

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktorin: Prof. Dr. Daniela Berg)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**STENOSEGRADUIERUNG PROXIMALER KAROTISSTENOSEN
DURCH NON-INVASIVE NEUROVASKULÄRE VERFAHREN
IM VERGLEICH ZUR DIGITALEN SUBTRAKTIONSANGIOGRAPHIE**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Annalena Fuest
aus Eggenfelden

Kiel 2022

1. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Hüllemann, Klinik für Neurologie
2. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lutz, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie, Klinik Preetz, Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Kardiologie

Tag der mündlichen Prüfung: 22.08.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 25.04.2023

Gez.: Priv.-Doz. Dr. med. Klarissa Hanja Stürner
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Schlaganfall.....	1
1.2. Atherosklerose	2
1.3. Die ACI-Stenose.....	3
2. Zielsetzung der Arbeit	5
3. Materialien und Methodik	6
3.1. Datenevaluation	6
3.2. Patientenkollektiv	8
3.3. Sonographie	10
3.3.1. Theoretischer Hintergrund	10
3.3.2. Verwendete Geräte.....	11
3.3.3. Beurteilung der Befunde	11
3.4. Digitale Subtraktionsangiographie.....	14
3.4.1. Theoretischer Hintergrund	14
3.4.2. Verwendetes Gerät.....	15
3.4.3. Methodik der Befunderhebung	15
3.5. Computertomographie (CT)	16
3.5.1. Theoretischer Hintergrund	16
3.5.2. CT-Angiographie.....	17
3.5.3. Verwendetes Gerät.....	17
3.5.4. Methodik der Befunderhebung	18
3.6. Magnetresonanztomographie (MRT)	19
3.6.1. Theoretischer Hintergrund	19
3.6.2. Magnetresonanzangiographie	20
3.6.3. Verwendetes Gerät.....	21
3.6.4. Methodik der Befunderhebung	21
3.7. Follow-Up-Untersuchungen.....	22
3.8. Statistische Auswertung	23

4. Ergebnisse	24
4.1. <i>Patientenkollektiv</i>	24
4.2. <i>Vergleich DUS mit DSA</i>	27
4.3. <i>Vergleich Kombinationsgruppe CTA-MRA mit DSA</i>	29
4.4. <i>Vergleich von CTA mit DSA</i>	31
4.5. <i>Vergleich von MRA mit DSA</i>	33
4.6. <i>Vergleich der verschiedenen Untersuchungsmethoden untereinander</i>	35
4.7. <i>Ergebnisse der Follow-Up-Untersuchungen</i>	39
5. Diskussion	41
6. Zusammenfassung	48
7. Anhang	50
7.1. <i>Tabellen</i>	50
7.2. <i>Votum der Ethikkommission</i>	54
8. Literaturverzeichnis	55
9. Abkürzungsverzeichnis	61
10. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	62
11. Danksagung	65

1. Einleitung

1.1. Schlaganfall

Global gesehen ist der Schlaganfall eine führende Ursache für Tod, Invalidität und in der westlichen Welt eine der teuersten Erkrankungen für den Gesundheitssektor (Hacke 2016: 183). Zahlen der Deutschen Schlaganfalldatenbank zeigen, dass in Deutschland jährlich etwa 200.000 Patienten einen Schlaganfall erleiden (Eckstein 2004), 10-15% dieser Patienten versterben innerhalb von 4 Wochen, viele behalten lebenslange Einschränkungen und Behinderungen oder werden pflegebedürftig (Hacke 2016: 183).

Ein Schlaganfall wird definiert als ein klinisches Syndrom, welches sich durch eine plötzlich auftretende fokale oder globale Störung zerebraler Funktionen präsentiert. Ursachen der Symptome, welche mindestens 24 Stunden andauern oder zum Tode führen, sind vaskulären Ursprungs. Es wird zwischen ischämischen (80 - 90%) und hämorrhagischen (10 - 20%) Schlaganfällen unterschieden (Muir 2013).

Risikofaktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls gibt es viele. Es wird unterschieden zwischen nicht beeinflussbaren und modifizierbaren Faktoren. Zu ersteren zählen höheres Alter, männliches Geschlecht, geringes Geburtsgewicht, ethnische Zugehörigkeit und genetische Veranlagungen. Beeinflussbar dagegen sind Faktoren wie Hypertonie, Übergewicht, körperliche Inaktivität, Nikotin-, Drogen- und Alkoholabusus, Vorhofflimmern und Hypercholesterinämie (Goldstein et al. 2011).

Wie eben erwähnt, handelt es sich in 80% der Schlaganfälle um akut ischämische Hirninfarkte durch Verschluss extra- oder intrakranieller hirnversorgender Gefäße (Hacke 2016: 190). Der ischämische Schlaganfall wird definiert als eine „plötzliche, regional begrenzte Durchblutungsstörung des Gehirns“ (Ludwig et al. 2010: 26) und zeigt sich symptomatisch mit Lähmungen, Kopfschmerzen, Bewusstseins-, Sprach- oder Gefühlstörungen (Ludwig et al. 2010: 26). Etwa 20% der ischämischen Schlaganfälle lassen sich auf extrakranielle, makroangiopathische Gefäßveränderungen – meist im Bereich der Arteria carotis interna (ACI) – zurückführen (Eckstein 2004).

1.2. Atherosklerose

Die eben beschriebenen makroangiopathischen Gefäßveränderungen beruhen meist auf dem Boden von Atherosklerose. Hierbei handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung von Arterienwänden, welche auf lange Sicht zu Verhärtung und Verdickung dieser und dadurch zu Lumeneinengung und Elastizitätsverlust führt (Böcker et al. 2012: 398; Latchaw/Albers 2017). Atherosklerose und ihre Folgen, wie beispielsweise Schlaganfall und Herzinfarkt, sind die häufigste Ursache für Tod und Behinderung in der westlichen Welt (Singh et al. 2002).

Durch verschiedene Faktoren wie Hypertonie, Nikotinabusus, Hyperlipidämie und hämodynamische Mechanismen verändert sich das Endothel der Arterien. Es kommt zur Entstehung der sogenannten atherosklerotischen Plaque durch Ansammlung von Lipoproteinen und einer entzündlichen Reaktion dieser (Böcker et al. 2012: 399 - 404). Atherosklerose kann auf verschiedenen Wegen Auslöser eines ischämischen Schlaganfalls sein. Zum einen kann die Embolisation von Thromben oder harten Plaquebestandteilen extrakranieller Arterien zu einem ischämischen Hirninfarkt führen. Weiterhin kann die verminderte Durchblutung aufgrund von Stenosen oder Verschlüsse der größeren zuführenden Arterien durch atherosklerotische Plaques selbst oder durch aufgelagerte Thromben Ursprung eines ischämischen Schlaganfalls sein (Latchaw/Albers 2017).

1.3. Die ACI-Stenose

Durch Stenosen und Verschlüsse der Arteria carotis interna (ACI) erleiden in Deutschland jährlich etwa 30.000 Patienten einen Schlaganfall (Eckstein 2004).

Besonders die Karotisbifurkation, an welcher sich die Arteria carotis communis (ACC) in ACI und ACE (Arteria carotis externa) aufteilt, ist aufgrund von strömungsmechanischen Einflüssen besonders oft von Plaquebildung betroffen (Hacke 2016: 185). Durch sinkenden Blutdruck können solche Stenosen hämodynamisch relevant werden und zu neurologischen Symptomen führen – oder auch durch aufgelagerte Thromben das Gefäß komplett verschließen (Hacke 2016: 194; Latchaw/Albers 2017).

Bei etwa 8 % der über 65-Jährigen kann eine relevante (mindestens 50%ige) Karotisstenose nachgewiesen werden, was in Deutschland mehr als einer Million Patienten entspricht. Das Risiko, aufgrund einer solchen moderaten Karotisstenose ohne adäquate Behandlung einen Schlaganfall zu erleiden, liegt pro Jahr bei 1-2 %, bei über 80%igen Stenosen bei 3 % (Eckstein 2004). Das Risiko, innerhalb von 5 Jahren einen Schlaganfall zu erleiden, liegt bei über 60%igen Stenosen schon bei 16 % (Inzitari et al. 2000).

Eine ACI Stenose kann sich durch verschiedene Symptome wie Aphasie oder Apraxie, ipsilaterale Amaurosis fugax (retinale Ischämie) oder kontralaterale Halbseitensymptomatik (motorisch, sensibel oder sensomotorisch) bemerkbar machen. Asymptomatisch wird eine ACI Stenose bezeichnet, wenn in den letzten sechs Monaten keine der oben genannten Symptome aufgetreten und in der zerebralen Bildgebung keine Ischämiezeichen erkennbar sind (Montorsi et al. 2017; Ringleb et al. 2012).

Für die Diagnostik wird mit Evidenzstärke 1 die Duplexsonographie (DUS) nach NASCET-Kriterien empfohlen. Zur erweiterten Diagnostik sollen – insbesondere vor Intervention – eine CT- oder MR-Angiographie (CTA, MRA) durchgeführt werden, eine rein diagnostische DSA (Digitale Subtraktionsangiographie) soll nur in Ausnahmefällen vorgenommen werden (Arning et al. 2010; Eckstein et al. 2020). Angegeben werden die Stenosegrade als Lumeneinengung in Prozent. Klinisch verwendet wird auch häufig die ungenauere Einteilung in niedriggradige (< 50 %), moderate (50 - 69 %), hoch- (70 - 90 %) und höchstgradige (> 90 %) und filiforme (> 95 %) Stenosen (Hacke 2016: 195).

Zur Therapie einer nachgewiesenen Karotisstenose gibt es verschiedene Ansatzpunkte. Beim konservativen Vorgehen handelt es sich um Modifikation der Risikofaktoren. Hierzu zählen Lebensstiländerung durch Verzicht auf Nikotin, gesunde Ernährung, Körpergewichtsnormalisierung, sportliche Betätigung, sowie medikamentösen Einstellung des Blutdrucks, die Behandlung eines Diabetes Mellitus und von Lipidstoffwechselstörungen (Goldstein et al. 2011). Jedem Patienten werden eine Thrombozytenaggregationshemmung und medikamentöse Lipidsenkung empfohlen. Auf diesem Weg kann das Schlaganfallrisiko auf bis zu 1% pro Jahr gesenkt werden (Eckstein et al. 2020).

Weiterhin gibt es die Möglichkeit der invasiven Therapie mittels Stenting (CAS) und der Endarteriektomie (CEA) der Karotis. Hierdurch kann das Risiko, innerhalb von 5 Jahren einen Schlaganfall zu erleiden, ebenfalls deutlich gesenkt werden. Daten der neuen „Extrakraniellen Karotisstenose“-Leitlinie aus 2020 geben folgende Zahlen zur Risikoreduktion an: Im Bereich von 60-99%igen asymptomatischen Stenosen ergibt sich durch CEA eine absolute Risikoreduktion (ARR) von 4,1 % innerhalb von 5 Jahren. Bei symptomatischen moderaten Stenosen zeigte sich eine AAR von 4,6 %, bei symptomatischen hochgradigen bis filiformen Stenosen von 15,9 % (Eckstein et al. 2020).

Diese Zahlen zeigen den Nutzen der Therapie von Karotisstenosen und die dafür notwendige Diagnostik auf.

2. Zielsetzung der Arbeit

Die aktuelle Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Karotisstenose“ aus dem Jahr 2020 empfiehlt primär eine Duplexsonographie zur Diagnostik bei Verdacht einer Stenose der ACI. Nach wie vor ist allerdings vor geplantem Karotisstenting (CAS) oder Endarteriektomie (CEA) eine Bestätigungsuntersuchung mittels CTA oder MRA notwendig (Eckstein et al. 2020).

In Hinblick auf Zeit- und Kostenaufwand, Strahlenbelastung, mögliche Kontrastmittelnebenwirkungen, Klaustrophobie und andere Kontraindikationen der CT-/MRA, stellt sich die Frage, ob eine alleinige Untersuchung der Karotiden mittels Duplexsonographie diagnostisch vergleichbar gute Ergebnisse liefert, wie die CT- oder MRA und ob so unter bestimmten Umständen vor interventioneller Therapie auf diese Art Schnittbildverfahren verzichtet werden kann.

Diese Arbeit vergleicht die Stenosegraduierung von proximalen ACI-Stenosen mittels Goldstandard DSA mit den weniger invasiven diagnostischen Verfahren DUS, CTA und MRA. Als statistische Vergleichsgrößen werden besonders Werte wie Sensitivität, Spezifität, Positiv Prädiktiver Wert, Negativ Prädiktiver Wert und Accuracy berechnet und Korrelationsanalysen durchgeführt. Die gewonnenen Ergebnisse werden in der Diskussion interpretiert und in den aktuellen Stand der Literatur eingebettet.

Mithilfe der Daten, die in Hinblick auf die eben genannte Fragestellung gewonnen wurden, untersuchten wir zusätzlich den Grad der Restenosierung nach einer Stenting-Therapie im Verlauf.

3. Materialien und Methodik

3.1. Datenevaluation

Zur Verfügung gestellt wurden Daten aus dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein UKSH Campus Kiel ab Januar 2013 bis Dezember 2018 zu durchgeführten Angiographien mit folgenden ICD-10 Diagnosen: Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome (G45), Hirninfarkt (I63), Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet (I64), Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt (I65), Verschluss und Stenose der A. carotis (I65.2), sowie mit folgenden OPS- (Operationen- und Prozedurenschlüssel) Ziffern: 3.601 – Arteriographie der Gefäße des Halses und 3.600 – Arteriographie der intrakraniellen Gefäße.

Nur Fälle mit Stenosen der extrakraniellen proximalen ACI wurden weiter betrachtet. Ebenso nur diese, welche alle drei folgenden Untersuchungen aufzuweisen hatten:

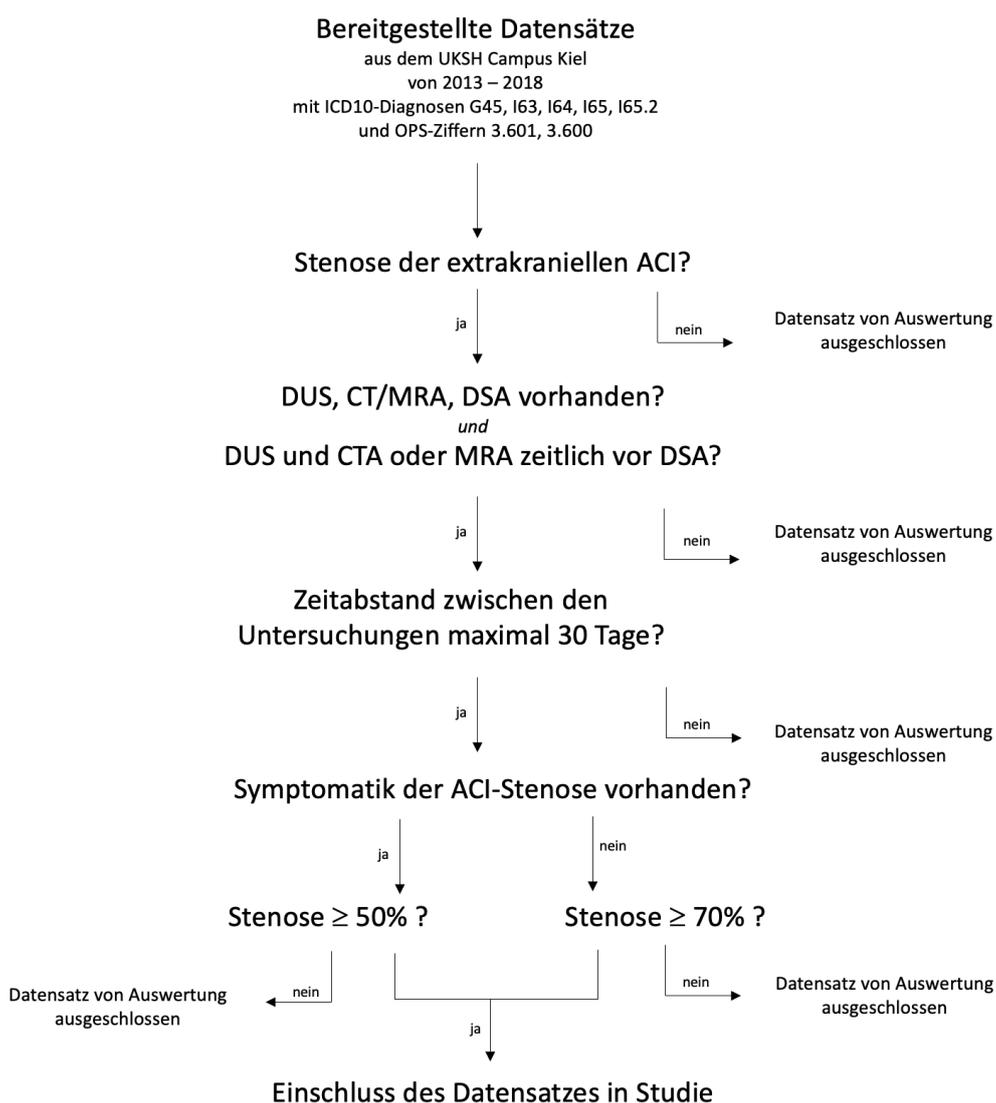
- Duplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße nach NASCET Richtlinien
- CTA oder MRA der hirnversorgenden Gefäße
- DSA mit oder ohne Stenting

Duplexsonographie sowie CTA oder MRA mussten zeitlich vor der DSA durchgeführt worden sein. Der maximale Zeitabstand zwischen den Untersuchungen wurde auf 30 Tage begrenzt.

Die auf diesem Weg gewonnenen Patientendaten wurden weiter selektiert. Nur jene Befunde, die in einem der drei Untersuchungsmethoden vor DSA (also DUS, CTA oder MRA) folgende Kriterien erfüllten, wurden weiter betrachtet: Es handelt sich um eine mindestens 50%ige Stenose mit darauf beruhender, neurologischer Symptomatik oder um eine mindestens 70%ige Stenose in mindestens einem der untersuchten Verfahren ohne entsprechende Symptomatik.

In folgendem Flowchart (Abbildung 1) wird das Vorgehen für die Auswahl der Datensätze noch einmal übersichtlich dargestellt:

Abbildung 1: Flowchart Methodik der Datengewinnung



Zum Aufsuchen der Patientendaten, Durchsicht der Befunde, sowie Angaben zu Diagnose (TIA, Stroke) und Vorerkrankungen (vor allem kardiovaskuläre Risikofaktoren) wurde die Patientenverwaltungssoftware ORBIS verwendet.

Sonographiebefunde wurden aus den vorhandenen Daten übernommen.

Alle MRA, CTA und DSA Bilder wurden noch einmal verblindet ausgewertet. Einweisung, Einarbeitung und Vermittlung des dafür notwendigen Wissens geschah durch Oberarzt Herr Dr. Wodarg aus der Neuroradiologie am UKSH Kiel. Verwendet wurde das Picture Archiving and Communication System (PACS) IMPAX EE.

Alle personenbezogenen Daten wie Namen, Geburtsdaten, Fallnummern oder andere Informationen, die Rückschlüsse auf Patienten erlauben könnten, wurden anonymisiert. Ein Ethikvotum vom 27.11.2017 bestätigt das Fehlen berufsethischer oder berufsrechtlicher Bedenken für die hier vorliegende Datenevaluation.

3.2. Patientenkollektiv

Vor Beginn der Datenrecherche wurde mithilfe einer Poweranalyse die Mindestgröße der Datensatz-Zahl berechnet.

Als ein Datensatz wurde eine Arterie Karotis Interna (ACI) mit Vorhandensein mindestens aller 3 nötigen Untersuchungen (DUS, DSA und CTA oder MRA) betrachtet. Wenn bei einem Patienten für beide Karotiden alle Untersuchungen komplett vorhanden waren und alle anderen Einschlusskriterien für jede einzelne Seite erfüllt wurden, konnten zwei Datensätze aus einem Patientenfall kreiert werden. Bei manchen Patienten fanden sich auch im Verlauf mehrere Zeitpunkte, an denen die notwendige Diagnostik komplett vorhanden war. So konnten auch hier von einem Patienten zwei oder mehrere Datensätze verwendet werden.

Bei jedem Patienten wurden Alter und Geschlecht, Symptomatik der Karotisstenose und Risikofaktoren für atherosklerotische Veränderungen dokumentiert.

Mithilfe der Risikofaktoren der einzelnen Patienten wurde ein Score kreiert, um mittels Korrelationsberechnung einen möglichen Zusammenhang zwischen Karotisstenose und Risikoprofil zu untersuchen. Für die Erstellung des Scores wurde eine „population-based screening study“ zum Thema „prevalence and risk factors for atherosclerotic carotid stenosis and plaque“ von Shin Young Woo aus dem Jahr 2017 zu Hilfe gezogen. Die in dieser Quelle berechneten Adjusted Odds Ratios (siehe Tabelle 1) für verschiedene Risikofaktoren bei Vorhandensein von atherosklerotischen Plaques der ACI wurden für uns zur Gewichtung der verschiedenen Risikofaktoren und somit zur Berechnung unseres Scores verwendet.

Tabelle 1: Adjusted Odds Ratios für Risikofaktoren für Karotis-Plaques (Woo et al. 2017)

Risikofaktoren	Adjusted Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)
Alter 50-59	1,00
60-69	2,33 (1,02 - 5,31)
70-79	4,68 (2,12 - 10,31)
≥80	8,11 (3,45 - 18,93)
BMI kg/m ²	0,97 (0,91 - 1,02)
Männliches Geschlecht	2,16 (1,29 - 3,61)
Hypertension	1,72 (1,21 - 2,45)
Diabetes Mellitus	1,17 (1,21 - 2,45)
Hyperlipidämie	1,84 (1,30 - 2,62)
Raucher	1,46 (0,89 - 2,40)
Ex-Raucher	1,08 (0,63 - 1,85)
Alkoholkonsum	1,29 (0,87 - 1,93)

Die Adjusted Odds Ratios der verschiedenen vorhandenen Risikofaktoren wurden zur Berechnung des Score-Wertes für jeden Datensatz addiert. So erhält beispielsweise ein 75-Jähriger, männlicher Patient ohne weitere Risikofaktoren einen Score von 6,84 (= 4,68 + 2,16).

Mit den berechneten Werten wurden dann mithilfe von SPSS Korrelationen zwischen Risikofaktoren und Stenosegrad, Symptomatik und Re-/Reststenose bestimmt.

3.3. Sonographie

3.3.1. Theoretischer Hintergrund

Bildgebung mittels Sonographie beruht auf dem Aussenden und Empfangen von Ultraschallwellen, welche sich in der medizinischen Diagnostik im Frequenzbereich von etwa 2-30 MHz befinden. In Ultraschallköpfen werden mithilfe von piezoelektrischen Kristallen durch Spannungsanlage Schallwellen erzeugt. Ebenfalls werden dort vom Gewebe reflektierte Schallwellen aufgenommen, welche dann in elektrische Spannung umgewandelt und in Bildpunkte umgerechnet werden. Diese Umwandlung von Spannung in Schallwellen und umgekehrt nennt man den piezoelektrischen Effekt (Schäberle 2016: 3).

Jedes Medium hat eine andere Schalleitungseigenschaft (akustische Impedanz). Treffen zwei unterschiedliche Medien – beispielsweise im menschlichen Körper am Übergang verschiedener Gewebe – aufeinander, so wird ein Teil der einfallenden Ultraschallwellen an dieser Grenzfläche reflektiert, der Rest ins Gewebe fortgeleitet. Je höher dieser Schallwiderstand – auch als Impedanzunterschied bezeichnet – zwischen zwei Geweben ist, desto größer ist die Reflexion (Schäberle 2016: 4). Hieraus lässt sich herleiten, dass ein Ultraschallbild die Darstellung von Gewebegrenzflächen unterschiedlicher akustischer Impedanz ist.

Zur Bestimmung von Flüssen, beispielsweise in Blutgefäßen, wird die Dopplerbeziehungweise Duplexsonographie (eine Kombination aus Doppler- und B-Mode-Ultraschall) verwendet. Physikalische Grundlage hierfür ist das Dopplerphänomen: Bewegt sich eine Schallquelle – in der Gefäßdiagnostik sind dies die korpuskulären Bestandteile des Blutes als Schallreflektor – in Richtung des Empfängers, so legt diese durch ihre Relativbewegung eine bestimmte Strecke zurück. Dadurch wird die Wellenlänge kleiner und die registrierte Frequenz größer als die eigentlich Ausgesandte. Die Differenz zwischen ausgesandter und empfangener Frequenz wird als Dopplershift oder Dopplerfrequenz bezeichnet. Über den Dopplershift sind die Bestimmung der Flussrichtung, sowie eine Berechnung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes möglich (Schäberle 2016: 13).

Die Informationen der Blutströmung können farbig überlagert und in Kombination mit dem Schnittbild des umgebenden Gewebes dargestellt werden. Dies wird dann als Farbduplexsonographie (Color Flow Imaging) bezeichnet (Schäberle 2016: 20).

3.3.2. Verwendete Geräte

Für die sonographische Untersuchung der Kopf-Hals-Gefäße wurden in dem für diese Arbeit betrachteten Zeitraum 2013 – 2018 im UKSH Campus Kiel das EPIQ 5 Ultraschallsystem der Firma Philips und das DC-8 EXP Digital Ultrasound Diagnostic Imaging System der Firma Mindray verwendet.

3.3.3. Beurteilung der Befunde

Die Karotiden wurden im Ultraschalllabor des UKSH Kiel mithilfe der Duplexsonographie untersucht.

Alle schon durch das Ultraschalllabor bestimmten Stenosegrade wurden mithilfe der dokumentierten Befunde noch einmal durch einen verblindeten Befunder (nach entsprechender qualifizierter/fachärztlicher Schulung) nachbestimmt.

Die Bestimmung des Stenosegrades wurden mittels NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) Kriterien vollzogen: Diese Systematik stützt sich insgesamt auf 10 Haupt- (1-5) und Zusatzkriterien (6-10) (siehe Tabelle 2), deren gemeinsame Beurteilung eine Unterteilung in verschiedene Stenosegrade möglich macht. Die Eigenschaft der Darstellung der Stenose im B-Bild (Kriterium 1) und im Farbdopplerbild (Kriterium 2) konnte anhand der notierten Befunde nicht nachgeprüft werden. Kriterien 3 (systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum), 4 (poststenotische Strömungsgeschwindigkeit) und 5 (das Vorhandensein von Kollateralen) waren gut aus den Befunden herauszulesen und konnten daher zur Stenosebestimmung verwendet werden; ebenso die Nebenkriterien der diastolischen Strömungsverlangsamung der ACC (Kriterium 6), der enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum (Kriterium 8) und der Stenoseindex von ACI zu ACC (Kriterium 10). Kriterien 7 (poststenotische Strömungsstörungen) und 9 (Konfetti-Zeichen) waren äußerst selten in den Befunden zu finden.

Einzelnen betrachtet können alle Kriterien zur Fehleinschätzung der Stenose führen, deshalb ist die gemeinsame Beurteilung aller Kriterien wichtig (Arning et al. 2010).

Tabelle 2: ACI Stenosegraduierung nach NASCET-Kriterien (Arning et al. 2010)

(Legende: NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial; ACA: Arteria cerebri anterior; ACI: Arteria carotis interna; ACC: Arteria carotis communis)

Stenosegrad (NASCET-Definition) (%)		10	20-40	50	60	70	80	90	100
Hauptkriterien	1. B-Bild	+++	+						
	2. Farbdoppler-Bild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
	3. Systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s) ca.			200	250	300	350-400	100-500	
	4. Systolische Spitzengeschwindigkeit poststenotisch (cm/s)					>50	<50	<30	
	5. Kollateralen und Vorstufen (Periorbitalarterien/ACA)					(+)	++	+++	+++
Zusatzkriterien	6. Diastolische Strömungsverlangsamung prästenotisch (ACC)					(+)	++	+++	+++
	7. Strömungsstörungen poststenotisch			+	+	++	+++	(+)	
	8. Enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s) ca.			bis 100	bis 100	über 100	über 100		
	9. Konfetti-Zeichen				(+)	++	++		
	10. Stenoseindex ACI/ACC			≥2	≥2	≥4	≥4		

Wichtig ist, dass sich die Stenosegradeinteilung durch die NASCET-Methode mittels DUS in einem 10%-Bereich ($\pm 5\%$) bewegt (Arning et al. 2010).

Im folgenden Abschnitt wird die Bestimmung der einzelnen Stenosierungsgrade noch einmal genauer beleuchtet (vgl. Tabelle 2):

Nicht stenosierende Plaques bis maximal 10 % Stenosegrad sind im B-Mode nachweisbar. Es ist keine Strömungsbeschleunigung erkennbar (Arning et al. 2010).

Geringe Stenosen von 20 – 40 % lassen eine lokale Strömungsbeschleunigung erkennen und „die systolische Maximalgeschwindigkeit ist gegenüber dem vor- und nachgeschalteten Gefäßabschnitt erhöht“ (Arning et al. 2010).

In Gefäßabschnitten mit 50%iger Stenose zeigen sich eine deutlich erhöhte systolische Spitzengeschwindigkeit (bei etwa 200 cm/s) und poststenotische Strömungsstörungen (Arning et al. 2010). „Der Stenoseindex ACI/ACC zeigt Werte [von mindestens] 2“ (Arning et al. 2010).

Bei Stenosen um 60% ist die systolische Maximalgeschwindigkeit auf etwa 250 cm/s erhöht, die Strömungsgeschwindigkeit enddiastolisch beträgt noch maximal 100 cm/s, Strömungsstörungen hinter der Stenose sind erkennbar (Arning et al. 2010).

Eine Stenose wird als hochgradig (70%) eingestuft, wenn ein Gefäßabschnitt eine auf etwa 300 cm/s erhöhte systolische Spitzengeschwindigkeit aufweist, poststenotisch zwar Strömungsstörungen erkennbar, aber noch normale Strömungsgeschwindigkeiten messbar sind und die Strömungsgeschwindigkeit enddiastolisch über 100 cm/s messbar ist. Oft sind hier auch schon perivaskuläre Gewebsvibrationen (sogenanntes Konfetti Zeichen) erkennbar (Arning et al. 2010).

Bei stark erhöhten Maximalgeschwindigkeiten systolisch (ca. 350 – 400 cm/s), reduzierten Strömungsgeschwindigkeiten nach der Stenose (30 – 50 cm/s), erhöhter Pulsatilität der ACC und nachweisbarem Kollateralfloss sowie bei ausgeprägten poststenotischen Strömungsstörungen, wird **die Stenose als 80%ig** eingestuft. Das Konfetti-Zeichen ist in diesem Bereich oft nachweisbar (Arning et al. 2010).

Bei höchstgradigen Stenosen mit 90% ist das Stenosemaximum schwer erkennbar, die Maximalgeschwindigkeit systolisch bewegt sich im Bereich von 100 – 500 cm/s, nach der Stenose ist die Strömungsgeschwindigkeit auf Werte unter 30 cm/s reduziert. In der ACC ist die Strömung verlangsamt und die Pulsatilität erhöht, wogegen die Pulsatilität der ACI vermindert ist. Ein Kollateralfloss lässt sich darstellen, Strömungsstörungen nach der Stenose sind seltener, das Konfetti-Zeichen ist nicht nachweisbar (Arning et al. 2010).

Bei vollständigen Verschlüssen ist keine Strömung detektierbar, Kollateralfloss über die Arteria cerebri anterior beziehungsweise die Arteria supratrochlearis ist darstellbar (Arning et al. 2010). Die ACC „weist eine Strömungsverlangsamung mit erhöhter Pulsatilität auf“ (Arning et al. 2010).

3.4. Digitale Subtraktionsangiographie

3.4.1. Theoretischer Hintergrund

Grundlage der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) bildet die Angiographie. Hierbei wird röntgenpositives, jodhaltiges Kontrastmittel (KM) in die Gefäße gebracht und anschließend eine Röntgenaufnahme der zu betrachtenden Region angefertigt. Besonderheit der DSA ist, dass vor Einbringen des Kontrastmittels eine Leeraufnahme (Maske) der zu untersuchenden Körperregion erstellt wird. Wird dann im nächsten Schritt das KM in das Gefäß injiziert, wird eine zweite Aufnahme angefertigt. Im Anschluss werden die beiden so entstandenen Bilder von einem Computer voneinander subtrahiert, wodurch gemeinsame Bildinformationen gelöscht werden. Übrig bleibt also nur das Bild der KM-gefüllten Gefäße (Kauffmann et al. 2006: 103). Durch Kontrastmittelaussparung in Bereichen der sonst annähernd parallel verlaufenden Gefäßwände lassen sich Lumeneinengungen erkennen und der Stenosegrad berechnen (siehe 3.4.3).

Die Angiographie kann nicht nur diagnostische, sondern auch therapeutische Ziele verfolgen. Wird eine Stenose gefunden, so kann sie direkt interventionell über eine Ballondilatation und/oder das Einsetzen eines Stents therapiert werden (Bücheler/Göttsche 2006: 28).

Die DSA ist durch Strahlung, Invasivität und KM-Gabe nicht immer ohne Probleme bei jedem Patienten durchzuführen. Bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen kann es beispielsweise durch das jodhaltige KM zu einer Hyperthyreose oder sogar zu einer thyreotoxischen Krise kommen. Bei vorhandener Niereninsuffizienz kann das KM tubulotoxisch wirken und so die Nieren schädigen. Auch besteht das Risiko anaphylaktischer Reaktionen auf das KM (Bücheler/Göttsche 2006: 38; Reiser et al. 2017: 103 f). Weitere Risiken wie Fehlpunktionen, Infektionen, Thrombembolien, Perforationen der Gefäße, Nachblutungen, Dissektionen, die Entstehung arteriovenöser Fisteln oder Aneurysmata sind mögliche Folgen der Gefäßpunktion und Kathetermanipulation (Reiser et al. 2017: 392 f, 424 f).

3.4.2. Verwendetes Gerät

Bei der Durchführung der DSAs wurde das kardiovaskuläre Röntgensystem Allura Xper FD 20/10 (Philips, Best, Niederlande) verwendet. Mithilfe der so entstandenen Bilder wurden die Stenosegrade mit der PACS-Software IMPAX EE befundet.

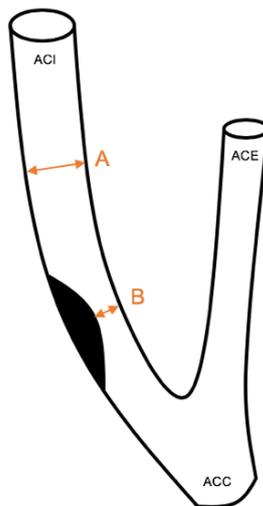
3.4.3. Methodik der Befunderhebung

Die Bestimmung des Stenosegrades erfolgte nach NASCET-Kriterien:

Aus den verschiedenen Projektionen wird diejenige herausgesucht, welche den geringsten Durchmesser der Stenose zeigt. Dieser wird gemessen [B] und mit dem Durchmesser eines distalen ACI-Abschnittes verglichen, in welchem die Gefäßwände wieder annähernd parallel verlaufen [A] (siehe hierfür Abbildung 2). Der Grad der Stenose wird in Prozent angegeben und mit folgender Formel berechnet: $[(A - B) / A] \times 100$ (Eckstein 2004).

Abbildung 2: Bestimmung der ACI-Stenose mittels NASCET Kriterien (Eckstein 2004)

(Legende: ACI: Arteria carotis interna; ACE: Arteria carotis externa; ACC: Arteria carotis communis; A: Durchmesser ACI distal der Stenose, wenn die Gefäßwände wieder parallel verlaufen; B: geringster Durchmesser im Bereich der Stenose; NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)



Auch bei der Bestimmung der Stenosegrade der CTA- und MRA-Bilder wurde nach diesem Schema vorgegangen.

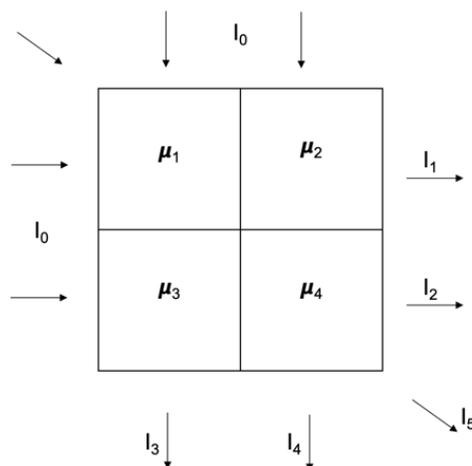
3.5. Computertomographie (CT)

3.5.1. Theoretischer Hintergrund

Bei der Computertomographie, CT, handelt es sich um ein Bildgebungsverfahren, welches aus einer Vielzahl, aus verschiedenen Richtungen aufgenommener Röntgenbilder digital ein Schnittbild erstellt.

Treten Röntgenstrahlen durch ein Objekt hindurch, so werden diese abgeschwächt. Die Intensität der durchgetretenen Röntgenstrahlen hinter dem Objekt wird detektiert (I_i), die vorher ausgesandte Intensität ist bekannt (I_0) (siehe zur Verdeutlichung Abbildung 3); μ_i gibt die Schwächung der Strahlen an (Angerstein/Aichinger 2005: 260 - 263). Je nach Dichte des durchdrungenen Materials beziehungsweise Gewebes wird die Strahlung anders abgeschwächt.

Abbildung 3: Intensitätsminderung der Röntgenstrahlung (Angerstein/Aichinger 2005: 263)
(Legende: I_0 : Intensität der Röntgenstrahlung vor Durchtritt durch das zu untersuchende Objekt; I_1, I_2, I_3, \dots : verschiedene detektierte Intensitäten der Röntgenstrahlung nach Durchtritt durch das zu untersuchende Objekt; μ_1, μ_2, \dots : Schwächungskoeffizienten der einzelnen Voxel des zu untersuchenden Objekts)



Diese verschiedenen Intensitätsprofile werden aus allen Richtungen der Röntgenröhre gemessen und anschließend überlagert. Am Ende wird ein Volumenelement (Voxel) des untersuchten Gebiets durch einen zweidimensionalen Bildpunkt (Pixel) dargestellt (Reiser et al. 2017: 90).

Durch Rückrechnung der Intensitätsminderung wird jedem Voxel eine Röntgenabschwächung μ_i zugeordnet, welche durch den sogenannten CT-Wert mithilfe verschiedener Graustufen dargestellt wird. Angegeben werden diese Werte mithilfe von Hounsfield-Einheiten (HU, Hounsfield Units), welche bei -1000 HU für Luft beginnen und theoretisch nach oben hin offen sind. Wasser besitzt beispielsweise den Wert 0 HU; andere Gewebearten werden mit Werten wie beispielsweise -100 HU für Fett und +1000 HU für kompakten Knochen dargestellt. (Reiser et al. 2017: 90) Das zu untersuchende Objekt wird durch die rotierende Gantry (Röntgenröhre, Detektor, Messelektronik) spiralförmig abgetastet. (Reiser et al. 2017: 86 f)

3.5.2. CT-Angiographie

Eine Sonderform der CT stellt die CT-Angiographie (CTA) dar, welche zur Darstellung von Gefäßen zum Einsatz kommt. Hierbei wird dem Patienten intravenös ein Kontrastmittel (KM) verabreicht, welches für kurze Zeit einen besonders hohen Kontrast im Gefäßsystem setzt. Hier werden Dichtewerte im Bereich von 250 – 400 HU erreicht. Das zu untersuchende Areal wird in dieser Zeit mit einer CT erfasst (Reith/Roth 2010).

Die für diesen Zweck verwendeten Kontrastmittel sind jodhaltig, wasserlöslich und nicht-ionisch. Obwohl sie heutzutage überwiegend gut verträglich sind, müssen Patienten vor Verwendung über Risiken wie allergische Reaktionen, Nieren- und Schilddrüsenfunktionsstörungen aufgeklärt werden. Aufgrund dieser möglichen Nebenwirkungen sind Indikationen für Untersuchungen mit KM streng zu stellen und auf notwendige Fälle zu beschränken. (Reiser et al. 2017: 102-104)

3.5.3. Verwendetes Gerät

Für die CTA-Untersuchungen wurde das Gerät Brilliance 64 (Philips, Best, Niederlande) am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Kiel verwendet. Die fertigen Bilddatensätze wurden sowohl vom ersten Befunder im klinischen Alltag als auch durch den zweiten unabhängigen Befunder im Rahmen dieser Studie mit der PACS-Software IMPAX EE ausgewertet.

3.5.4. Methodik der Befunderhebung

Die Stenosen in CTA oder MRA werden, wie jene in der DSA, mithilfe der NASCET-Kriterien bestimmt.

Der engste Durchmesser der Stenose im proximalen Teil der ACI wird gemessen [B] und mit dem Durchmesser eines distalen ACI-Abschnittes verglichen, in welchem die Gefäßwände wieder annähernd parallel verlaufen [A] (siehe hierfür auch Abbildung 2). Der Grad der Stenose wird mit der Formel $[(A - B) / A] \times 100$ berechnet (Eckstein 2004). Siehe hierfür auch Kapitel 3.4.3..

3.6. Magnetresonanztomographie (MRT)

3.6.1. Theoretischer Hintergrund

Bei der Magnetresonanztomographie, MRT, handelt es sich um eine Möglichkeit zur Schnittbildgebung mithilfe von starken Magnetfeldern und Hochfrequenzimpulsen im Radiowellenbereich – also ohne ionisierende Strahlung. Die Funktionsweise der Bilderzeugung mittels MRT wird im Folgenden kurz zusammengefasst:

Physikalische Grundlage der MRT bilden Kerne von Wasserstoffatomen (Protonen), welche sich um die eigene Achse drehen (Spin oder Kernspin genannt). Diese Drehbewegung ist, aufgrund der elektrischen Eigenschaften des Protons, verbunden mit einem sogenannten magnetischen Dipolmoment. Die Protonen wirken demzufolge wie kleine Stabmagneten. Diese Dipolmomente liegen im menschlichen Körper normalerweise ungeordnet vor, weswegen die Magnetisierung als Summe dieser Dipolmomente gleich Null ist. Werden sie in ein Magnetfeld gebracht, so richten sie sich entlang des Feldes aus und es entsteht eine Magnetisierung in Richtung des äußeren Feldes (Längsmagnetisierung). Zusätzlich drehen sie sich mit einer bestimmten Frequenz (Larmorfrequenz ω in Megahertz, MHz) um die Achse des von außen auf sie wirkenden Hauptmagnetfeldes (Präzessionsbewegung). ω ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes B_0 (in Tesla, T) und einer für jede Substanz charakteristischen Konstante γ (gyromagnetisches Verhältnis) (Bücheler/Göttsche 2006; Weishaupt et al. 2014).

$$\omega = \gamma \times B_0 \text{ (Weishaupt et al. 2014: 3)}$$

Dieses stabile Spin-System kann mithilfe eines Hochfrequenzimpulses, der genau der Larmorfrequenz entspricht, angeregt werden. Das bedeutet, dass die Spins um 90° umklappen, sodass die magnetischen Dipolmomente der äußeren Feldrichtung entgegengesetzt sind. Es entsteht ein Magnetisierungsvektor entgegen dieser Feldrichtung. Nach Ende des Anregungsimpulses klappt dieser Magnetisierungsvektor wieder in die ursprüngliche Richtung zurück. Während dieses Vorgangs entsteht dabei eine Magnetisierungskomponente senkrecht zum äußeren Feld (Transversalmagnetisierung), die mit der Larmorfrequenz rotiert. Durch

Induktionseffekte wird in einem Spulensystem eine elektrische Wechselspannung erzeugt und kann damit gemessen werden (Weishaupt et al. 2014: 2-5).

Verschiedene Gewebe unterscheiden sich anhand der Protonendichte und der Zeit, die benötigt wird, um die Ausgangsmagnetisierung nach Beendigung des Hochfrequenzimpulses wiederherzustellen (Weishaupt et al. 2014: 12). Auf diesen Unterschieden beruht am Ende auch die Bilderzeugung.

3.6.2. Magnetresonanzangiographie

Zur Darstellung von Gefäßen mithilfe der MRT gibt es verschiedene Möglichkeiten. Grob kann man diese in Verfahren mit und ohne Kontrastmittelgabe einteilen.

Die Bildgebung der Gefäße ohne KM fußt auf den unterschiedlichen Eigenschaften von sich bewegendem, wasserähnlichem Blut und denen von stationären Geweben. Hierzu zählen die „time-of-flight“-MRA (TOF-MRA), die Phasenkontrastangiographie (PC-MRA) und die „black-blood“-MRA (BB-MRA) (Weishaupt et al. 2014: 76). In Bezug auf die in dieser Arbeit verwendeten MR-Techniken wird im Folgenden nur auf die kontrastmittelverstärkte (contrast enhanced, CE-MRA) und auf die TOF-MRA eingegangen.

Die TOF-MRA ist die am meisten benutzte Technik innerhalb der Möglichkeiten der MRA-Diagnostik (Jansen et al. 2008: 21). Die Theorie hinter der TOF-MRA ist, dass sich lokal unbewegtes Gewebe mit einer niedrigeren Sättigung darstellt als sich bewegende Teilchen. Den Spins des stationären Bereichs wird nicht die Zeit gegeben, sich zwischen zwei Anregungen komplett zu relaxieren. Bewegte, in das Untersuchungsgebiet fließende Teilchen wurden dagegen zuvor noch nicht angeregt und geben folglich ein hohes Signal ab (Jansen et al. 2008: 21; Weishaupt et al. 2014: 77 - 79). Bei der TOF-MRA ist zu beachten, dass Gefäßdurchmesser allgemein eher unter- und Stenosen überschätzt (Jansen et al. 2008: 21; Weishaupt et al. 2014: 79) sowie Abschnitte mit langsamem Fluss oder unregelmäßigem Verlauf nicht optimal dargestellt werden (Weishaupt et al. 2014: 79).

Mithilfe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel ist es möglich, in der CE-MRA (contrast enhanced MRA) einen besonders starken Kontrast im Bereich der Gefäße zu setzen. Dadurch kann die diagnostische Aussagekraft erhöht werden (Weishaupt et al. 2014:

110). Nebenwirkungen treten deutlich seltener auf als bei jodhaltigem KM und stellen sich meist mild mit pseudoallergischen Haut- und Schleimhautreaktionen, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen dar. Allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock sind zwar selten, aber dennoch möglich – weswegen vor allem bei Patienten mit bereits aufgetretener Reaktion auf KM oder mit Risikofaktoren, wie bekannten Allergien oder Asthma Bronchiale, besonders Acht gegeben werden muss (Weishaupt et al. 2014: 126).

3.6.3. Verwendetes Gerät

Für die, in dieser Arbeit betrachteten, MRAs wurden die Geräte Achieva 1,5T (Philips, Best, Niederlande) und Achieva 3T (Philips, Best, Niederlande) verwendet. Die Bilddatensätze wurden mithilfe der PACS-Software IPMAX EE befundet.

3.6.4. Methodik der Befunderhebung

Die Bestimmung des Stenosegrades mithilfe der MRA-Bilder erfolgt ebenfalls anhand der NASCET-Kriterien. Vorgegangen wird wie bei der Stenosegraduierung der CTA-Bilder - siehe dazu 3.5.4..

3.7. Follow-Up-Untersuchungen

Nach Stenting der Karotis werden die Patienten im Klinikalltag in regelmäßigen Abständen im Ultraschalllabor zur Nachbeobachtungsuntersuchung (Follow-Up) eingeladen. Diese Follow-Ups wurden im Rahmen der Datensuche dieser Arbeit genauer betrachtet. Es wurde zusätzlicher Informationsgewinn über Restenosierung des Stents erwartet.

In die Untersuchung einfließen konnten Karotiden, die zu den jeweilig folgenden Zeitpunkten einen Befund einer Doppler-Duplexsonographie der entsprechend zuvor gestenteten Karotide nach NASCET-Kriterien hatten:

Zeitpunkt 1 (FoUp1) sei direkt (0 – 5 Tage) nach Stenting, Zeitpunkt 2 (FoUp2) etwa einen Monat (20 – 45 Tage) nach FoUp1. Zeitpunkt 3 (FoUp3) und 4 (FoUp4) sind definiert als je ein halbes Jahr (180 ± 20 Tage) nach FoUp2 bzw. FoUp3. Zeitpunkt 5 (FoUp5) und 6 (FoUp6) seien etwa ein Jahr (365 ± 20 Tage) nach FoUp4 bzw. FoUp5.

Eingeschlossen werden konnten nicht nur Patienten, die alle Follow-Ups am Stück vorweisen konnten, sondern auch jene, denen in der Zwischenzeit eine passende Untersuchung fehlt, die vorhandenen Befunde aber zum jeweils richtigen Zeitpunkt erhoben wurden. Zwischen Stenting und den Follow-Ups durfte allerdings keine weitere Intervention stattgefunden haben – dies hat zum Ausschluss geführt.

Betrachtet wurden die in der Studie einbezogenen, gestenteten Karotiden; ob und wie schnell sich eine Restenose bildet oder ob bereits direkt nach Stenting eine Reststenose zurückbleibt. Dokumentiert wurde der zum entsprechenden Zeitpunkt mit DUS gemessene Stenosegrad.

Die Daten wurden mit ORBIS erfasst und die Stenosegrade mithilfe der aktuellen NASCET-Kriterien (siehe 3.3.3) bestimmt.

3.8. Statistische Auswertung

Als diagnostische Tests wurden Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW), negativ prädiktiver Wert (NPW) und Accuracy jeweils für DUS, CTA und MRA im Vergleich zum Goldstandard DSA mithilfe von Excel (Version 16.34) berechnet. Auch zur Berechnung der Gesamtgenauigkeiten der einzelnen Untersuchungsmethoden an Anlehnung zur DSA wurde Excel verwendet.

Weitere statistische Operationen wurden mithilfe von SPSS Version 25 durchgeführt. Vor der Korrelationsbestimmung zwischen DSA und der zu vergleichenden Untersuchung wurde die Normalverteilung der jeweiligen Daten mit dem Shapiro-Wilk-Test (SW) berechnet. Ein p-Wert $> 0,05$ zeigt eine Normalverteilung der Daten an; zur Korrelationsberechnung wurde in diesem Fall der Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet. Bei nicht-normalverteilten Daten ($p < 0,05$ beim Test auf Normalverteilung) wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet.

Zur Gegenüberstellung der Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Untersuchungsmethoden wurden ROC („Receiver Operating Characteristic“) Kurven erstellt. Hierfür wurden die Daten dichotomisiert: Werte im Bereich $\pm 10\%$ in Bezug auf den in der DSA gemessenen Stenosegrad wurden als 1, Werte im Bereich von mehr als 10% Abweichung dazu als 0 definiert. Im Anschluss wurde die Fläche unter der Kurve bestimmt: eine Fläche von 1 entspricht einem idealen Test mit maximaler Sensitivität und Spezifität; eine Fläche von 0,5 gleicht dem Wurf einer Münze und beschreibt ein zufälliges Testergebnis.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Die Powerberechnung vor Datenauswertung ergab eine Mindeststichprobengröße von etwa 97 Datensätzen. (Es wurde unter Annahme von $\alpha = 5\%$, Mindestpower von 80% und Effektstärke = $0,3$ eine Mindestanzahl von 88 Datensätzen berechnet. Es wurden 10% aufgrund von Dropout addiert, wodurch sich eine Mindestgröße des Datensatzes von $96,8$ – gerundet 97 – ergibt).

123 Patienten konnten in die Auswertung miteinfließen. Die Befunde von 45 wurden retrospektiv analysiert, die übrigen 78 wurden prospektiv im Laufe der Untersuchung miteinbezogen. Bei 18 Patienten erfüllten beide ACIs die Einschlusskriterien, wodurch 141 verwendbare Datensätze entstanden. 34 ($38,2\%$) der 123 Patienten waren weiblich, 89 ($72,4\%$) männlich. Das mittlere Alter lag bei $71,2$ ($\pm 9,6$), der Median bei $73,4$ Jahren.

Die am Ende aller Einschlusskriterien entsprechenden, in dieser Arbeit verwendeten Daten stammten aus den Jahren 2014 – 2018.

112 der 141 Karotisstenosen waren symptomatisch, 29 blieben asymptomatisch. In der folgenden Tabelle 3 werden die Karotiden nach der daraus entstandenen Symptomatik aufgeteilt. Unterschieden wurde zwischen asymptomatischen Stenosen, TIAs (Transitorisch ischämischen Attacken) und Infarkten. Die Infarkte selbst wurden mithilfe der modifizierten Rankin-Skala (mRS) je nach Symptomatik weiter in Untergruppen aufgeteilt:

Tabelle 3: Aufteilung der Karotisstenosen in Asymptomatisch, TIA, Infarkt und Infarkt-Untergruppen
 (Legende: N: Anzahl der Patienten; TIA: Transitorisch Ischämische Attacke; MRS: modified Rankin-Scale: (Broderick et al. 2017); MRS 0: keine Symptome; MRS 1: keine relevante Einschränkung. Alltagsaktivitäten trotz bestimmter Symptome ausführbar; MRS 2: leichte Einschränkung. Im Alltag eingeschränkt, kann sich aber selbstständig versorgen; MRS 3: mittelschwere Einschränkung: Im Alltag auf Hilfe angewiesen; Gehen ohne Hilfe möglich; MRS 4: höhergradige Einschränkung: Bei Körperpflege auf Hilfe angewiesen; Gehen ohne Hilfe möglich; MRS 5: schwere Behinderung: Ständig auf pflegerische Hilfe angewiesen, bettlägerig; inkontinent; MRS 6: Tod)

	N	Anteil in %
Asymptomatisch	29	20,6
TIA	37	26,2
Infarkt	75	53,2
Infarkt ohne Symptomatik	1	0,7
Infarkt mit transienter Symptomatik und MRS Ranking 0 bei Entlassung	13	9,2
Infarkt und MRS 1 bei Entlassung	17	12,1
Infarkt und MRS 2 bei Entlassung	25	17,7
Infarkt und MRS 3 bei Entlassung	16	11,3
Infarkt und MRS 4 bei Entlassung	3	2,1
Infarkt und MRS 5 bei Entlassung	0	0,0
Infarkt und MRS 6 bei Entlassung	0	0,0

Folgende Risikofaktoren für Atherosklerose wurden betrachtet: Diabetes Mellitus, Nikotinabusus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas und männliches Geschlecht. Diese werden in Tabelle 4 sowohl in absoluter Häufigkeit N, als auch in Prozent angegeben. Die Anzahl mehrerer verschiedener Risikofaktoren eines Patienten wird in Tabelle 5 dargestellt. Hierbei gibt die Spalte N_R die Anzahl verschiedener Risikofaktoren bei einem Patienten und die Spalte $N_{P(R)}$ die Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Anzahl N_R an Risikofaktoren an. In Tabelle 6 wird die Verteilung der Patienten in verschiedene Altersgruppen dargestellt.

Tabelle 4: Risikofaktoren Atherosklerose
 (Legende: N: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Risikofaktor)

Risikofaktor	N	Anteil in %
Diabetes Mellitus	33	26,8
Nikotinabusus	25	20,3
Hypertonie	85	69,1
Hyperlipidämie	38	30,9
Männliches Geschlecht	89	72,4
Adipositas	5	4,1

Tabelle 5: Aufteilung Anzahl an Risikofaktoren

(Legende: N_R : Anzahl Risikofaktoren R pro Patient; $N_{P(R)}$: Anzahl der Patienten mit R Risikofaktoren)

N_R	$N_{P(R)}$	Anteil $N_{P(R)}$ in %
1	24	19,5
2	44	35,8
3	32	26,0
4	9	7,3
5	5	4,1
6	1	0,8

Tabelle 6: Aufteilung Alter

(Legende: N: Anzahl der Patienten im entsprechenden Alter)

Alter (Jahre)	N	Anteil in %
< 50	1	0,7
50 – 59	20	14,2
60 – 69	40	28,4
70 – 79	57	40,4
> 80	23	16,3

Anhand der Risikofaktoren wurde untersucht, ob sich Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und a) Stenosegrad, b) Symptomatik und c) Auftreten einer Re- beziehungsweise Reststenose finden lassen. Hierfür wurden für die eben genannten Gruppen (a – c) und die Risikofaktoren Korrelationen berechnet. Die Risikofaktoren wurden hierfür anhand eines Scores gewichtet (siehe dazu 3.2). Für die einzelnen Patienten ergaben sich totale Risikoscore-Werte im Bereich von 3,16 bis 15,29.

a) Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Stenosegrad und Risikofaktoren ergab sich ein Korrelationskoeffizient r von $-0,079$ ($p = 0,174$), woraus sich schließen lässt, dass bei diesen Daten kein Zusammenhang für diese beiden Parameter zu erkennen ist.

b) Auch zwischen Symptomatik (also ob die Stenose asymptomatisch blieb, eine TIA oder einen Infarkt verursachte) und Risikofaktoren zeigte sich mit $r = -0,059$ und $p = 0,244$ kein Zusammenhang.

c) Ebenso war bei der Untersuchung der Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer Re-/Reststenose und des Risikoscores ($r = 0,071$, $p = 0,199$) kein Zusammenhang erkennbar.

4.2. Vergleich DUS mit DSA

Alle 141 in die Studie eingeschlossenen ACI-Stenosen verfügten sowohl über DUS-, also auch über DSA-Befunde.

Bei Verwendung der DSA als Goldstandard ergaben sich – dargestellt in Tabelle 7 – folgende Sensitivitäten, Spezifitäten, positiv prädiktive Werte (PPWs), negativ prädiktive Werte (NPWs) und Accuracys für die Duplexsonographie. Sie wurden jeweils für verschiedene Stenosegruppen (0 – 50 %, 50 – 69 %, 70 – 99 %, 100 %) errechnet. Eine ausführlichere Tabelle (Tabelle 20) mit 95%igen Konfidenzintervallen ist im Anhang zu finden.

Tabelle 7: Diagnostische Tests DUS im Vergleich zur DSA
(Legende: DUS: Duplexsonographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie)

Stenosebereich	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Accuracy (%)
0 - 50 %	50,0	91,6	31,3	96,0	88,7
50 - 69 %	42,9	87,9	60,0	78,4	74,5
70 - 99 %	81,4	73,2	75,0	80,0	77,3
100 %	89,5	98,4	89,5	98,4	97,2

Beim Test auf Normalverteilung ergab der Shapiro-Wilk (SW) Test einen signifikanten Wert von $p = 0,002$. Hieraus ergab sich, dass die Daten der Stenosen für die DSA-Gruppe nicht normal verteilt sind. Der eben beschriebene Test wurde auch auf die DUS-Gruppe angewandt. Die Variablen sind nach Überprüfung (SW $p < 0,001$) nicht normalverteilt.

Aufgrund der nicht normal verteilten Variablen wurde für die Korrelationsberechnung der Spearman-Korrelationskoeffizient r_s bestimmt. Dieser beträgt $r_s = 0,699$. Mit einem $p < 0,001$ ist dieser statistisch signifikant.

Die relativen Häufigkeiten der einzelnen Stenosegruppen sind in der folgenden Kreuztabelle (Tabelle 8) dargestellt:

Tabelle 8: Kreuztabelle relative Häufigkeiten DUS – DSA
 (Legende: DUS: Duplexsonographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie)

		DUS					Gesamt
		0%	1 – 49 %	50 – 69 %	70 – 99 %	100 %	
DSA	0 %						0
	1 – 49 %	1	4	2	3		10
	50 – 69 %	3	6	18	14	1	42
	70 – 99 %	1	1	10	57	1	70
	100 %				2	17	19
	Gesamt	5	11	30	76	19	141

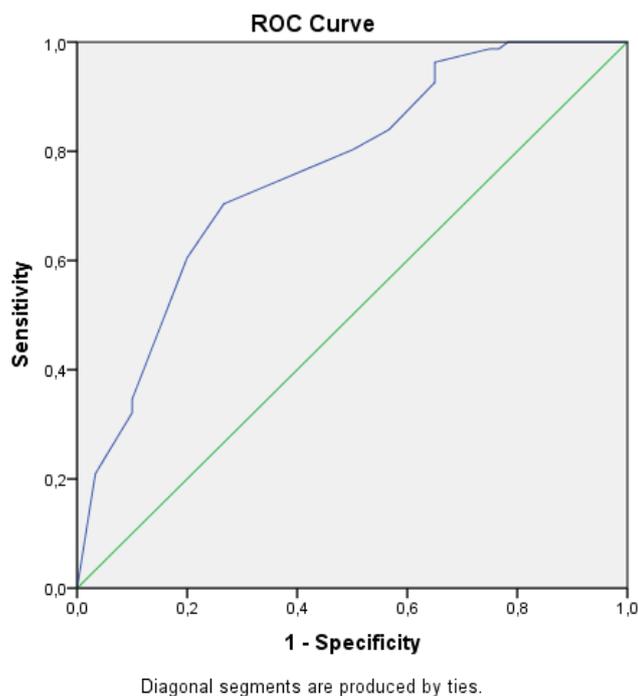
Hierbei zeigt sich, dass nur 60 % der Stenosen im Bereich von 50 – 69 % mit DUS richtig klassifiziert werden, 7 % werden über-, 33 % der Stenosen unterschätzt.

Im Bereich von hochgradigen Stenosen (70 – 99 %) werden 75 % mit DUS korrekt klassifiziert, 22 % über- und 3 % unterschätzt.

Für alle Untergruppen zusammen ergibt sich eine Gesamtgenauigkeit von 68 %.

Sensitivität und Spezifität wurden mithilfe einer ROC-Kurve veranschaulicht: Für die Fläche unter der ROC-Kurve beim Vergleich Duplex-Sonographie zu DSA ergibt sich ein Wert von 0,764 (Abbildung 4).

Abbildung 4: ROC-Kurve DUS-DSA
 (Legende: ROC: receiver operating characteristic; DUS: Duplexsonographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie)



4.3. Vergleich Kombinationsgruppe CTA-MRA mit DSA

Nur zwei der untersuchten Patienten verfügten sowohl über eine CTA als auch über eine MRA. Bei insgesamt 105 der betrachteten Karotiden wurde eine CTA, bei 38 eine MRA zur Diagnostik durchgeführt. Diese Daten werden hier als Kombinationsgruppe aus CTA- und MRA-Befunden betrachtet. Bei den zwei Patienten mit beiden Untersuchungen wurde hier die durch die CTA gemessene Stenose einbezogen.

In der folgenden Tabelle sind Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW und Accuracy der CTA/MRA-Kombinationsgruppe nach dem gleichen Muster wie in 4.2 im Vergleich zum Goldstandard DSA dargestellt:

Tabelle 9: Diagnostische Tests der CTA/MRA-Kombinationsgruppe im Vergleich zur DSA
(Legende: CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie)

Stenosebereich	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Accuracy (%)
0 – 50 %	30,0	96,9	42,9	94,8	92,2
50 – 69 %	61,9	82,8	60,5	83,7	76,6
70 – 99 %	81,4	81,7	81,4	81,7	81,6
100 %	100	98,4	90,5	100	98,6

Beim Test auf Normalverteilung ergab der SW-Test ($p < 0,001$), dass die Daten nicht normalverteilt waren. Zur Korrelationsbestimmung wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient mit $r_s = 0,799$ ($p < 0,001$) berechnet.

In Tabelle 10 sind die relativen Häufigkeiten der Stenosen in Kreuztabellen mit verschiedenen Stenosebereichen dargestellt.

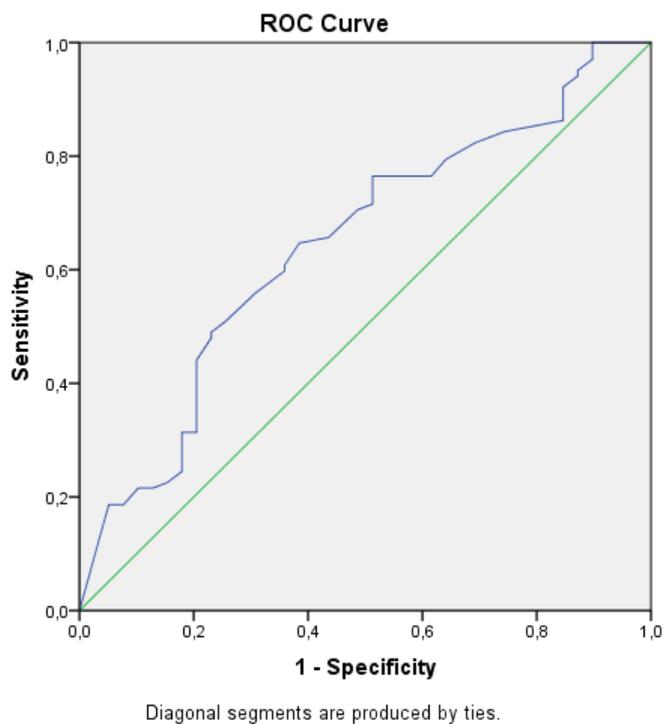
Tabelle 10: Kreuztabelle relative Häufigkeiten CTA/MRA – DSA
(Legende: CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie)

		CTA / MRA					Gesamt
		0 %	1 – 49 %	50 – 69 %	70 – 99 %	100 %	
DSA	0 %						0
	1 – 49 %		3	6	1		10
	50 – 69 %		3	26	12	1	42
	70 – 99 %		1	11	57	1	70
	100 %					19	19
	Gesamt	0	7	43	70	21	141

Für die CTA-MRA Kombinationsgruppe ergibt sich eine Gesamtgenauigkeit von 75 %. Im Bereich von mittelgradigen Stenosen (50 – 69 %) werden 61 % richtig klassifiziert, 13 % über- und 26 % unterschätzt. Bei hochgradigen Stenosen (70 – 99 %) 81 % richtig graduiert, 19 % über- und 0 % unterschätzt.

Bei der Veranschaulichung von Sensitivität und Spezifität ergab sich eine Fläche unter der ROC-Kurve von 0,646.

Abbildung 5: ROC-Kurve CTA/MRA-DSA
(Legende: ROC: receiver operating characteristic; CTA: CT-Angiographie;
MRA: MR-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie)



4.4. Vergleich von CTA mit DSA

Von 105 der betrachteten Karotiden wurde eine CTA zur Diagnostik gemacht. In diesem Kapitel werden die durch die CTA gemessenen Stenosegrade mit denen durch den Goldstandard DSA gemessenen verglichen.

In Tabelle 11 sind Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW und Accuracy in den verschiedenen Stenosegruppen aufgeführt.

Tabelle 11: Diagnostische Tests CTA im Vergleich zur DSA
(Legende: CTA: CT-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie)

Stenosebereich	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Accuracy (%)
0 – 50 %	28,6	100	100	95,1	95,2
50 – 69 %	60,6	83,3	62,5	82,2	76,2
70 – 99 %	81,6	76,8	75,5	82,7	79,0
100 %	100	97,8	88,9	100	98,1

Die Daten der durch die CTA bestimmten Stenosegrade sind nicht normalverteilt. Dies belegt der SW-Test ($p = 0,001$). Aufgrund der nicht normalverteilten Daten wurde für die Untersuchung der Korrelation der Spearman-Korrelationskoeffizient mit $r_s = 0,799$ ($p < 0,001$) bestimmt. Das lässt auf einen deutlichen Zusammenhang der beiden Untersuchungsmethoden schließen.

Die relativen Häufigkeiten der Stenoseeinschätzung durch CTA und DSA werden in der folgenden Tabelle in verschiedenen Stenosebereichen dargestellt.

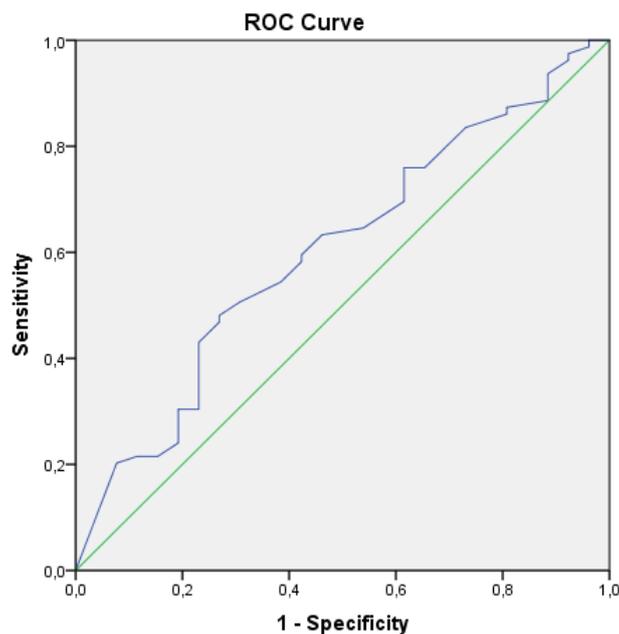
Tabelle 12: Kreuztabelle relative Häufigkeiten CTA – DSA
(Legende: CTA: CT-Angiographie, DSA: Digitale Subtraktionsangiographie)

		CTA					Gesamt
		0 %	1 – 49 %	50 – 69 %	70 – 99 %	100 %	
DSA	0 %						0
	1 – 49 %		2	4	1		7
	50 – 69 %			20	12	1	33
	70 – 99 %			8	40	1	49
	100 %					16	16
	Gesamt	0	2	32	53	18	105

Im Bereich mittelgradiger Stenosen ergibt sich eine Genauigkeit von 63 %, bei hochgradigen Stenosen von 76 %. Werden die Untergruppen zusammen betrachtet, lässt sich eine Gesamtgenauigkeit von 74 % berechnen.

Die Fläche unter der Kurve bei Veranschaulichung mithilfe der ROC-Kurve ergab für die CTA im Vergleich zur DSA einen Wert von 0,603.

Abbildung 6: ROC-Kurve CTA-DSA
(Legende: ROC: receiver operating characteristic; CTA: CT-Angiographie;
DSA: Digitale Subtraktionsangiographie)



Diagonal segments are produced by ties.

4.5. Vergleich von MRA mit DSA

Von den 141 Karotiden, die in dieser Studie untersucht wurden, wurden von 38 eine MRA zur Beurteilung der Stenose angefertigt. Diese werden hier gesondert mit der DSA verglichen.

In diesem Kapitel bleibt bei jedem Ergebnis zu bedenken, dass die MRA-Gruppe mit einer Größe von nur 38 Datensätzen deutlich kleiner ist als die vorherigen.

In Tabelle 13 sind die einzelnen diagnostischen Tests der MRA im Vergleich zur DSA aufgeführt.

Tabelle 13: Diagnostische Tests MRA im Vergleich zur DSA
(Legende: MRA: MR-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie)

Stenosebereich	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Accuracy (%)
0 – 50 %	33,3	88,6	20,0	93,9	84,2
50 – 69 %	70,0	78,6	53,8	88,0	76,3
70 – 99 %	77,3	100	100	76,2	86,8
100 %	100	100	100	100	

Der SW-Test ($p = 0,263$) zeigte an, dass die Daten der MRA-Gruppe normalverteilt sind. Deswegen wird der Korrelationskoeffizient r_p nach Pearson mit $r_p = 0,706$ ($p < 0,001$) bestimmt.

In Tabelle 14 sind die relativen Häufigkeiten der mithilfe von MRA und DSA bestimmten Stenosegrade in einer Kreuztabelle dargestellt.

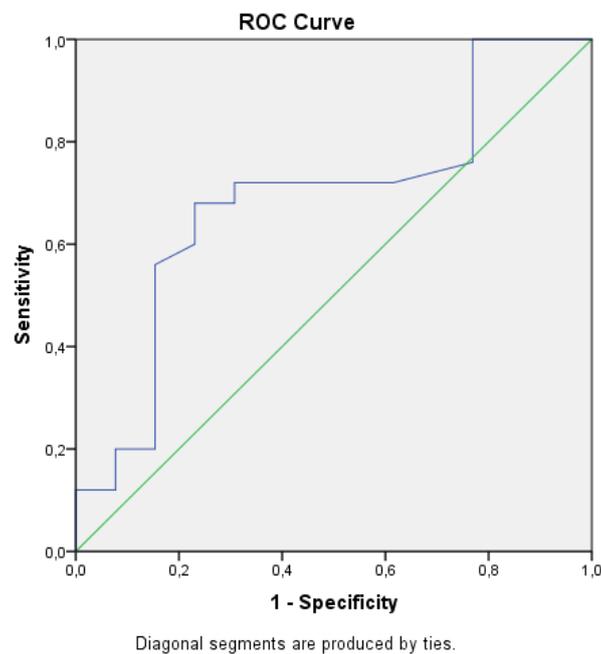
Tabelle 14: Kreuztabelle relative Häufigkeiten MRA – DSA
(Legende: MRA: MR-Angiographie, DSA: Digitale Subtraktionsangiographie)

		DSA					Gesamt
		0 %	1 – 49 %	50 – 69 %	70 – 99 %	100 %	
MRA	0 %						0
	1 – 49 %		1	2			3
	50 – 69 %		3	7			10
	70 – 99 %		1	4	17		22
	100 %					3	3
	Gesamt	0	5	13	17	3	38

Für die keine Gruppe an MRAs ergibt sich anhand der relativen Häufigkeiten eine Gesamtgenauigkeit von 73,7 %. Im Bereich mittelgradiger Stenosen werden 53,8 %, bei hochgradigen Stenosen 100 % (17 von 17 Messungen) richtig klassifiziert.

Die Fläche unter der ROC-Kurve für die Spezifität und Sensitivität der MRA versus DSA betrug 0,688 – lässt sich aber aufgrund der sehr kleinen Gruppengröße nicht aussagekräftig mit denen der anderen ROC-Kurven vergleichen.

Abbildung 7: ROC-Kurve MRA-DSA
(Legende: ROC: receiver operating characteristic; MRA: MR-Angiographie;
DSA: Digitale Subtraktionsangiographie)



4.6. Vergleich der verschiedenen Untersuchungsmethoden untereinander

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der einzelnen apparativen Untersuchungen zuerst untereinander und im Anschluss mit denen aus der aktuellen Literatur verglichen. Für die Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass die Größe der MRA-Gruppe den anderen Gruppen deutlich unterlegen war. Die Größe der Kombinationsgruppe aus CTA und MRA betrug 141 Datensätze, die der reinen CTA-Gruppe 105, die der MRA-Gruppe 38. Nur 2 Patienten hatten sowohl CT- als auch MRA nachzuweisen. Da die CTA Gruppe die Mindestanforderung von 97 Datensätzen (der Powerberechnung in 4.1 zufolge) überschreitet, können diese Ergebnisse auch gesondert betrachtet werden. Die MRA-Gruppe für sich allein kann so allerdings nicht aussagekräftig verwendet werden.

Es zeigte sich in Stenosegraden von $\geq 70\%$ die Duplexsonographie hoch sensitiv: bei 70 - 99%igen Stenosen ergaben sich Werte für Sensitivität von 81,4 % (Spezifität 73,2 %, PPW 75,0 %, NPW 80,0 %, Accuracy 77,3 %). Bei kompletten Gefäßverschlüssen (100%ige Stenose) waren die jeweiligen Werte noch einmal deutlich höher (Sensitivität 89,5 %, Spezifität 98,4 %, PPW 89,5 %, NPW 98,4 %, Accuracy 97,2 %). Diese Zahlen liegen in einem vergleichbaren Bereich mit denen aus CTA und MRA (siehe Tabelle 15 und Tabelle 16).

Im Stenosebereich von 50 - 69 % zeigten zwar Spezifität (87,9 %), NPW (78,4 %) und Accuracy (74,5 %) der DUS überzeugende Werte, Sensitivität (42,9 %) und PPW (60,0 %) allerdings weniger. In diesem Stenosebereich liegt besonders die Sensitivität der CTA/MRA-Gruppe mit 61,9 % deutlich über der der DUS-Gruppe mit 42,9 % (siehe Tabelle 17).

Tabelle 15: Vergleich der Untersuchungsmethoden im Stenosebereich 70 – 99 %
(Legende: DUS: Duplexsonographie; CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie)

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Accuracy (%)
DUS	81,4	73,2	75,0	80,0	77,3
CTA/MRA	81,4	81,7	81,4	81,7	81,6

Tabelle 16: Vergleich der Untersuchungsmethoden bei 100%igen Stenosen (Legende: DUS: Duplexsonographie; CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie)

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Accuracy (%)
DUS	89,5	98,4	89,5	98,4	97,2
CTA/MRA	100	98,4	90,5	100	98,6

Tabelle 17: Vergleich der Untersuchungsmethoden im Stenosebereich 50 – 69 % (Legende: DUS: Duplexsonographie; CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie)

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Accuracy (%)
DUS	42,9	87,9	60,0	78,4	74,5
CTA/MRA	61,9	82,8	60,5	83,7	76,6

Vergleichbare Ergebnisse lassen sich auch in den Studien von Barlind et al. aus dem Jahr 2018, Chappell et al. aus 2009 und Wardlaw et al. aus dem Jahr 2006 finden. Siehe für eine Übersicht der Vergleiche hierzu auch Tabelle 18 und Tabelle 19.

Tabelle 18: Vergleich Ergebnisse für DUS mit Daten aus der Literatur (Barlind et al. 2018; Chappell et al. 2009; Wardlaw et al. 2006) (gerundete Werte der Nachkommastellen für bessere Übersicht) (Legende: DUS: Duplexsonographie)

			Ergebnisse dieser Arbeit	Ergebnisse Barlind, 2018	Ergebnisse Chappell, 2009	Ergebnisse Wardlaw, 2006
DUS	50 – 69 %	Sensitivität (%)	43	35	34	36
		Spezifität (%)	88	89	85	91
	70 – 99 %	Sensitivität (%)	81	81	92	89
		Spezifität (%)	73	69	76	84

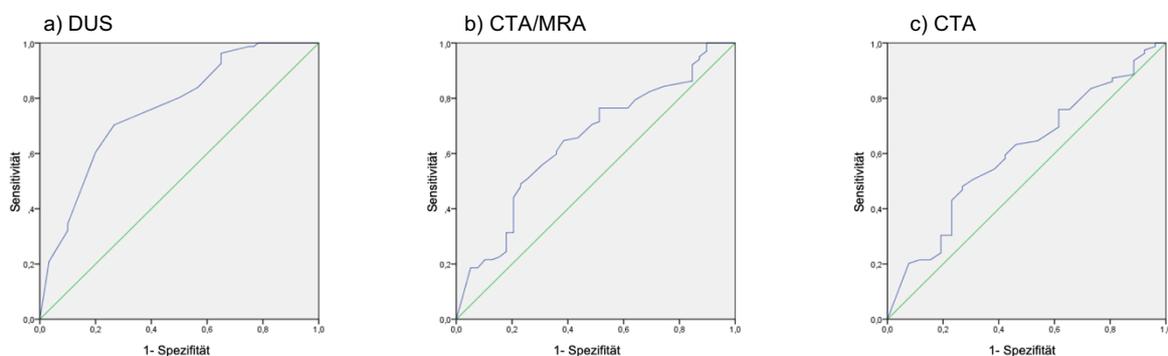
Tabelle 19: Vergleich Ergebnisse für CTA und MRA mit Daten aus der Literatur (Chappell et al. 2009; Wardlaw et al. 2006) (gerundete Werte der Nachkommastellen für bessere Übersicht) (Legende: CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie)

			Ergebnisse dieser Arbeit	Ergebnisse Chappell, 2009	Ergebnisse Wardlaw, 2006
CTA	50 – 69 %	Sensitivität (%)	61	42	67
		Spezifität (%)	83	85	79
	70 – 99 %	Sensitivität (%)	82	68	77
		Spezifität (%)	77	77	95
MRA	50 – 69 %	Sensitivität (%)	70	31	37
		Spezifität (%)	79	92	91
	70 – 99 %	Sensitivität (%)	77	76	88
		Spezifität (%)	100	86	84

Die einzeln betrachteten Korrelationskoeffizienten der jeweiligen Untersuchung im Vergleich zur DSA zeigt für alle Gruppen eine deutliche positive Korrelation. Hierbei ist zu erwähnen, dass die DUS mit $r_s = 0,699$ einen gering niedrigeren Zusammenhang aufweist als die anderen bildgebenden Verfahren (CTA/MRA $r_s = 0,799$, CTA $r_s = 0,799$, MRA $r_p = 0,706$).

Im direkten Vergleich der ROC-Kurven ergab sich für die DUS der höchste Wert für die Area Under the Curve (AUC) von 0,764, gefolgt von der Kombinationsgruppe CTA/MRA (AUC = 0,646) und der CTA (AUC = 0,603). Die ROC-Kurve der MRA wurde aufgrund der niedrigen Gruppengröße nicht betrachtet.

Abbildung 8: Vergleich ROC-Kurven für DUS, CTA/MRA und CTA (Legende: DUS: Duplexsonographie; CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie)



Im Vergleich der hochgradigen Stenosen (70 – 99 %) ergibt sich eine richtige Stenosegraduierung in 75 % bei DUS und in 81 % in der CRT/MRA Gruppe. In diesem höhergradigen Stenosebereich zeigt sich, dass tendenziell mehr Stenosen überschätzt (DUS 22 %, CTA/MRA 19 %) als unterschätzt werden (DUS 3 %, CTA/MRA 0 %). Im Bereich von 50 - 69%igen Stenosen liegt die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Klassifizierung bei 60 % für DUS und bei 61 % für CTA/MRA. Hier werden in beiden Gruppen tendenziell mehr Stenosen unterschätzt. (Siehe hierfür auch 4.2 mit Tabelle 8 und 4.3 mit Tabelle 10).

Die CTA/MRA-Gruppe ist diesen Werten nach der DUS geringfügig überlegen, wobei sich hier auch wieder zeigt, dass sich die DUS im Bereich höhergradiger Stenosen zuverlässiger zeigt als bei gering ausgeprägten Stenosen.

Auch bei Betrachtung der Interrater Reliability (IR), also der Übereinstimmung der durch verschiedene Untersucher gemessenen Ergebnisse, schneidet die DUS besonders zuverlässig ab. So ist beispielsweise die IR für die Duplexsonographie höher als für die CTA (Vergleich Cohens Kappa für DUS 0,94 und für CTA 0,78) (Matz et al. 2017).

4.7. Ergebnisse der Follow-Up-Untersuchungen

Insgesamt konnten von 79 gestenteten Karotiden die Daten für die Follow-Up-Auswertung verwendet werden. 13 der 79 betrachteten Karotiden wiesen nach Intervention eine Stenose auf. Der andere Teil (n = 66, 83,5 %) wurde im ganzen Zeitverlauf der Follow-Up Betrachtung als „regelrechter Zustand nach Stenting“ bezeichnet, was als 0%ige Stenose festgehalten wurde.

In Tabelle 24 im Anhang sind die Fälle mit Follow-Up Daten ausführlich aufgelistet.

Zum Zeitpunkt 1 (0 – 5 d nach DSA) konnten 71 Follow-Ups in die Auswertung mit einfließen. 9 dieser 71 Karotiden (12,7 %) (a - i) wiesen eine Reststenose auf. Hierbei bewegten sich die Stenosegrade zwischen 30 % und 60 %.

Zum Zeitpunkt 2 konnten 39 Follow-Ups betrachtet werden. Im zuvor definierten Einschlussbereich von 20 bis 45 Tagen nach Zeitpunkt 1 bewegten sich die verwendbaren Befunde am Ende zwischen 24 und 44 Tagen. Bei 3 Karotiden wurde eine Stenose erkannt: Reststenose j blieb mit 60 % unverändert. Für Reststenose k (vgl. Zeitpunkt 1: 55 %) wurde eine Stenose von 50 % bestimmt. Bei Stenose l (50 %) gab es keine verwertbaren Daten zu FoUp1.

Zum Zeitpunkt 3 (Einschlussbereich 180 ± 20 d nach Follow-Up 2) haben 15 Befunde den Einschlusskriterien entsprochen und konnten zur Auswertung benutzt werden. Der minimale Zeitabstand betrug 166, der maximale 196 Tage nach Follow-Up 2. Von den 15 Karotiden wurde bei vier eine Stenose diagnostiziert. Restenosen m (40 %), n (20 %) und o (70 %) sind neu aufgetreten; bei den vorherigen Follow-Ups war dort keine Stenose (0 %) in den Duplexuntersuchungen gesehen worden. Stenose p hat sich von 50 % (l) auf 75 % gesteigert.

Für Zeitpunkt 4 (180 ± 20 d nach Zeitpunkt 3) haben sich 4 verwertbare Follow-Ups gefunden. Die Untersuchungen bewegten sich im Rahmen von 172 bis 196 Tagen nach Follow-Up 3. Drei dieser vier Befunde waren mit einer 0%igen Stenose unauffällig. Restenose q hat sich von 40 % (m) auf 50 % gesteigert.

Sowohl zu Zeitpunkt 5 (Einschlussbereich 365 ± 20 d nach Zeitpunkt 4) nach 354 Tagen, als auch zu Zeitpunkt 6 (Einschlussbereich 365 ± 20 d nach Zeitpunkt 5) nach 385 Tagen, wurde jeweils ein passender Follow-Up gefunden. Beide Befunde stammten von demselben Patienten und beschrieben einen regelhaften Verlauf nach Stenting (0 %).

Eine ausführliche Ausführung der Datensätze mit Rest- oder Restenose ist in Tabelle 25 im Anhang zu finden.

In vielen Fällen haben die Untersuchungen nicht – oder nicht in dem definierten Zeitabschnitt – stattgefunden oder wurden nicht dokumentiert. In manchen Fällen sind die vorhandenen sonographischen Befunde nicht mit NASCET Kriterien dokumentiert und somit ausgeschlossen worden.

Die Berechnung der Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer Re-/Reststenose und des Scores an Risikofaktoren ($r = 0,071$, $p = 0,199$) ließ keinen Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren erkennen (vgl. 3.2 und 4.1).

5. Diskussion

Die aktuelle S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose“ aus 2020 empfiehlt bei der Beurteilung der proximalen ACI-Stenose eine primäre Diagnostik mit DUS. Bei geplanter Intervention soll der Stenosegrad mittels eines zweiten Verfahrens bestätigt werden. Ist eine Endarteriektomie als Therapieoption angezeigt, so kann als Bestätigungsuntersuchung zusätzlich zur primären DUS entweder eine CTA, MRA oder eine erneute DUS durch einen anderen Untersucher folgen. Als prätherapeutische Diagnostik vor geplanter Angiographie mit Stenting wird nach wie vor die DUS, gefolgt von CTA oder MRA empfohlen (Eckstein et al. 2020).

Für alle eben genannten Untersuchungsmethoden lassen sich im Vergleich Vor- und Nachteile aufzeigen:

So ist beispielsweise die Stenosegraduierung der Karotis mittels CT- und MR-Angiographie im Vergleich zur DUS untersucherunabhängiger. Zudem ist die Beurteilung der Stenose auch einfacher zu erlernen (Adla/Adlova 2015). In diesen beiden Schichtbildverfahren können intrakranielle Gefäßabschnitte in ihrer Gänze, in der DUS nur die extrakranielle ACI dargestellt werden (Adla/Adlova 2015).

Die CTA ist in der Situation des akuten Schlaganfalls in Kombination mit der kranialen Computertomographie (cCT) Diagnostik der ersten Wahl, da sie in Kliniken mit neurologischer Notfallversorgung jederzeit verfügbar ist und sehr schnell durchgeführt werden kann. Zwar können die Gefäße anatomisch abgebildet werden, nachteilig ist allerdings die nicht korrekte Information über Kollateralen, welche für die Therapieplanung wichtig ist (Latchaw/Albers 2017), außerdem können starke Gefäßverkalkung sowie hochkonzentriertes Kontrastmittel in den benachbarten Venen zu Messungenauigkeit führen (Adla/Adlova 2015). Die Verwendung von jodhaltigem KM stellt ein Risiko für allergische Reaktionen und mögliche Nieren- oder Schilddrüsenschädigung dar (Latchaw/Albers 2017), auch die Belastung durch Röntgenstrahlung darf nicht außer Acht gelassen werden (Adla/Adlova 2015).

Die MRA hingegen kommt sowohl ohne ionisierende Strahlung als auch ohne jodhaltiges Kontrastmittel aus. Bei der time-of-flight-MRA (TOF-MRA) kann komplett auf KM verzichtet werden, bei der contrast-enhanced-MRA (CE-MRA) wird gadoliniumhaltiges KM verwendet. Im Vergleich von CE- und TOF-MRA zeigt sich –

vor allem in höheren Stenosegraden – eine größere Sensitivität und Spezifität für die CE-MRA (Weber et al. 2015). Nebenwirkungen durch KM in der MRA treten im Vergleich zu jodhaltigem KM sehr viel seltener auf – hierbei sind dann vor allem allergische Reaktionen aufzuführen. Die Nebenwirkung der nephrogenen systemischen Fibrose ist bei schwerer Niereninsuffizienz zwar als Nebenwirkungen von gadoliniumhaltigem KM zu nennen (Krestan 2019), sie ist aber bei angemessen geringer Dosierung des KMs seit Jahren nicht mehr beobachtet worden (Schellong et al. 2017). Für den klinischen Alltag bleibt zu erwähnen, dass die Durchführung einer MRA zeitaufwändiger, teurer und bei magnetischen Implantaten, Schrittmachern und Klaustrophobie nicht oder nur schwer durchführbar ist (Adla/Adlova 2015).

Die DSA stellt zwar nach wie vor den Goldstandard zur Graduierung der Karotisstenose dar, ist aber unter den hier untersuchten diagnostischen Verfahren das invasivste. Es können Morphologie der Stenose, Kollateralen sowie Tandemstenosen und intrazerebrale Stenosen erkannt und beurteilt werden (Adla/Adlova 2015). Ebenso besteht während der DSA zeitgleich die Möglichkeit zur Intervention und damit zur Therapie der Stenose. Allerdings besteht die Gefahr einer allergischen Reaktion auf das Kontrastmittel, sowie von Gefäßverletzung und Embolisation von Thromben, Plaquebestandteilen oder Luftbläschen, welche wiederum zum Schlaganfall und Tod führen können. So finden sich etwa 0,32 % der DSAs neurologische Komplikationen (Latchaw/Albers 2017).

Die DUS für sich besticht mit Nichtinvasivität und Kostengünstigkeit, der Tatsache, dass weder Strahlung noch potenziell allergenes, nieren- oder schilddrüsensschädigendes KM verwendet werden muss und durch fehlende Kontraindikationen. Mithilfe der DUS ist es möglich, kalzifizierte von nichtkalzifizierten Plaques zu unterscheiden (Adla/Adlova 2015; Polak et al. 1998). Anatomische Besonderheiten und stark kalzifizierte Plaques können bei der DUS allerdings zu Schwierigkeiten in der Flussgeschwindigkeitsmessung und dadurch in der Stenosebestimmung führen (Adla/Adlova 2015). Auch bleibt zu erwähnen, dass hauptsächlich die extrakraniellen Karotisabschnitte beurteilt und höchstgradige Stenosen mit geringem Restfluss leicht übersehen werden können. Auch besteht das Risiko, bei kontralateralen Stenosen die Ipsilaterale zu überschätzen (Adla/Adlova 2015).

Auch in dieser Arbeit wurden die eben aufgeführten Untersuchungsmethoden gegenübergestellt. Primäres Ziel war hier der Vergleich der Stenosegraduierung proximaler ACI-Stenosen mit DUS gegenüber CTA bzw. MRA zum Goldstandard DSA und brachte folgende Erkenntnisse:

In höheren Stenosegraden ist die Duplexsonographie für die proximale ACI hoch sensitiv. Für Stenosen über 70 % sind die Sonographieergebnisse mit denen der CT- und MRA vergleichbar. Bei niedrigeren Stenosegraden (50 – 69 %) sind zwar Spezifität, NPW und Accuracy der DUS ausreichend hoch, Sensitivität und PPW allerdings niedrig.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangen andere Forschungsgruppen wie beispielsweise Barlind et al. (2018), Chappell et al. (2009) und Wardlaw et al. (2006) (siehe Tabelle 18 und Tabelle 19). In unseren Ergebnissen findet sich, verglichen mit den externen Forschungsergebnissen, eine höhere Sensitivität der mittelgradigen Stenosen (50 – 69 %) in der MRA-Gruppe – dieses Ergebnis ist aufgrund der sehr kleinen MRA-Gruppe mit Vorsicht zu betrachten. Die beiden Arbeiten von Wardlaw et al. aus dem Jahr 2006 und von Chappell et al. (2009) berechneten in der hochgradigen Stenosegruppe (70 – 99 %) sogar noch höhere Sensitivitäten und Spezifitäten für die Duplexsonographie.

Diese Erkenntnisse zusammen mit der Betrachtung der starken positiven Korrelation zwischen Stenosegraduierung durch DUS und durch DSA bei hochgradigen Stenosen (siehe 4.2 und 0), der hohen AUC der ROC-Kurve der DUS (siehe Abbildung 4 und Abbildung 8) und der Erkenntnis, dass 75 % der Stenosen im Bereich von 70 – 99 % mittels DUS korrekt klassifiziert werden (siehe Tabelle 8), begründen unseren folgenden Gedanken:

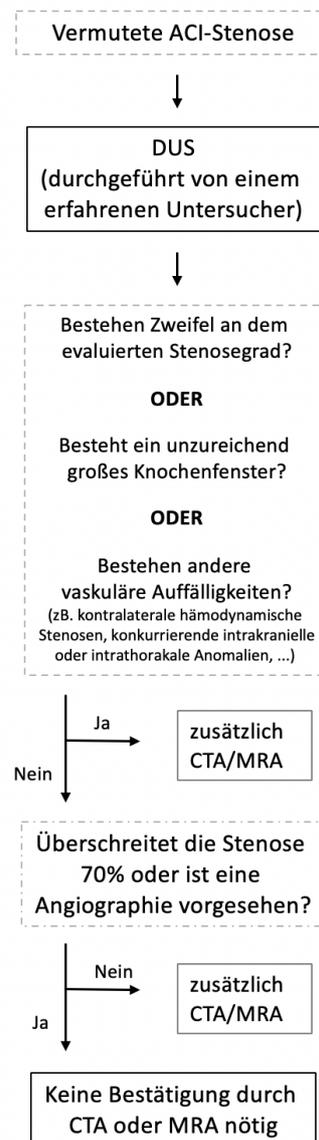
Auf eine CTA oder MRA als Bestätigungsuntersuchung könnte vor einer DSA und etwaigem Stenting, unter Beachtung folgender Einschränkungen, verzichtet werden:

- Die DUS wird von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt,
- ein ausreichend großes Knochenfenster ist vorhanden und andere vaskuläre Auffälligkeiten (wie beispielsweise kontralaterale, hämodynamische Stenosen, Tandemstenosen, konkurrierende intrakranielle oder intrathorakale Anomalien) fehlen und
- die Stenose wird primär mit 70 % oder größer eingeschätzt.

- Außerdem sollen mögliche intrakranielle Kollateralen mit DUS komplett erfasst werden.
- Und: Bei einer Katheterintervention ohne vorherige CTA/MRA muss während des Eingriffs besonders auf eventuelle Tandemstenosen im distalen Karotisabschnitt geachtet werden.

Diese Überlegung ist für eine bessere Übersicht noch einmal in folgendem Flussdiagramm dargestellt:

Abbildung 9: Flussdiagramm Diagnostik Karotisstenose
 (Legende: ACI: Arteria carotis interna; DUS: Duplexsonographie; CTA: CT-Angiographie;
 MRA: MR-Angiographie)



Bisher wurde in dieser Arbeit die Bestimmung des Stenosegrads als großes Kriterium bei der karotisbezogenen Schlaganfalldiagnostik angesprochen.

Es finden sich allerdings auch vermehrt Informationen darüber, dass – bei der Betrachtung der ACI-Stenose – nicht nur der Stenosegrad selbst für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko ausschlaggebend ist: Auch die Beschaffenheit der Plaque selbst spielt eine Rolle:

Für etwa ein Drittel aller ischämischen Schlaganfälle kann trotz intensiver Aufarbeitung keine konkrete Ursache gefunden werden – diese Schlaganfälle werden als „kryptogene Schlaganfälle“ bezeichnet (Brinjikji et al. 2016; Bulwa/Gupta 2017). Bei 37 % aller kryptogenen Schlaganfälle und sogar in 79 % der kryptogenen Schlaganfälle im vorderen Stromgebiet lässt sich eine nichtstenosierende oder eine nur mild stenosierende komplizierte Plaque der ipsilateralen, zervikalen ACI finden (Freilinger et al. 2012; Perera et al. 2016). Als komplizierte (oder auch instabile oder vulnerable) Plaques werden hierbei solche bezeichnet, die Ulzerationen, nekrotische Abschnitte, Einblutung, Entzündung oder Thrombusbildung aufweisen (Böcker et al. 2012: 404; Brinjikji et al. 2016; Freilinger et al. 2012). Laut einer Studie von Perera et al. aus dem Jahr 2016 betragen diese Stenosedurchmesser dann im Mittel nur etwa 17 %, welche allein für sich nicht hämodynamisch relevant erscheinen (Hacke 2016: 194). Es ist wahrscheinlich, dass viele dieser kryptogenen Schlaganfälle durch ein Aufreißen dieser instabilen Plaques ausgelöst werden (Freilinger et al. 2012).

Auch Brinjikji et al. beschreiben in der Veröffentlichung „Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability“ aus dem Jahr 2016, dass diese vulnerablen Plaques – ganz ohne Betrachtung des Stenosegrades – eher zu Embolien führen als stabile. Die Autoren schlussfolgern, dass ein Patient mit einer geringgradigen Stenose und einer ulzerierten Plaque mehr von einer revaskularisierenden Therapie profitieren könnte, als ein Patient mit einer stabilen Plaque und einer 70%igen Stenose (Brinjikji et al. 2016).

Für die genauere Darstellung der Karotis-Plaques gibt mehrere Möglichkeiten: die MRT, die CT, die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sowie den B-Mode- und den „contrast-enhanced“-Ultraschall (CEUS) (Brinjikji et al. 2016). Für jede dieser Untersuchungsmethoden können Vor- und Nachteile genannt werden, wobei einige den schon zuvor genannten Argumenten wie Strahlenbelastung, Nebenwirkung der

Kontrastmittelgabe, Platzangst, usw. entsprechen. Ein paar Weitere seien im folgenden Abschnitt genannt:

Die MRT ist hoch sensitiv und spezifisch für die Erkennung von Einblutungen und Ulzerationen der Plaque, nekrotischen lipidreichen Kernen, sowie Entzündungsgeschehen und Neovaskularisierung innerhalb der Plaque. Die CT hat eine hohe Genauigkeit in Hinblick auf die Detektion von Kalzifizierung und Ulzerationen der Plaque. Die PET kann die eben genannten Faktoren schwer darstellen, ist aber besonders geeignet um entzündete Bereiche zu erkennen (Brinjikji et al. 2016).

Auch der Ultraschall wird als akkurate Untersuchungsmethode für die Erkennung von großen Plaque Ulzerationen und lipidreichen nekrotischen Kernen beschrieben. Wird bei der sonographischen Darstellung der Plaque zusätzlich Ultraschallkontrastmittel verwendet, so gewinnt der CEUS gegenüber dem normalen Ultraschall an Aussagekraft. Besonders Neovaskularisierungen, welche durch Leckage und Rekrutierung von Entzündungszellen zur Brüchigkeit der Plaques führen können (Dunmore et al. 2007), lassen sich mittels CEUS besonders gut erkennen (Brinjikji et al. 2016).

Die hier kurz angeschnittenen Überlegungen zum Thema Plaque-Vulnerabilität und deren Diagnostik mittels CEUS lassen zum einen die mögliche Relevanz dieses Faktors auf das Schlaganfallrisiko und zum anderen den Vorteil aus der Kombination der normalen DUS und der zusätzlicher Gabe von Ultraschall-Kontrastmittel erahnen. Mittels CEUS können filiforme Stenosen von falsch-positiven Okklusionen sicherer unterschieden werden als mit der regulären Duplexsonographie. (Clevert et al. 2011; Rafailidis et al. 2017).

Zusätzlich dazu lassen sich in der Literaturrecherche Zahlen finden, welche CEUS auch in Hinblick auf die alleinige Stenosegraduierung als hoch zuverlässig angeben. Eine Arbeit von Ferrer et al. aus dem Jahr 2000 gibt die Sensitivität und Spezifität von CEUS in Anlehnung an den Goldstandard Karotis-Angiographie mit 100 % an (Ferrer et al. 2000). In einer anderen Quelle lässt sich die Aussage finden, dass intravenöse KM-Gabe während der sonographischen Untersuchung der Karotiden den Anteil schwer beurteilbarer Karotisstenosen von 21 % auf 6 % senkt (Sitzer et al. 1994).

Durch die Betrachtung der sonographischen Follow-Up-Untersuchungen nach Karotisstenting erwarteten wir zusätzliche Informationen über mögliche Reststenosen nach Stenting oder über Restenosierung der gestenteten Karotisabschnitte über die Zeit. Auch erhofften wir uns verwertbare Informationen durch die Betrachtung der Symptomatik der einzelnen Stenosen und der vorhandenen Risikofaktoren der Patienten.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und dem Auftreten einer Restenosierung oder einer verbleibenden Stenose nach Stenting gefunden werden (siehe 4.1 und 4.7). Auch ließ sich kein Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Risikofaktoren oder zwischen der Symptomatik der Stenose und vorhandenen Risikofaktoren finden (vgl. 4.1).

Aus den vorliegenden Daten der Verlaufsuntersuchungen ließen sich daher keine verwertbaren Schlüsse ziehen. Bei Betrachtung der Re- beziehungsweise Reststenosen liegt dies möglicherweise an den nur sehr lückenhaft vorhandenen Daten – gegebenenfalls lassen sich hier im Rahmen einer gesonderten Studie mit größeren und vollständigen Datensätzen brauchbare Informationen gewinnen.

Folgende Kritikpunkte an dieser Arbeit sind zu erwähnen:

Aufgrund des Auswahlkriteriums der erforderlichen DSA wurden Patienten mit ACI-Stenose, welche konservativ oder mittels CEA therapiert wurden, nicht betrachtet. Dies kann durch vorselektiertes Patientengut möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen der CTA (105 Datensätze) und der MRA (38 Datensätze) und des Unterschreitens der Mindeststichprobengröße für die Gruppe der MRA ist ein verlässlicher Vergleich der beiden Gruppen untereinander nicht abschließend sicher möglich.

Die vermuteten Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren für Atherosklerose, Stenosegrad, Symptomatik der Stenose und einer möglichen Restenosierung nach Stenting haben sich in dieser Arbeit nicht bestätigt. Dies kann in einer Studie mit größerer Gruppengröße erneut ausführlicher betrachtet werden.

6. Zusammenfassung

Obwohl die aktuelle Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Karotisstenose“ aus dem Jahr 2020 primär eine Duplexsonographie zur Diagnostik bei Verdacht auf eine Stenose der ACI empfiehlt, ist nach wie vor vor geplanter Katheterintervention eine Bestätigungsuntersuchung mittels CTA oder MRA notwendig (Eckstein et al. 2020).

In Hinblick auf Zeit- und Kostenaufwand, Strahlenbelastung, mögliche Kontrastmittelnebenwirkungen, Klaustrophobie und andere Kontraindikationen der CT-/MRA wurde im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht, inwiefern eine alleinige Untersuchung der Karotiden mittels Duplexsonographie diagnostisch vergleichbar gute Ergebnisse liefert, wie CT- oder MRA und ob unter bestimmten Umständen vor interventioneller Therapie auf weitere Schnittbildverfahren verzichtet werden kann.

Diese Arbeit vergleicht die Stenosegraduierung der proximalen ACI-Stenose mittels Goldstandard DSA mit den weniger invasiven diagnostischen Verfahren Duplexsonographie, CTA und MRA.

141 Karotiden von 123 Patienten konnten in die Berechnung einbezogen werden. Für die Duplexsonographie zeigte sich bei Stenosen von mindestens 70 % (70 – 99 %) eine Sensitivität von 81,4 % und eine Spezifität von 73,2 %, bei kompletten Gefäßverschlüssen (100%ige Stenose) eine Sensitivität von 89,5 % und eine Spezifität von 98,4 %. Somit sind Sensitivität und Spezifität der DSA vergleichbar zu denen der CTA und MRA bei Stenosen über 70 %. Die im Weiteren durchgeführten Korrelationsberechnungen und Analysen von ROC-Kurven ergab bei Stenosen über 70 % ebenfalls vergleichbare Ergebnisse. Im Stenosebereich unter 70 % ergab sich für die Duplexsonographie zwar eine Spezifität von 87,9 %, aber nur eine Sensitivität von 42,9 %.

Die Zusammenschau und Auswertung der zusammengetragenen Daten und die Einbettung der gewonnenen Informationen in den aktuellen Stand der Literatur zeigt, dass die Stenosegradbestimmung der proximalen Arteria carotis interna mittels Duplexsonographie verglichen mit dem Goldstandard „Digitale Subtraktionsangiographie“ vergleichbar verlässliche Werte liefert wie die mittels CT- und MR-Angiographie.

Daraus lässt sich folgende Überlegung formulieren: Wird mittels Duplexultraschall eine proximale Karotisstenose von mindestens 70 % diagnostiziert, könnte vor einer geplanten Katheterintervention unter folgenden Bedingungen auf eine Bestätigungsuntersuchung mittels CT- oder MR-Angiographie verzichtet werden:

- Ein erfahrener Untersucher führt die Duplexultraschall durch.
- Für die Sonographie ist ein ausreichend großes Knochenfenster vorhanden und andere vaskuläre Auffälligkeiten (z.B. kontralaterale, hämodynamische Stenosen, Tandemstenosen, konkurrierende intrakranielle oder intrathorakale Anomalien) können ausgeschlossen werden.
- Mögliche intrakranielle Kollateralen sind mit Duplexsonographie vor Intervention komplett zu erfassen.
- Während einer Katheterintervention ohne vorherige CT- oder MR-Angiographie muss besonders auf eventuelle Tandemstenosen im distalen Karotisabschnitt geachtet werden.

7. Anhang

7.1. Tabellen

Tabelle 20: Ausführliche Tabelle mit Konfidenzintervallen (KI) zu "Diagnostische Tests DUS im Vergleich zur DSA" (siehe auch Tabelle 7)

(Legende: DUS: Duplexsonographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie; PPW: Positiv Prädiktiver Wert; NPW: Negativ Prädiktiver Wert)

Stenosebereich	Sensitivität (%) (95 % KI)	Spezifität (%) (95 % KI)	PPW (%) (95 % KI)	NPW (%) (95 % KI)	Accuracy (%) (95 % KI)
0 - 50 %	50,0 (19 - 81)	91,6 (86,9 - 96,4)	31,3 (8,5 - 54)	96 (92,6 - 99,4)	88,7 (83,4 - 93,9)
50 - 69 %	42,9 (27,9 - 57,8)	87,9 (81,4 - 94,3)	60,0 (42,5 - 77,5)	78,4 (70,7 - 86)	74,5 (67,3 - 81,7)
70 - 99 %	81,4 (72,3 - 90,5)	73,2 (62,9 - 83,5)	75,0 (65,3 - 84,7)	80 (70,3 - 89,7)	77,3 (70,4 - 84,2)
100 %	89,5 (75,7 - 103,3)	98,4 (96,1 - 100,6)	89,5 (75,7 - 103,3)	98,4 (96,1 - 100,6)	97,2 (94,4 - 99,9)

Tabelle 21: Ausführliche Tabelle mit Konfidenzintervallen (KI) zu "Diagnostische Tests der CTA/MRA-Kombinationsgruppe im Vergleich zur DSA" (siehe auch Tabelle 9)

(Legende: CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie; PPW: Positiv Prädiktiver Wert; NPW: Negativ Prädiktiver Wert)

Stenosebereich	Sensitivität (%) (95 % KI)	Spezifität (%) (95 % KI)	PPW (%) (95 % KI)	NPW (%) (95 % KI)	Accuracy (%) (95 % KI)
< 50 %	30 (1,6 - 58,4)	96,9 (94 - 99,9)	42,9 (6,2 - 79,5)	94,8 (91 - 98,5)	92,2 (87,8 - 96,6)
50 - 69 %	61,9 (47,2 - 76,6)	82,8 (75,4 - 90,3)	60,5 (45,9 - 75,1)	83,7 (76,4 - 91)	76,6 (69,6 - 83,6)
70 - 99 %	81,4 (72,3 - 90,5)	81,7 (72,7 - 90,7)	81,4 (72,3 - 90,5)	81,7 (72,7 - 90,7)	81,6 (75,2 - 88)
100 %	100 (100 - 100)	98,4 (96,1 - 100,6)	90,5 (77,9 - 103)	100 (100 - 100)	98,6 (96,6 - 100,5)

Tabelle 22: Ausführliche Tabelle mit Konfidenzintervallen (KI) zu " Diagnostische Tests CTA im Vergleich zur DSA" (siehe auch Tabelle 11)

(Legende: CTA: CT-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie; PPW: Positiv Prädiktiver Wert; NPW: Negativ Prädiktiver Wert)

Stenosebereich	Sensitivität (%) (95 % KI)	Spezifität (%) (95 % KI)	PPW (%) (95 % KI)	NPW (%) (95 % KI)	Accuracy (%) (95 % KI)
0 - 50 %	28,6 (-4,9 - 62)	100 (100 - 100)	100 (100 - 100)	95,1 (91 - 99,3)	95,2 (91,2 - 99,3)
50 - 69 %	60,6 (43,9 - 77,3)	83,3 (74,7 - 91,9)	62,5 (45,7 - 79,3)	82,2 (73,4 - 91)	76,2 (68 - 84,3)
70 - 99 %	81,6 (70,8 - 92,5)	76,8 (65,7 - 87,8)	75,5 (63,9 - 87,1)	82,7 (72,4 - 93)	79,0 (71,3 - 86,8)
100 %	100 (100 - 100)	97,8 (94,7 - 100,8)	88,9 (74,4 - 103,4)	100 (100 - 100)	98,1 (95,5 - 100,7)

Tabelle 23: Ausführliche Tabelle mit Konfidenzintervallen (KI) zu "Diagnostische Tests MRA im Vergleich zur DSA" (siehe auch Tabelle 13)

(Legende: MRA: MR-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie; PPW: Positiv Prädiktiver Wert; NPW: Negativ Prädiktiver Wert)

Stenosebereich	Sensitivität (%) (95 % KI)	Spezifität (%) (95 % KI)	PPW (%) (95 % KI)	NPW (%) (95 % KI)	Accuracy (%) (95 % KI)
0 - 50 %	33,3 (-20 - 86,7)	88,6 (78 - 99,1)	20,0 (-15,1 - 55,1)	93,9 (85,8 - 102,1)	84,2 (72,6 - 95,8)
50 - 69 %	70,0 (41,6 - 98,4)	78,6 (63,4 - 93,8)	53,8 (26,7 - 80,9)	88,0 (75,3 - 100,7)	76,3 (62,8 - 89,8)
70 - 99 %	77,3 (59,8 - 94,8)	100 (100 - 100)	100 (100 - 100)	76,2 (58 - 94,4)	86,8 (76,1 - 97,6)
100 %	100 (100 - 100)	100 (100 - 100)	100 (100 - 100)	100 (100 - 100)	

Tabelle 24: Follow-Ups

(Legende: DSA: Digitale Subtraktionsangiographie, Nr: Nummer des Datensatzes; auf die markierten Zellen (a) - (q) wird im Fließtext in Kapitel 0 eingegangen; F1 in % (Δt in d): Stenosegrad in % zum Zeitpunkt 1 (Zeitabstand (Δt) in Tagen (d) zur vorherigen Untersuchung); F2 in % (Δt in d): Stenosegrad in % zum Zeitpunkt 2 (Zeitabstand (Δt) in Tagen (d) zur vorherigen Untersuchung); F3 in % (Δt in d): Stenosegrad in % zum Zeitpunkt 3 (Zeitabstand (Δt) in Tagen (d) zur vorherigen Untersuchung); F4 in % (Δt in d): Stenosegrad in % zum Zeitpunkt 4 (Zeitabstand (Δt) in Tagen (d) zur vorherigen Untersuchung); F5 in % (Δt in d): Stenosegrad in % zum Zeitpunkt 5 (Zeitabstand (Δt) in Tagen (d) zur vorherigen Untersuchung); F6 in % (Δt in d): Stenosegrad in % zum Zeitpunkt 6 (Zeitabstand (Δt) in Tagen (d) zur vorherigen Untersuchung); DSA %: Stenosegrad in % bei DSA vor Stenting; DSA pi %: Stenosegrad postinterventionell in % bei DSA nach Stenting))

Nr	F1 in % (Δt in d)	F2 in % (Δt in d)	F3 in % (Δt in d)	F4 in % (Δt in d)	F5 in % (Δt in d)	F6 in % (Δt in d)	DSA %	DSA pi %
1	0 (1)						70	
2	0 (0)						74	36
3	0 (0)	0 (29)	0 (194)	0 (175)			48	0
4	0 (3)						100	28
5	0 (1)	0 (40)					84	26
6	60 (1) (a)	60 (24) (j)					64	53
7	0 (1)						75	0
8	0 (1)	0 (29)					86	0
9	50 (1) (b)						54	
10	0 (3)						79	41
11	0 (2)						66	
12	0 (1)	0 (40)					46	25
13	0 (1)	0 (44)	40 (196) (m)	50 (172) (q)			51	
14	0 (1)						74	43
15	0 (1)	0 (31)					91	13
16	0 (3)	0 (26)					57	
17	40 (1) (c)						70	30
18	0 (5)	0 (34)					67	0
19	0 (1)	0 (27)	0 (179)				79	29
20	55 (0) (d)	50 (32) (k)					73	14
21	0 (1)	0 (26)					62	20
22	0 (1)	0 (31)	20 (168) (n)				66	13
23	0 (1)	0 (38)					80	21
24	0 (1)	0 (35)					50	23
25	0 (1)	0 (29)					51	5
26	40 (2) (e)						81	7

27	30 (4) (f)						87	33
28	0 (0)	0 (29)					81	6
29	0 (1)	0 (33)					56	
30	0 (1)	0 (34)					92	31
31	0 (1)						81	6
32	0 (1)	0 (35)					92	
33	0 (1)						52	11
34	0 (1)	0 (38)	0 (175)				78	4
35	0 (0)						80	6
36	0 (1)						90	0
37		0 (32)					87	0
38	0 (1)	0 (24)					48	0
39	0 (1)	0 (31)					60	0
40	0 (1)	0 (28)	0 (166)				71	20
41	0 (4)						89	0
42	30 (1) (g)						60	15
43	0 (0)						78	50
44	0 (1)						81	0
45	0 (0)						81	33
46	0 (1)		0 (194)		0 (354)	0 (385)	82	20
47	0 (0)	0 (42)	70 (162) (o)				93	10
48	0 (1)	0 (32)					82	42
49	0 (0)						67	16
50	0 (1)						59	10
51	0 (1)						63	50
52		0 (34)					62	0
53		0 (31)					40	28
54	0 (0)						65	0
55				0 (196)			75	
56		0 (32)	0 (169)	0 (189)			81	10
57	0 (0)						73	0
58			0 (184)				86	13
59		0 (34)	0 (172)				78	0
60	0 (1)						68	14
61		50 (32) (l)	75 (175) (p)				84	21
62	0 (1)	0 (33)					89	28
63	0 (1)						83	19
64	0 (1)	0 (28)	0 (179)				79	20
65	0 (1)						83	0
66	0 (1)	0 (29)					72	
67	0 (0)						59	30
68	50 (1) (h)	0 (32)	0 (168)				74	35
69	0 (1)	0 (29)					55	25
70	55 (1) (i)						74	49
71	0 (3)						77	35
72	0 (1)	0 (28)	0 (188)				65	10
73	0 (3)						58	
74	0 (1)						79	
75	0 (1)						88	0
76	0 (0)	0 (35)					84	
77	0 (1)						72	0
78	0 (0)						89	22
79	0 (1)						83	24

Tabelle 25: Ausführliche Auflistung der Rest-/Restenosen bei Follow-Ups

(Legende: DSA % ; F1(%) – F6 (%) siehe Legende von Tabelle 24; Symptomatik: Symptomatik der Stenose vor Stenting; Asy: Stenose vor Stenting blieb asymptomatisch; Inf1: Stenose vor Stenting resultierte in einem Infarkt mit transienter Symptomatik und MRS Ranking 0 bei Entlassung; Inf2: Stenose vor Stenting resultierte in einem Infarkt mit MRS Ranking 1 bei Entlassung; Inf4: Stenose vor Stenting resultierte in einem Infarkt mit MRS Ranking 3 bei Entlassung; - : keine Angaben; x: entsprechende Risikofaktoren in Epikrise vorhanden)

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Alter	77	82	77	78	59	65	70	76	78	76	57	80	77
Geschlecht	w	w	m	m	m	m	w	m	m	w	m	m	w
DSA %	64	54	51	70	73	66	81	87	60	93	84	74	74
F1 %	60 ^(a)	50 ^(b)	0	40 ^(c)	55 ^(d)	0	40 ^(e)	30 ^(f)	30 ^(g)	0	-	50 ^(h)	55 ⁽ⁱ⁾
F2 %	60 ^(j)	-	0	-	50 ^(k)	0	-	-	-	0	50 ^(l)	0	-
F3 %	-	-	40 ^(m)	-	-	20 ⁽ⁿ⁾	-	-	-	70 ^(o)	75 ^(p)	0	-
F4 %	-	-	50 ^(q)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F5 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F6 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diabetes	x	x	-	x	x	-	x	-	-	-	-	-	x
Nikotinabusus	-	-	-	-	x	-	x	x	-	-	x	-	-
Hypertonie	x	x	x	x	-	x	x	x	x	-	x	x	x
Hyperlipidämie	-	x	-	x	-	-	-	-	-	-	-	x	x
Adipositas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vorheriges Kardiovaskuläres Ereignis	x	x	-	x	-	-	-	x	-	x	x	x	x
Symptomatik	asy	Inf ⁴	Inf ²	asy	asy	Inf ²	Inf ⁴	Inf ²	asy	asy	asy	Inf ¹	Inf ¹

7.2. Votum der Ethikkommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

PD Dr. med. Philipp Hüllemann
UKSH Campus Kiel
Klinik für Neurologie
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 41
24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 500-14 191
Telefax 04 31 / 500-14 195
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum:

23. November 2017

AZ.: D 565/17 (bitte stets angeben)
Studienplan: **Vergleich unterschiedlicher non-invasiver neurovaskulärer Verfahren mit digitaler Subtraktionsangiographie**
Teil 1: retrospektive Datenauswertung
Teil 2: prospektive Datenauswertung
Anschreiben und; Projektbeschreibung v. 10.11.17; Studienprotokoll 07.11.17; studienspezifische Probandenaufklärung und Einverständniserklärung zu Teil 2, Version 1; Basisformular v. 10.11.17

Antragsteller und Studienleiter: PD Dr. Philipp Hüllemann, , Klinik für Neurologie, UKSH Campus Kiel
Antrag vom: 10. November 2017 (Eingang: 15. November 2017)

Sehr geehrter Herr Kollege Hüllemann,
wir bestätigen den Eingang des obengenannten Antrages zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein. Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:

1. **Teil 1: retrospektive Datenauswertung:** Es wird darauf hingewiesen, dass Patientendaten für die Studie nur ausgewertet dürfen, wenn eine allgemeine Einwilligungserklärung zur Forschung mit routinemäßig erhobenen Patientendaten unterschrieben wurde. Liegt keine Einwilligung vor, ist eine Auswertung der Daten nur zulässig, wenn zuvor eine Anonymisierung oder Pseudonymisierung der Daten erfolgt (SH LDSG § 11 Abs. 3 Nr. 1 und 2 i.V.m. § 22).

Teil 2: prospektive Datenauswertung: Bitte ergänzen Sie in der Einwilligungserklärung, ob anonymisiert oder pseudonymisiert wird (laut Patienteninformation wird anonymisiert).

2. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

3. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt beim Studienleiter.

4. Gemäß Deklaration von Helsinki **muss** der Ethik-Kommission nach Studienende ein Abschlussbericht vorgelegt werden, der eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie enthält.

Wir wünschen Ihnen für die Durchführung der Studie viel Erfolg.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. H.-M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

8. Literaturverzeichnis

Adla, T., Adlova, R. (2015): *Multimodality imaging of carotid stenosis*; in: International Journal of Angiology 24(03), 179–184, <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556056>

Angerstein, W., Aichinger, H. (2005): *Grundlagen der Strahlenphysik und radiologischen Technik in der Medizin*, 5. Auflage, Hoffmann, Berlin

Arning, C., Widder, B., von Reutern, G., Stiegler, H., Görtler, M. (2010): *Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna – Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade*, in: Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound 31(03), 251–257, <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245336>

Barlinn, K., Rickmann, H., Kitzler, H., Krogias, C., Strohm, H., Abramyuk, A., Barlinn, J., Siepmann, T., Rabahi, A., Graehlert, X., Schwanebeck, U., Winzer, S., Arnold, S., Moennings, P., Pallesen, L.-P., Bodechtel, U., Mudra, H., Linn, J., Reichmann, H., Alexandrov, A. V., Gahn, G., Weiss, N., Puetz, V. (2018): *Validation of Multiparametric Ultrasonography Criteria with Digital Subtraction Angiography in Carotid Artery Disease: A Prospective Multicenter Study*, in: Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound 39(05), S. 535–543, <https://doi.org/10.1055/s-0043-119355>

Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Höfler, G., Kreipe, H. H., Moch, H. (2012): *Pathologie*, 5. Auflage, Elsevier, Urban & Fischer, München

Brinjikji, W., Huston, J., Rabinstein, A. A., Kim, G.-M., Lerman, A., Lanzino, G. (2016): *Contemporary carotid imaging: From degree of stenosis to plaque vulnerability*, in: Journal of Neurosurgery 124(1), S. 27–42, <https://doi.org/10.3171/2015.1.JNS142452>

Bücheler, E., Götttsche, T. (2006): *Einführung in die Radiologie: Diagnostik und*

Interventionen; 116 Tabellen, 11. Auflage, Thieme, Stuttgart

Bulwa, Z., Gupta, A. (2017): *Embollic Stroke of Undetermined Source: The role of the nonstenotic carotid plaque*, in: *Journal of the Neurological Sciences* 382, 49–52, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.09.027>

Chappell, F. M., Wardlaw, J. M., Young, G. R., Gillard, J. H., Roditi, G. H., Yip, B., Pell, J. P., Rothwell, P. M., Brown, M. M., Gough, M., J., Randall, M. S (2009): *Carotid Artery Stenosis: Accuracy of Noninvasive Tests — Individual Patient Data Meta-Analysis*, in: *Radiology* 251(2), S. 493–502, <https://doi.org/10.1148/radiol.2512080284>

Clevert, D.A., Sommer, W.H., Zengel, P., Helck, A., Reiser, M. (2011): *Imaging of carotid arterial diseases with contrast-enhanced ultrasound (CEUS)*, in: *European Journal of Radiology* 80(1), 68–76, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.12.103>

Dunmore, B. J., McCarthy, M. J., Naylor, A. R., Brindle, N. P.J. (2007): *Carotid plaque instability and ischemic symptoms are linked to immaturity of microvessels within plaques*, in: *Journal of Vascular Surgery* 45(1), 155–159, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.08.072>

Eckstein, H.-H., Kühnl, A., Berkefeld, J., Lawall, H., Storck, M., Sander, D. (2020): *Clinical practice guideline: Diagnosis, treatment and follow-up in extracranial carotid stenosis*, in: *Deutsches Ärzteblatt Online*, <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/216801> [aufgerufen zuletzt am 26.08.2021], <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0801>

Eckstein, H.-H. (2004): *Operative Therapie extrakranieller Karotisstenosen*, in: *Der Chirurg* 75(1), 93–110, <https://doi.org/10.1007/s00104-003-0779-3>

Ferrer, J. M. E, Samsó, J. J., Serrando, J. R., Valenzuela, V. F., Montoya, S. B., Docampo, M. M. (2000): *Use of ultrasound contrast in the diagnosis of carotid artery occlusion*, in: *Journal of Vascular Surgery* 31(4), 736–741, <https://doi.org/10.1067/mva.2000.104599>

Freilinger, T. M., Schindler, A., Schmidt, C., Grimm, J., Cyran, C., Schwarz, F., Bamberg, F., Linn, J., Reiser, M., Yuan, C., Nikolaou, K., Dichgans, M., Saam, T. (2012): *Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke*, in: *JACC: Cardiovascular Imaging* 5(4), 397–405, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.01.012>

Goldstein, L. B., Bushnell, C. D., Adams, R. J., Appel, L. J., Braun, L. T., Chaturvedi, S., Creager, M., Culebras, A., Eckel, R. H., Hart, R. G., Hinchey, J. A., Howard, V. J., Jauch, E. C., Levine, S. R., Meschia, J. F., Moore, W. S., Nixon, J. V., Pearson, T. A. (2011): *Guidelines for the primary prevention of stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association*, in: *Stroke* 42(2), 517–584, <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3181fcb238>

Hacke, W. (2016): *Neurologie*, 14. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg

Inzitari, D., Eliasziw, M., Gates, P., Sharpe, B. L., Chan, R. K. T., Meldrum, H. E., Barnett, H. J. M. (2000): *The Causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis*, in: *New England Journal of Medicine* 342(23), 1693–1701, <https://doi.org/10.1056/NEJM200006083422302>

Jansen, O., Forsting, M., Sartor, K. (2008): *Neuroradiologie*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, <https://doi.org/10.1055/b-004-134415>

Kauffmann, G. W., Moser, E., Sauer, R. (2006): *Radiologie: mit 115 Tabellen ; Fragen und Antworten*, 3. Auflage, Elsevier, Urban & Fischer, München

Krestan, C. (2019): *Kontrastmittel – Handlungsempfehlungen für die Praxis*, in: *Der Radiologe* 59(5), 444–453, <https://doi.org/10.1007/s00117-019-0523-8>

Latchaw, R. E., Albers, S. L. (2017): *Imaging the cervical vasculature*, in: *Progress in Cardiovascular Diseases* 59(6), S. 555–584, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.05.007>

Ludwig, M., Rieger, J., Ruppert, V. (2010): *Gefäßmedizin in Klinik und Praxis: leitlinienorientierte Angiologie, Gefäßchirurgie und interventionelle Radiologie; 131 Tabellen*, 2. Auflage, Thieme, Stuttgart

Matz, O., Nikoubashman, O., Rajkumar, P., Keuler, A., Wiesmann, M., Schulz, J. B., Reich, A. (2017): *Grading of proximal internal carotid artery (ICA) stenosis by doppler/duplex ultrasound (DUS) and computed tomographic angiography (CTA): Correlation and interrater reliability in real-life practice*, in: *Acta Neurologica Belgica* 117(1), 183–188, <https://doi.org/10.1007/s13760-016-0676-4>

Montorsi, P., Galli, S., Ravagnani, P. M., Roffi, M. (2017): *Symptomatic carotid artery disease: Revascularization*, in: *Progress in Cardiovascular Diseases* 59(6), 601–611, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.04.002>

Muir, K. W. (2013): *Stroke*, in: *Medicine* 41(3), 169–174, <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2012.12.005>

Perera, K. S., Vanassche, T., Bosch, J., Giruparajah, M., Swaminathan, B., Mattina, K. R., Berkowitz, S., Arauz, A., O'Donnell, M. J., Ameriso, S. F., Hanke, G. J., Yoon, B.-W., Lavalley, P., Cunha, L., Shamalov, N., Brouns, R., Gagliardi, R. J., Kasner, S. E., Pieroni, A., Vermehren, P., Kitagawa, K., Wang, Y., Muir, K., Coutinho, J., Vastagh, I., Connolly, S. J., Hart, R. G (2016): *Embolic strokes of undetermined source: prevalence and patient features in the ESUS global registry*, in: *International Journal of Stroke* 11(5), 526–533. <https://doi.org/10.1177/1747493016641967>

Polak, J. F., Shemanski, L., O'Leary, D. H., Lefkowitz, D., Price, T. R., Savage, P. J., Brant, W. E., Reid, C. (1998): *Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: An independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. Cardiovascular health study*, in: *Radiology* 208(3), 649–654. <https://doi.org/10.1148/radiology.208.3.9722841>

Rafailidis, V., Chryssogonidis, I., Tegos, T., Kouskouras, K., Charitanti-Kouridou,

A. (2017): *Imaging of the ulcerated carotid atherosclerotic plaque: A review of the literature*, in: *Insights into Imaging* 8(2), 213–225. <https://doi.org/10.1007/s13244-017-0543-8>

Reiser, M., /Kuhn, F.-P., Debus, J. (2017): *Radiologie*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, <https://doi.org/10.1055/b-004-132212>

Reith, W., Roth, C. (2010): *CT-Diagnostik bei Karotisstenose*, in: *Der Radiologe* 50(7), 607–613. <https://doi.org/10.1007/s00117-009-1933-9>

Ringleb, P., Görtler, M., Nabavi, D. G., Arning, C., Sander, D., Eckstein, H.-H., Kühnl, A., Berkefeld, J., Diel, R., Dörfler, A., Kopp, I., Langhoff, R., Lawall, H., Storck, M. (2012): *S3-Leitlinie Extracranielle Carotisstenose: Kapitel 7: Symptome und Diagnostik von Carotisstenosen*, in: *Gefäßchirurgie* 17(6), 502–519, <https://doi.org/10.1007/s00772-012-1052-1>

Schäberle, W. (2016): *Ultraschall in der Gefäßdiagnostik*, Springer, Berlin, Heidelberg, <https://doi.org/10.1007/978-3-662-47432-7>

Schellong, S. M., Abolmaali, N., Voigts, B., Stelzner, C. (2017): *Bildgebende Darstellung hirnversorgender Gefäße*, in: *Der Internist* 58(8), 758–765, <https://doi.org/10.1007/s00108-017-0280-6>

Singh, R. B., Mengi, S. A., Xu, Y.-J., Arneja, A. S., Dhalla, N. S. (2002): *Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process*, in: *Experimental and Clinical Cardiology* 7(1), 40–53, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716189>

Sitzer, M., Fürst, G., Siebler, M., Steinmetz, H. (1994): *Usefulness of an intravenous contrast medium in the characterization of high-grade internal carotid stenosis with color doppler-assisted duplex imaging*, in: *Stroke* 25(2), 385–389, <https://doi.org/10.1161/01.STR.25.2.385>

Wardlaw, J. M., Chappell, F. M., Best, J. J. K., Wartolowska, K., Berry, E. (2006): *Non-Invasive Imaging Compared with Intra-Arterial Angiography in the Diagnosis of*

Symptomatic Carotid Stenosis: A Meta-Analysis, in: *The Lancet* 367, 1503-1512, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68650-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68650-9)

Weber, J., Veith, P., Jung, B., Ihorst, G., Moske-Eick, O., Meckel, S., Urbach, H., Taschner, C. A. (2015): *MR angiography at 3 tesla to assess proximal internal carotid artery stenoses: Contrast-enhanced or 3D time-of-flight MR angiography?*, in: *Clinical Neuroradiology* 25(1), 41–48, <https://doi.org/10.1007/s00062-013-0279-x>

Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marincek, B. (2014): *Wie funktioniert MRI?*, Springer, Berlin, Heidelberg, <https://doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3>

Woo, S. Y., Joh, J. H., Han, S.-A., Park, H.-C. (2017): *Prevalence and risk factors for atherosclerotic carotid stenosis and plaque: A population-based screening study*, in: *Medicine* 96(4), S. e5999, <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005999>

9. Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
CAS	Karotis-Stenting (carotid artery stenting)
cCT	Kraniale Computertomographie
CEA	Karotis-Endarteriektomie
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DSA	Digitale Subtraktions-Angiographie
DUS	Duplex-Ultraschall
HR-Impuls	Hochfrequenz-Impuls
KM	Kontrastmittel
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ROI	Region of Interest
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TR	Repetitionszeit
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

10. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis:

- Tabelle 1: Adjusted Odds Ratios für Risikofaktoren für Karotis-Plaques (Woo et al. 2017) 8**
- Tabelle 2: ACI Stenosegraduierung nach NASCET-Kriterien (Arning et al. 2010) 12**
- Tabelle 3: Aufteilung der Karotisstenosen in Asymptomatisch, TIA, Infarkt und Infarkt-Untergruppen 25**
- Tabelle 4: Risikofaktoren Atherosklerose (Legende: N: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Risikofaktor) 25**
- Tabelle 5: Aufteilung Anzahl an Risikofaktoren (Legende: N_R : Anzahl Risikofaktoren R pro Patient; $N_{P(R)}$: Anzahl der Patienten mit R Risikofaktoren) 26**
- Tabelle 6: Aufteilung Alter (Legende: N: Anzahl der Patienten im entsprechenden Alter) 26**
- Tabelle 7: Diagnostische Tests DUS im Vergleich zur DSA (Legende: DUS: Duplexsonographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie) 27**
- Tabelle 8: Kreuztabelle relative Häufigkeiten DUS – DSA (Legende: DUS: Duplexsonographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie) 28**
- Tabelle 9: Diagnostische Tests der CTA/MRA-Kombinationsgruppe im Vergleich zur DSA (Legende: CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie) 29**
- Tabelle 10: Kreuztabelle relative Häufigkeiten CTA/MRA – DSA (Legende: CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie) 29**
- Tabelle 11: Diagnostische Tests CTA im Vergleich zur DSA (Legende: CTA: CT-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie) 31**
- Tabelle 12: Kreuztabelle relative Häufigkeiten CTA – DSA (Legende: CTA: CT-Angiographie, DSA: Digitale Subtraktionsangiographie) 31**
- Tabelle 13: Diagnostische Tests MRA im Vergleich zur DSA (Legende: MRA: MR-Angiographie; Digitale Subtraktionsangiographie) 33**
- Tabelle 14: Kreuztabelle relative Häufigkeiten MRA – DSA (Legende: MRA: MR-Angiographie, DSA: Digitale Subtraktionsangiographie) 33**
- Tabelle 15: Vergleich der Untersuchungsmethoden im Stenosebereich 70 – 99 % (Legende: DUS: Duplexsonographie; CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie) 35**
- Tabelle 16: Vergleich der Untersuchungsmethoden bei 100%igen Stenosen (Legende: DUS: Duplexsonographie; CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie) 36**
- Tabelle 17: Vergleich der Untersuchungsmethoden im Stenosebereich 50 – 69 % (Legende: DUS: Duplexsonographie; CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie) 36**
- Tabelle 18: Vergleich Ergebnisse für DUS mit denen aus Veröffentlichungen von Barlinn et al. (2018), Chappell et al. (2009) und Wardlaw et al. (2006) (gerundete Werte der Nachkommastellen für bessere Übersicht) (Legende: DUS: Duplexsonographie) 36**

Tabelle 19: Vergleich Ergebnisse für CTA und MRA mit denen aus Veröffentlichungen von Chappell et al. (2009) und Wardlaw et al. (2006) (gerundete Werte der Nachkommastellen für bessere Übersicht) (Legende: CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie) 37

Tabelle 20: Ausführliche Tabelle mit Konfidenzintervallen (KI) zu "Diagnostische Tests DUS im Vergleich zur DSA" (Legende: DUS: Duplexsonographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie; PPW: Positiv Prädiktiver Wert; NPW: Negativ Prädiktiver Wert) 50

Tabelle 21: Ausführliche Tabelle mit Konfidenzintervallen (KI) zu "Diagnostische Tests der CTA/MRA-Kombinationsgruppe im Vergleich zur DSA" (Legende: CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie; PPW: Positiv Prädiktiver Wert; NPW: Negativ Prädiktiver Wert) 50

Tabelle 22: Ausführliche Tabelle mit Konfidenzintervallen (KI) zu " Diagnostische Tests CTA im Vergleich zur DSA" (Legende: CTA: CT-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie; PPW: Positiv Prädiktiver Wert; NPW: Negativ Prädiktiver Wert) 50

Tabelle 23: Ausführliche Tabelle mit Konfidenzintervallen (KI) zu "Diagnostische Tests MRA im Vergleich zur DSA" (Legende: MRA: MR-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie; PPW: Positiv Prädiktiver Wert; NPW: Negativ Prädiktiver Wert) 51

Tabelle 24: Follow-Ups 51

Tabelle 25: Ausführliche Auflistung der Rest-/Restenosen bei Follow-Ups (Legende: DSA % ; F1(5) – F6 (5) siehe Legende von Tabelle 24; Symptomatik: Symptomatik der Stenose vor Stenting; Asy: Stenose vor Stenting blieb asymptomatisch; Inf1: Stenose vor Stenting resultierte in einem Infarkt mit transienter Symptomatik und MRS Ranking 0 bei Entlassung; Inf2: Stenose vor Stenting resultierte in einem Infarkt mit MRS Ranking 1 bei Entlassung; Inf4: Stenose vor Stenting resultierte in einem Infarkt mit MRS Ranking 3 bei Entlassung; - : keine Angaben; x: Risikofaktoren in Epikrise vorhanden) 53

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Flowchart über die Methodik der Datengewinnung 7

Abbildung 2: Bestimmung der ACI-Stenose mittels NASCET Kriterien (Eckstein 2004) (Legende: ACI: Arteria carotis interna; ACE: Arteria carotis externa; ACC: Arteria carotis communis; A: Durchmesser ACI distal der Stenose, wenn die Gefäßwände wieder parallel verlaufen; B: geringster Durchmesser im Bereich der Stenose; NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) 15

Abbildung 3: Intensitätsminderung der Röntgenstrahlung (Angerstein/Aichinger 2005: 263) 16

Abbildung 4: ROC-Kurve DUS-DSA (Legende: ROC: receiver operating characteristic; DUS: Duplexsonographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie) 28

Abbildung 5: ROC-Kurve CTA/MRA-DSA (Legende: ROC: receiver operating characteristic; CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie) 30

Abbildung 6: ROC-Kurve CTA-DSA (Legende: ROC: receiver operating characteristic; CTA: CT-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie) 32

Abbildung 7: ROC-Kurve MRA-DSA (Legende: ROC: receiver operating characteristic; MRA: MR-Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie) 34

Abbildung 8: Vergleich ROC-Kurven für DUS, CTA/MRA und CTA (Legende: DUS: Duplexsonographie; CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie) 37

Abbildung 9: Flussdiagramm Diagnostik Karotisstenose (Legende: ACI: Arteria carotis interna; DUS: Duplexsonographie; CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie) 44

11. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. Philipp Hüllemann, unter dessen Anleitung diese Arbeit entstanden ist. Ich danke ihm für das Anvertrauen dieses Dissertationsthemas, für die besondere Betreuung, den konstruktiven Austausch und für die Beantwortung meiner vielen Fragen.

Frau Prof. Dr. Berg aus der Klinik für Neurologie und Herrn Prof. Dr. Jansen aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie am UKSH Campus Kiel danke ich für die Möglichkeit, meine Daten an Ihren Kliniken zu erheben.

Vielen Dank auch an Herrn Dr. Wodarg, der mir den Umgang mit der radiologischen Diagnostiksoftware IMPAX erklärt, mich in die Technik der Stenosegradbestimmung der DSAs, CTAs und MRAs eingewiesen hat und für Rückfragen bei komplexeren Bildern zur Verfügung stand.

Vielen Dank auch an Frau Dr. Naomi Larsen für ihre schnelle, hilfsbereite Auskunft über die verwendeten CT- und MRT-Geräte und fürs häufige, freundliche Türöffnen.

Besonderer Dank gilt Dilara Kersebaum für Ihre rasche Hilfe bei allen meiner Fragen und für ihren liebevollen Zuspruch, sowie Julia Forstenpointner für Ihre kompetente Unterstützung bei statistischen Rechnungen.

Ebenso bedanke ich mich bei Herr Dipl. Psych. Dr. Borzikowsky vom Institut für Medizinische Informatik und Statistik am UKSH Kiel für freundliche Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Auch Dr. Hans Grebmeier und Caroline Weiler will ich für das professionelle und aufmerksame Korrekturlesen und ihre Tipps und Vorschläge meinen Dank ausdrücken.

Besonders Fabian Sievert danke ich von Herzen für seine Hilfe bei Formatierungsfragen, fürs kritische Korrekturlesen und vor allem für seinen Zuspruch und seine beständige Unterstützung.

Der meiste Dank gilt meinen Eltern, Susanne Prinz-Fuest und Lorenz Fuest für die Chance meinen Traum zu verwirklichen, für ihre allgegenwärtige Unterstützung, ihr stets offenes Ohr und für das Korrekturlesen dieser Arbeit.