63 mm, $p < 0.05$). Dies bedeutet eine Reduktion der Messabweichung um ca. 50 % für die untersucherabhängige Variabilität. Betrachtet man die auswerter-abhängige Variabilität zeigten sich sowohl für die Interreadervariabilität (zwei verschiedene Auswerter werten Bilder/Sequenzen der gleichen Probandin bzw. des gleichen Probanden aus) als auch für die Intra-readervariabilität (der gleiche Auswerter wertet Bilder/Sequenzen der gleichen Probandin bzw. des gleichen Probanden aus) signifikant niedrigere Abweichungen für die sequenz-basierte Methode (0,18 mm bzw. 0,23 mm vs. 0,27 mm bzw. 0,37 mm, $p < 0.05$).

Tab. 1. *Tabellarische Darstellung der RMSD sowie der mittleren Differenz und der 95 % Konfidenzintervalle für sequenzbasierte und Einzelbildmessung.*

	Einzelbildmessung			Sequenzbasierte Messung			p-Wert
	RMSE [mm]	MD [mm]	95 % CI [mm]	RMSE [mm]	MD [mm]	95 % CI [mm]	
Intra-Untersucher	0.61	-0.38	1.13 -1.88	0.28	-0.124	0.62 -0.87	< 0.001
Inter-Untersucher	0.63	0.40	1.95 -1.16	0.29	0.325	0.88 -0.39	< 0.001
Intra-Auswerter	0.27	-0.20	0.45 -0.84	0.18	-0.09	0.36 -0.54	< 0.05
Inter-Auswerter	0.38	-0.41	0.24 -1.07	0.23	-0.12	0.47 -0.71	< 0.001

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die sequenzbasierte Methode zu einer weiteren deutlichen Reduktion sowohl der untersucher- als auch auswerterbedingten Variabilität führt. Hierdurch lassen sich auch kleinere Dickenunterschiede robust detektieren, was einen Fortschritt z. B. bei der Erkennung von trainingsinduzierter Hypertrophie oder bei Verlaufskontrollen unter spezifischer Therapie (e. g. Kryotherapie, Trainingstherapie) darstellen könnte.

Unterschiede zwischen den Gruppen

Um den Einfluss verschiedener Faktoren (Alter, Geschlecht, BMI und Achillessehnen bezogene sportliche Aktivität) auf die Messgröße der Achillessehnen Dicke zu bestimmen wurden verschiedene Subgruppen gebildet und entsprechend der Variablen aufeinander abgestimmt (engl. matched pairs) (Bland and Altman 1994). Hierzu wurden insgesamt 164 nicht operierte Achillessehnen von 86 Probanden (mittleres Alter 43.25 (13.31) Jahre, 31 weibliche, 55 männliche) untersucht. 56 gesunde Probandinnen und Probanden (ohne anamnestiche oder klinische Zeichen der Tendinose) wurden in eine Kontrollgruppe (N = 32, Alter 40,27 (15,63), 16 männlich, 16 weiblich) mit niedriger Achillessehnen bezogener sportlicher Aktivität und in eine weitere Gruppe mit hoher Achillessehnen bezogener sportlicher Aktivität (N = 24, Alter 42,49 (13,85), 19 männlich, 5 weiblich) eingeteilt. Einer dritten Gruppe (N = 30, Alter 47,05 (8,98), 20 männlich, 10 weiblich) wurden alle Probanden mit einer bestätigten Tendinose der Achillessehne (Krankheitsgeschichte länger als 3 Monate) zugeteilt.

Tab. 2. *Anthropometrische Daten. Kontrollgruppe, Gruppe mit vermehrter Achillessehnen bezogener Aktivität und Patienten mit Tendinose. Mittelwert und Standardabweichung sind angegeben.*

Gruppe	n	Alter [Jahre]	BMI [kg/m ²]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Geschlecht m / f	VISA Score (%)	PDI
Kontroll	32	40.27 (15.63)	23.76 (3.39)	171.72 (7.55)	70.38 (12.71)	16/16	n.a.	n.a.
Aktivität	24	42.49 (13.85)	22.89 (2.01)	177.86 (9.83)	72.86 (12.06)	19/5	n.a.	n.a.
Tendinose	30	47.05 (8.98)	24.03 (2.95)	176.4 (7.6)	75.27 (13.58)	20/10	76.7 (24.1)	6 (7)
Gesamt	86	43.25 (13.31)	23.61 (2.91)	175.07 (8.58)	72.77 (12.86)	55/31	n.a.	n.a.

Aus dem Gesamtkollektiv wurden im Anschluss Subgruppen gebildet (abgestimmt nach Alter, Geschlecht, BMI und Aktivität). Insgesamt zeigten sich in allen evaluierten Subgruppen, wie zu erwarten, tendenziell höhere Achillessehndicken für die Tendinosegruppen. Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen absoluten Messdifferenzen lagen oberhalb der Messabweichung der sequenzbasierten Methode ($1,96 \cdot \text{RMSE} = 0.6 \text{ mm}$). Hierbei ergaben sich für die mittlere Achillessehndicke jedoch exemplarisch höhere absolute Messdifferenzen für das männliche im Gegensatz zum weiblichen Geschlecht (2,7 mm vs. 0,8 mm) oder für die Gruppen mit hohem BMI im Vergleich zu denen mit niedrigem BMI (2,5 mm vs. 1,1 mm). Ebenso zeigt sich eine größere absolute Messdifferenz für die Gruppe höheren Alters im Gegensatz zu den Jüngeren (2,9 mm vs. 0,8 mm). Bei den Gruppen mit erhöhter Achillessehnen bezogener Aktivität zeigt sich hierzu im Gegensatz keine größere absolute Messdifferenz in Vergleich zur Gruppe mit niedriger Aktivität (1,5 mm vs. 2,3 mm). Dies liegt vermutlich daran, dass die Aktivitätsgruppe an sich eine größere Sehndicke als die „unaktive“ Kontrollgruppe hat (5,1 mm vs. 4,8 mm).

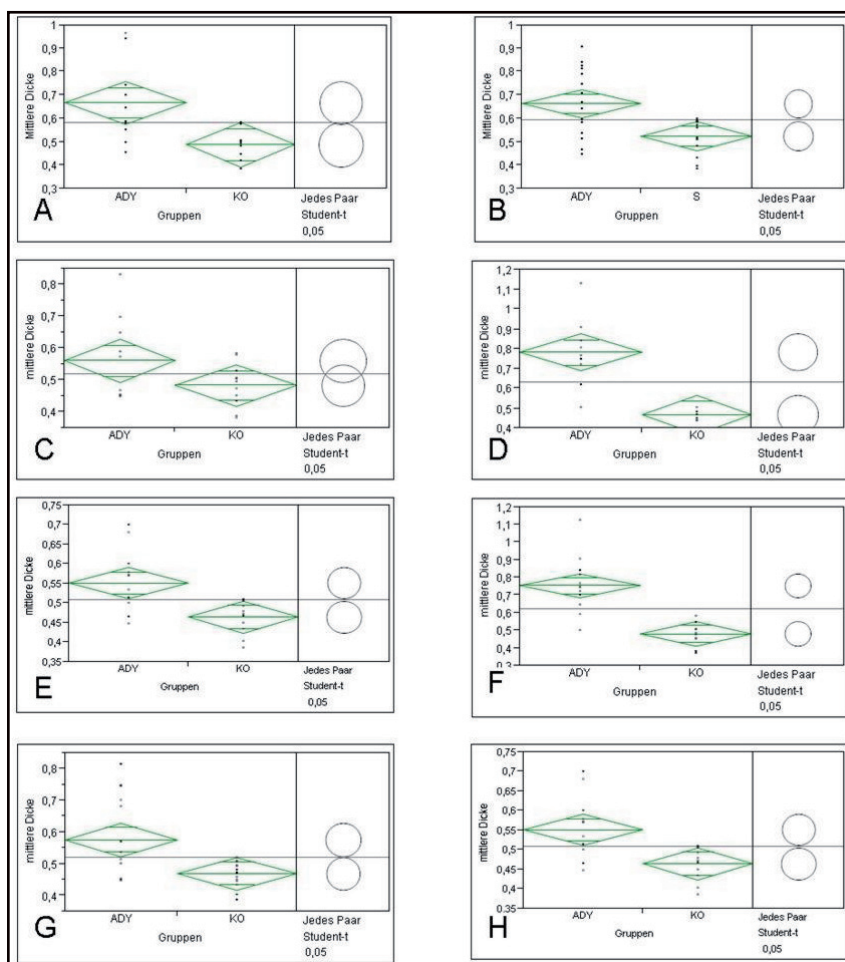


Abb. 4. Absolute Messdifferenzen für die verschiedenen Subgruppen (ADY: Patienten, KO: Gesunde, S: hohe Aktivität), Signifikanzniveau p-Wert = 0,05, Mann-Whitney-U-test. A Wenig achillessehnenbezogene Aktivität, B Ausgeprägte achillessehnenbezogene Aktivität, C Niedriges Alter, D hohes Alter, E Weiblich, F Männlich, G Geringer BMI, H Hoher BMI.

In der Zusammenschau ist zu sagen, dass alle Matching-Variablen jedoch Einfluss auf die absolute Messdifferenz zeigen, was in künftigen Studien, die die Achillessehrendicke als Surrogatparameter verwenden, berücksichtigt werden sollte. Weiterhin ist anzunehmen, dass männliches Geschlecht, hoher BMI und Alter einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu haben scheinen. Dies gilt es jedoch in größer angelegten Studien, am besten in follow-up Untersuchungen genauer zu evaluieren.

Zusammenfassung und Ausblick

Unsere bisherigen Ergebnisse zeigen zum einen die Sinnhaftigkeit einer Standardisierung der Ultraschalluntersuchung und die deutlich verbesserte Reliabilität der Messung durch Nutzung des sequenzbasierten Algorithmus. Zum anderen lassen sich mit Hilfe der neuen Methodik auch kleinere Dickenunterschiede der Achillessehrendicke robust und valide darstellen.

In diesem Zusammenhang ist unter anderem die Klärung folgender Fragestellung von Bedeutung:

- In wie fern lässt sich mit dem neuen Verfahren eine trainings- oder wettkampfinduzierte Hypertrophie darstellen und in welchem Ausmaß findet diese statt? Welche Rolle spielt hierbei der Ausgangsbefund der Sehne oder eine eventuell schon manifeste Tendinose?
- In wie fern lässt sich unter trainingstherapeutischer Intervention (e.g. exzentrisches Training) eine Änderung der Achillessehrendicke quantifizieren? Welche Auswirkung haben exzentrische Übungen auf die Sehndicke und -morphologie?
- Welchen genauen Einfluss haben weitere Risikofaktoren, wie Adipositas (Insulinresistenz) oder Geschlecht (hormonelle Situation) auf Inzidenz und Verlauf der Tendinose der Achillessehne?

Literatur

- Alfredson, H., Zeisig E. & Fahlström, M. (2008). No normalisation of the tendon structure and thickness after intratendinous surgery for chronic painful midportion Achilles tendinosis. *British journal of sports medicine*, 43 (12), 948-949.
- Aström, M., Gentz, C.F., Nilsson, P., Rausing, A., Sjöberg, S. & Westlin, N. (1996). Imaging in chronic achilles tendinopathy: a comparison of ultrasonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in 27 histologically verified cases. *Skeletal radiology*, 25 (7), 615-620.
- Bland, J.M. & Altman, D.G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1, 307-310.
- Bland, J. M. & Altman, D.G. (1994). Matching. *BMJ* (Clinical research ed.), 309, 1128.
- Bland, J. M. & Altman, D.G. (1996). Measurement error. *BMJ* (clinical research ed.), 312, 1654.
- Cheng, D.C., Schmidt-Trucksäss, A., Cheng, K.S. & Burkhardt, H. (2002). Using snakes to detect the intimal and adventitial layers of the common carotid artery wall in sonographic images. *Computer methods and programs in biomedicine*, 67 (1), 27-37.
- Dillehay, G.L., Deschler, T., Rogers, L.F., Neiman, H.L. & Hendrix, R.W. (1984). The ultrasonographic characterization of tendons. *Investigative radiology*, 19 (4), 338-341.
- Dong, Q. & Fessell, D.P. (2009). Achilles tendon ultrasound technique. *American journal of roentgenology*, 193, W173.
- Fahlström, M. & Alfredson, H. (2010). Ultrasound and Doppler findings in the Achilles tendon among middle-aged recreational floor-ball players in direct relation to a match. *British journal of sports medicine*, 44, 140-3.
- Fornage, B. D. & Rifkin, M.D. (1988). Ultrasound examination of tendons. *Radiologic clinics of North America*, 26 (1), 87-107.
- Fredberg, U., Bolvig, L. & Andersen, N.T. (2008). Prophylactic training in asymptomatic soccer players with ultrasonographic abnormalities in Achilles and patellar tendons: the Danish Super League Study. *The American journal of sports medicine*, 36, 451-60.
- Fredberg, U., Bolvig, L., Andersen, N.T. & Stengaard-Pedersen, K. (2008). Ultrasonography in evaluation of Achilles and patella tendon thickness. *Ultraschall in Medizin*, 29, 60-65.
- Gibbon, W.W., Cooper J.R. & Radcliffe, G.S. (2000). Distribution of sonographically detected tendon abnormalities in patients with a clinical diagnosis of chronic achilles tendinosis. *Journal of clinical ultrasound*, 28, 61-66.
- Grassi, W., Filippucci, E., Farina, A., Cervini, C. (2000). Sonographic imaging of tendons. *Arthritis and rheumatism*, 43 (5), 969-976.

- Halasi, T., Kynsburg, A., Tállay, A. & Berkes, I. (2004). Development of a new activity score for the evaluation of ankle instability. *The American journal of sports medicine*, 32, 899-908.
- Haller, C., Schulz, J., Schmidt-Trucksäss, A., Burkardt, H., Schmitz, D., Dickhuth, H.H., Sandrock, M. (2007). Sequential based analysis of Intima-Media Thickness (IMT) in common carotid artery studies. *Atherosclerosis*, 195, e203-9.
- Khan, K.M., Forster, B.B., Robinson, J., Cheong, Y., Louis, L., Maclean, L., Taunton, J.E. (2003). Are ultrasound and magnetic resonance imaging of value in assessment of Achilles tendon disorders? A two year prospective study. *British journal of sports medicine*, 37, 149-53.
- Leadbetter, W. B. (1992). Cell-matrix response in tendon injury. *Clinics in sports medicine*, 11 (3), 533-78.
- Leung, J.L. & Griffith, J.F. (2008). Sonography of chronic Achilles tendinopathy: a case-control study. *Journal of clinical ultrasound*, 36, 27-32.
- Lohrer, H. & Nauck, T. (2009). Cross-cultural adaptation and validation of the VISA-A questionnaire for German-speaking achilles tendinopathy patients. *BMC Musculoskeletal disorders*, 10, 134.
- Martinoli, C., Derchi, L.E., Pastorino, C., Bertolotto, M. & Silvestri, E. (1993). Analysis of echotexture of tendons with US. *Radiology*, 186, 839-843.
- Paavola, M., Kannus, P., Järvinen, T.A., Khan, K., Józsa, L. & Järvinen, M. (2002). Achilles tendinopathy. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 84-A (11), 2062-2076.
- Paavola, M., Paakkala, T., Kannus, P. & Järvinen, M. (1998). Ultrasonography in the differential diagnosis of Achilles tendon injuries and related disorders. A comparison between pre-operative ultrasonography and surgical findings. *Acta radiologica*, 39 (6), 612-619.
- Schepesis, A.A., Jones, H. & Haas, A.L. (2002). Achilles tendon disorders in athletes. *The American journal of sports medicine*, 30, 287-305.
- Schmidt-Trucksäss, A., Cheng, D.C., Sandrock, M., Schulte-Mönting, J., Rauramaa, R., Huonker, M. & Burkhardt, H. (2001). Computerized analysing system using the active contour in ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness. *Clinical physiology*, 21, 561-569.
- Syha, R., Peters, M., Birnesser, H., Niess, A., Hirschmueller, A., Dickhuth, H.H. & Sandrock M. (2007). Computer-based quantification of the mean Achilles tendon thickness in ultrasound images: effect of tendinosis. *British journal of sports medicine*, 41, 897-902; discussion 902.
- Tsouli, S.G., Xydis, V., Argyropoulou, M.I., Tselepis, A.D., Elisaf, M. & Kiortsis, D.N. (2009). Regression of Achilles tendon thickness after statin treatment in patients with familial hypercholesterolemia: an ultrasonographic study. *Atherosclerosis*, 205, 151-155.