



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**VERGLEICH ZWEIER ULTRASCHALLGERÄTE ZUR MESSUNG DER
INTIMA-MEDIA-DICKE**

Simone Anna Christina Schneider

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Renate M. Oberhoffer-Fritz
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 17.05.2023 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.08.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Atherosklerose	6
1.1.1 Aufbau der Arterienwand	6
1.1.2 Pathogenese der Atherosklerose	7
1.1.3 Arteria carotis communis: Symptome und Folgen der Atherosklerose.....	9
1.1.4 Arteria carotis communis: Risikofaktoren und Prävention der Atherosklerose	10
1.1.5 Arteria carotis communis: Epidemiologie und Screeningmethoden der Atherosklerose	11
1.1.6 Sonographische Messung der IMT und deren physikalische Voraussetzungen.....	13
1.1.7 Geeignete Arterien zur Messung der IMT	15
1.1.8 Messprotokolle zur Messung der cIMT	16
1.1.9 Sonographische Techniken zur Messung der cIMT	20
1.1.10 Gegenwärtiger Stellenwert der cIMT-Messung.....	21
1.2 Fragestellungen dieser Studie	21
1.2.1 Hauptfragestellung.....	22
1.2.2 Nebenfragestellung.....	22
2 Probanden, Material und Methoden	23
2.1 Probanden	23
2.2 Anthropometrie	23
2.3 Blutdruck und Herzfrequenz	24
2.4 Randomisierung der Gerätereihenfolge	24
2.5 Ultraschallgeräte zur Untersuchung der Arteria carotis communis	24
2.5.1 Aloka ProSound alpha 7	24
2.5.2 Panasonic Diagnostic Ultrasound System GM-72P00A – CardioHealth Station.....	26
2.6 Ultraschalluntersuchung der Arteria Carotis Communis	27
2.6.1 Ablauf einer Ultraschalluntersuchung im Überblick.....	27
2.6.2 Probandenpositionierung und Vorbereitung	28
2.6.3 Plaquescreening	30
2.6.4 cIMT-Messung mit Aloka ProSound alpha 7	30
2.6.5 cIMT-Messung mit Panasonic Diagnostic Ultrasound System	31
2.6.6 Zeitmessung	32
2.6.7 Untersucher.....	32

2.7	Statistische Auswertung der Daten	32
2.7.1	Übersicht der Studienpopulation.....	33
2.7.2	cIMT-Werte.....	34
2.7.3	Normalverteilungsprüfung.....	35
2.7.4	Bland-Altman-Methode zur Bestimmung der Geräteübereinstimmung hinsichtlich der Messwerte.....	35
2.7.5	Konkordanz-Korrelation nach Lin zur Bestimmung der Geräteübereinstimmung hinsichtlich der Messwerte	37
2.7.6	Bland-Altman-Methode zur Bestimmung der Wiederholbarkeit der Messwerte eines Gerätes.....	37
2.7.7	Intraklassen-Korrelation zur Bestimmung der Wiederholbarkeit der Messwerte eines Gerätes.....	38
2.7.8	Bland-Altman-Methode zur Bestimmung der Interobservervariabilität	38
2.7.9	Konkordanz-Korrelation nach Lin zur Bestimmung der Interobservervariabilität.	38
2.7.10	Zeitmessung	39
2.7.11	Korrekturen bei Aloka ProSound alpha 7	39
2.7.12	Angabe der „Standardabweichungen“ bei Aloka ProSound alpha 7.....	39
3	Ergebnisse	40
3.1	Übersicht der Studienpopulation	40
3.2	Geschlechtsspezifische cIMT-Werte	41
3.3	Normalverteilungsprüfung	42
3.4	Bland-Altman-Methode zur Bestimmung der Geräteübereinstimmung hinsichtlich der Messwerte	44
3.5	Konkordanz-Korrelation nach Lin zur Bestimmung der Geräteübereinstimmung	54
3.6	Bland-Altman-Methode zur Bestimmung der Wiederholbarkeit der Messwerte der einzelnen Geräte	58
3.7	Intraklassen-Korrelation zur Bestimmung der Wiederholbarkeit der Messwerte der einzelnen Geräte	67
3.8	Bland-Altman-Methode zur Bestimmung der Interobservervariabilität der Messwerte	71
3.9	Konkordanz-Korrelation nach Lin zur Bestimmung der Interobservervariabilität der Messwerte	78
3.10	Zeitmessung	82
3.11	Korrekturen bei Aloka ProSound alpha 7	82
3.12	Standardabweichungen bei Aloka ProSound alpha 7	82

4	Diskussion	83
4.1	Beurteilung der Population	83
4.2	Geschlechtsspezifische Normwerte der cIMT junger Erwachsener.....	83
4.3	Beurteilung der Geräteübereinstimmung hinsichtlich der Messwerte.....	84
4.4	Beurteilung der Wiederholbarkeit der Messwerte der einzelnen Geräte.....	86
4.5	Beurteilung der Interobservervariabilität der Messwerte.....	88
4.6	Einflussfaktoren auf die Wiederholbarkeit von cIMT-Messungen.....	89
4.7	Qualität der Messungen und Notwendigkeit einer Wiederholung.....	91
4.8	Praktischer Gebrauch beider Geräte im Vergleich.....	92
4.9	Handlungsempfehlungen für cIMT-Messungen mit dem halbautomatisch messenden Gerät Aloka ProSound alpha 7.....	94
4.10	Handlungsempfehlungen für cIMT-Messungen mit dem vollautomatisch messenden Gerät Panasonic Ultrasound System/CardioHealth Station.....	95
4.11	Einschränkungen der Studie	96
4.12	Der zukünftige Stellenwert der cIMT-Wert-Bestimmung	97
	Zusammenfassung	99
	Abbildungsverzeichnis	101
	Tabellenverzeichnis	104
	Literaturverzeichnis	105
	Danksagung	116

Abkürzungsverzeichnis

ACC/CCA	Arteria carotis communis / Common carotid artery
aIMT	aortic Intima-Media-Thickness
BD	Blutdruck
BMI	Body Mass Index
CCC	Concordance correlation coefficient
cIMT	carotid Intima-Media-Thickness
CRP	C-reaktives Protein
EKG	Elektrokardiogramm
HDL	high density lipoprotein
ICC	Intraclass correlation coefficient
IMT	Intima-Media-Thickness
IFN	Interferon
LDL	Low density lipoprotein
NO	Stickstoffmonoxid
ROI	Region of interest
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TN(F)	Tumor-Nekrose(-Faktor)
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Atherosklerose

Die Folgen von Arteriosklerose sind die häufigsten Todesursachen in den Industrieländern. Daher stellt Arteriosklerose eine wichtige Thematik in der medizinischen Forschung dar. (Baber, Mehran et al. 2015)

Die Atherosklerose ist die am meisten vorkommende Form der Arteriosklerose, die die Sklerosierung, also die Versteifung des gesamten arteriellen Gefäßes, durch Ablagerung von Fetten, Bindegewebe und Kalk darstellt. Die Atherosklerose hingegen beschreibt hauptsächlich Veränderungen der Intima, die die innerste Schicht der Gefäßwand darstellt. (Baenkler, Keikavus et al. 2012)

1.1.1 Aufbau der Arterienwand

Die arteriellen Gefäße, bestehend aus Arterien und Arteriolen, gehören zusammen mit dem linken Ventrikel des Herzens dem Hochdrucksystem des Herz-Kreislauf-Systems an.

Arterien lassen sich in zwei Typen einteilen, den elastischen und den muskulären Typ. Die herznahen Arterien gehören zum elastischen Typ und üben hier die sogenannte Windkesselfunktion aus. Durch ihre Elastizität verwandeln die Arterien vom elastischen Typ den pulsatilem Blutstrom aus dem Herzen in einen kontinuierlichen Blutstrom, indem sie sich bei Druckspitzen ausdehnen. Beispiele für Arterien vom elastischen Typ sind die Aorta, die Arteria subclavia und die Arteria carotis communis.

Die Wand der Arterien ist aus drei Schichten aufgebaut. Die innerste Schicht, die Intima, besteht aus einer Endothelschicht, einer Bindegewebsschicht und der *Elastica interna*. Die Endothelzellen teilen sich sehr langsam und können daher recht alt werden. Dennoch haben sie die Fähigkeit Defekte sehr schnell zu schließen. Die Dicke der Bindegewebsschicht nimmt mit dem Alter zu und glatte Muskelzellen wandern aus der mittleren Wandschicht, der *Media*, ein. Bei Arterien vom elastischen Typ weist die Intima eine höhere Dicke auf als bei vergleichbar großen Arterien vom muskulären Typ. Die Intima-Schicht spielt die Hauptrolle in der Pathogenese der Atherosklerose, da diese Schicht sich durch Ablagerungen verdickt.

Die Media, die mittlere Gefäßwandschicht, ist die dickste Schicht der Arterienwand und besteht aus glatten Muskelzellen und Bindegewebe. Nach außen wird die Media von der Elastica externa begrenzt. Bei Arterien vom elastischen Typ finden sich vermehrt elastische Lamellen in der Media, bei Arterien vom muskulösen Typ vorwiegend glatte Muskelzellen.

Die äußere Schicht, die Adventitia, besteht hauptsächlich aus Bindegewebe mit vegetativen Nerven und kleinen Blutgefäßen, die die Gefäßwand mit Sauerstoff versorgen. (Welsch and Deller 2010)

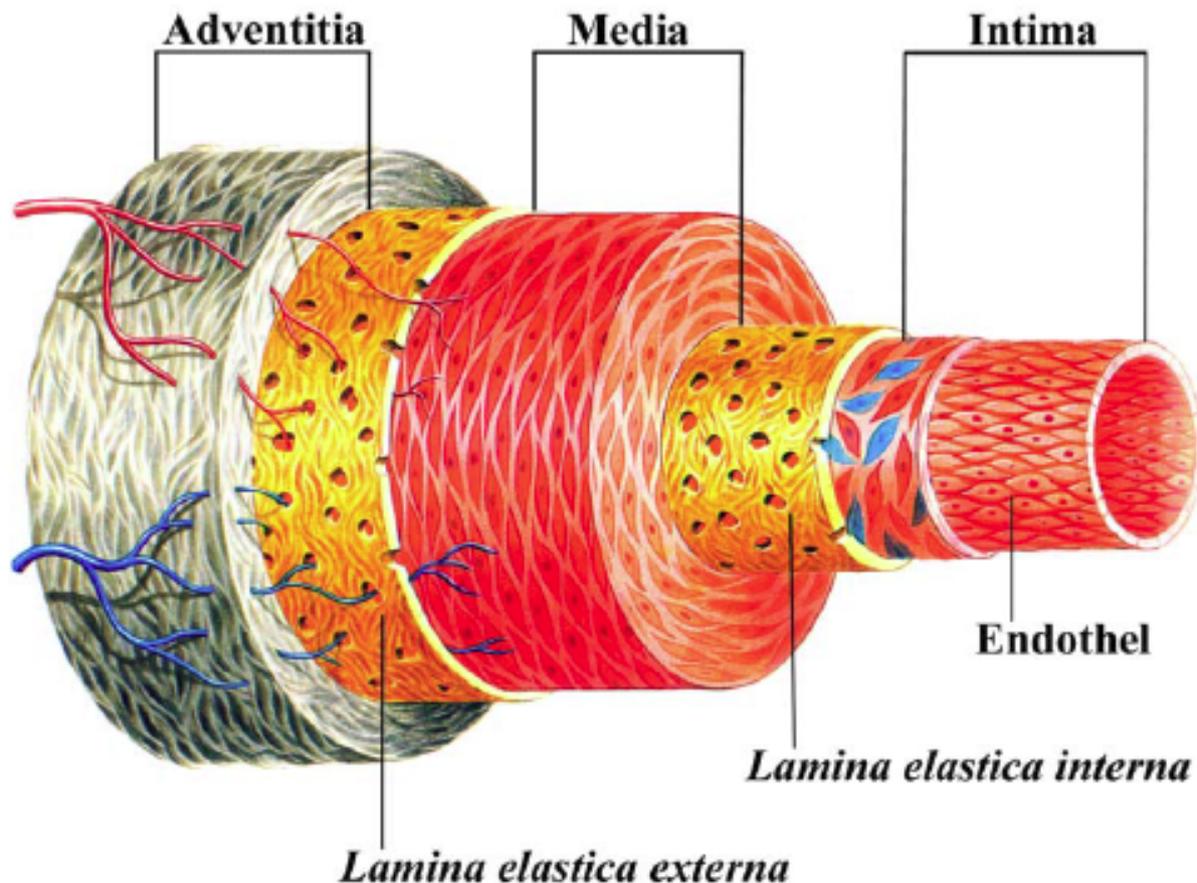


Abbildung 1: Aufbau der Gefäßwand

Quelle: http://vignette1.wikia.nocookie.net/vroniplag/images/3/35/Pew_02_diss.png/revision/latest?cb=20140529213818&path-prefix=de

1.1.2 Pathogenese der Atherosklerose

Die World Health Organization (WHO) beschreibt die Atherosklerose als „eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“.

Es entstanden in den letzten Jahrhunderten viele verschiedene Theorien zur Pathogenese der Atherosklerose. Nach heutigem Kenntnisstand dominiert die Auffassung, die Atherosklerose werde von Entzündungsprozessen ausgelöst und vorangetrieben. (Rocha and Libby 2009, Tabas, Garcia-Cardena et al. 2015)

Zu den ersten krankhaften Veränderungen im Endothel gehört ein Verlust der Fähigkeit zur Bildung von Stickstoffmonoxid (NO), der zur sogenannten endothelialen Dysfunktion führt. (Jongstra-Bilen, Haidari et al. 2006, Vanhoutte 2009, Chiu and Chien 2011, Kozlov, Soldatov et al. 2015) Hierdurch wird ein Einstrom von Lipoproteinen in die Intima ermöglicht. Die Oxidation dieser Lipoproteine führt wiederum zu entzündlichen Prozessen und zur Einwanderung von Immunzellen, hauptsächlich Monozyten, angeregt durch Chemokine. Die Monozyten wandeln sich zu Makrophagen um, die durch die Aufnahme von oxidierten Lipoproteinen zu sogenannten Schaumzellen werden. Ebenfalls angeregt durch Chemokine wandern auch Lymphozyten in die Intima ein und stimulieren die Produktion von Interferon Gamma (IFN- γ). Dies wiederum steigert die entzündliche Reaktion und die Permeabilität des Endothels und führt zu weiterem Einstrom von Lipoproteinen. (Packard and Libby 2008, Zerneck, Shagdarsuren et al. 2008) Durch die Dickenzunahme der Intima kommt es zu lokaler Hypoxie, die wiederum zu einem Neovaskularisationsprozess führt. (Granada and Feinstein 2008, Marsch, Sluimer et al. 2013, Springall, Amezcua-Guerra et al. 2013, Willems, Vink et al. 2013)

Die Entzündungsreaktion in der Intima regt zusätzlich die Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Media an. Das IFN- γ hemmt die Produktion von extrazellulärer Matrix dieser Muskelzellen und ruft Instabilität und die Gefahr der Ulzeration hervor. (Raines and Ferri 2005, Boecker and Denk 2012)

Makroskopisch beginnt die Atherosklerose mit sogenannten fatty streaks. Diese vergrößern sich immer mehr, wodurch die Intima-Dicke zunimmt. Letztlich bilden sich fibrinöse Plaques. (Stein, Korcarz et al. 2008)

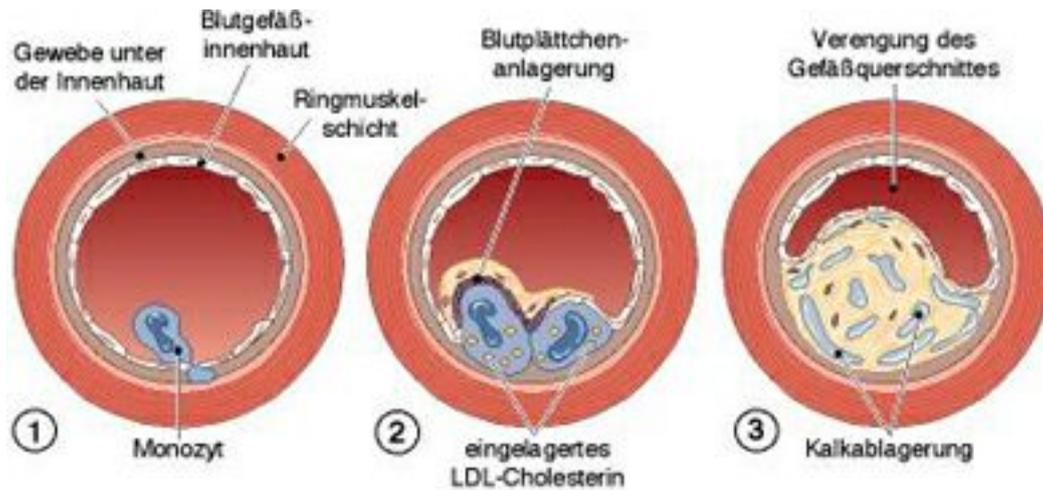


Abbildung 2: Phasen der Atherosklerose

Abkürzungen: LDL: Low density lipoprotein

Quelle: http://www.pflegeportal.ch/pflegeportal/pub/entwicklung_arteriosklerose_1989_0.jpg

1.1.3 Arteria carotis communis: Symptome und Folgen der Atherosklerose

Die Atherosklerose kann, abhängig von der Lokalisation im Körper, zu sehr unterschiedlichen Symptomen und Folgeerkrankungen führen.

Atherosklerose der Arteria carotis communis (ACC), also der Halsschlagader, kann über viele Jahre hinweg ohne klinische Symptome voranschreiten und doch liegt das Risiko der asymptomatischen Patienten bei bis zu 3,3 % jährlich einen ischämischen Insult zu erleiden. (Hirsch, Haskal et al. 2006) Oft kommt es erst bei einer Gefäßeinengung von 70 % zu Durchblutungsstörungen des Gehirns, die sich in Form einer TIA, einer transitorisch ischämischen Attacke, äußern können. Die Symptome einer TIA bilden sich per definitionem innerhalb von 24 Stunden zurück.

Die schlimmste Folge einer Atherosklerose der Halsarterien ist ein ischämischer Insult des Gehirns. 25 % der schweren Insulte, die zu nachfolgenden Behinderungen führen, werden ausgelöst durch arterioarterielle Embolien aus dem Carotisstromgebiet. (Gallino, Aboyans et al. 2014) Die Atherosklerose der Carotiden ist aufgrund der Morphologie ihrer Plaques anfällig für embolische Ablösungen, da die Plaques einen Kern aus Lipiden haben und eine besonders instabile Fibrin-Kappe. Patienten, die bereits einen Schlaganfall hatten, haben ein Risiko zwischen 10 % und 43 %, ein erneutes Ereignis zu erleiden. (Virmani, Ladich et al. 2006, Dean and Shuaib 2007)

Atherosklerose ist keine lokal auftretende Erscheinung. Patienten mit einer symptomatischen Atherosklerose der Carotiden haben ein Risiko von 20 % bis 30 %, auch an einer koronaren Herzkrankheit zu leiden. Es ist sogar wahrscheinlicher, dass diese Patienten an einem akuten

Koronarsyndrom sterben als an einem Schlaganfall. (Aboyans, Criqui et al. 2006, van der Worp and van Gijn 2007)

1.1.4 Arteria carotis communis: Risikofaktoren und Prävention der Atherosklerose

Atherosklerose entsteht nicht aufgrund eines Risikofaktors. Es ist vielmehr das Resultat einer Kombination vieler verschiedener Risikofaktoren.

In epidemiologischen Studien konnte sehr deutlich gezeigt werden, dass das Alter ebenso wie das männliche Geschlecht einen wesentlichen Risikofaktor darstellt. Demgegenüber haben besonders prämenopausale Frauen ein reduziertes Risiko.

Schon sehr früh wurde auch das Rauchen als Risikofaktor für Atherosklerose identifiziert. Die Diagnose einer arteriellen Erkrankung wird bei Rauchern etwa 10 Jahre früher gestellt im Vergleich zu Nicht-Rauchern.

Auch der Blutdruck spielt eine Rolle im Fortschreiten der Atherosklerose. Bluthochdruck ist signifikant assoziiert mit dem Grad der Atherosklerose und stellt den wichtigsten Risikofaktor in der Entstehung von cerebrovaskulären Erkrankungen dar. Besonders relevant ist in diesem Fall der diastolische Blutdruck-Wert. Denn durch permanent hohe Drücke wird das Endothel der Gefäßwand langfristig geschädigt. (Asgary, Sahebkar et al. 2014)

Diabetes, Dyslipidämie und Erhöhung des Lipoproteins(a) gehen ebenso mit einem erhöhten Atherosklerose-Risiko einher. Diabetiker haben eine deutlich höhere Prävalenz mehrere Risikofaktoren wie Hypertonie, Übergewicht und Dyslipidämie in sich zu vereinen als Nicht-Diabetiker. Neuere Studien legen nahe, Patienten mit metabolischem Syndrom immer als Hochrisikopatienten einzustufen und entsprechende Prävention zu betreiben. Dass diese Maßnahme sinnvoll ist, zeigt die Tatsache, dass in den USA durch Minimierung aller Risikofaktoren bei Diabetes-Patienten das Schlaganfallrisiko um 53 % gesenkt werden konnte. (Gregg, Li et al. 2014, Leberherz and Lehrke 2015)

Chronisch entzündliche Erkrankungen und die damit einhergehende Erhöhung der Plasmakonzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP) und des Fibrinogens stellen ebenso Risikofaktoren dar und zeichnen sich als Prädiktoren für eine schlechte Prognose der Atherosklerose ab. CRP selbst facht die Entzündungsreaktion weiter an und wirkt prothrombotisch. Beides lässt wiederum die Atherosklerose voranschreiten.

Die Stoffwechselstörung Hyperhomocysteinämie ist bei etwa 30 % der Patienten mit frühzeitiger Entwicklung einer Atherosklerose der Hauptrisikofaktor. Die Ansammlung von Homocystein im Körper verursacht oxidativen Stress für die Zellen, der zudem durch die Expression des Tumornekrosefaktors (TNF) erhöht wird.

Schließlich ist die Niereninsuffizienz als Risikofaktor für die Entstehung beziehungsweise Verschlimmerung der Atherosklerose zu nennen. (Bots, Breslau et al. 1992, Mathiesen, Joakimsen et al. 2001, Ridker, Stampfer et al. 2001, Norgren, Hiatt et al. 2007, European Stroke, Tendera et al. 2011, Rafieian-Kopaei, Setorki et al. 2014)

Aboyans et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass diese genannten Risikofaktoren nicht im gleichen Maße auf kleine und große Gefäße Einfluss haben. Es stellte sich heraus, dass Nikotinkonsum, hohe Blutfettwerte und Entzündungen vor allem in großen Gefäßen wie der Arteria carotis communis zur Verschlimmerung der Atherosklerose führen, wohingegen Diabetes besonders in kleineren Gefäßen zum Fortschreiten der Atherosklerose beiträgt. (Aboyans, Criqui et al. 2006)

Es ist oberstes Ziel der Prävention der Atherosklerose, die beeinflussbaren Risikofaktoren auszuschalten oder zumindest zu minimieren.

Die primäre Prävention der Atherosklerose besteht daher darin, einen gesunden Lebensstil zu führen. Dieser beinhaltet fettarme Kost, regelmäßige sportliche Betätigung, ausreichenden Schlaf, Verzicht auf Nikotin und die Vermeidung von Distress. (Nahrendorf and Swirski 2015)

Die Sekundär-Prävention bildet die Früherkennung von Patienten mit erhöhtem Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Die Screeningmethoden hierfür werden in Kapitel 1.1.5 behandelt.

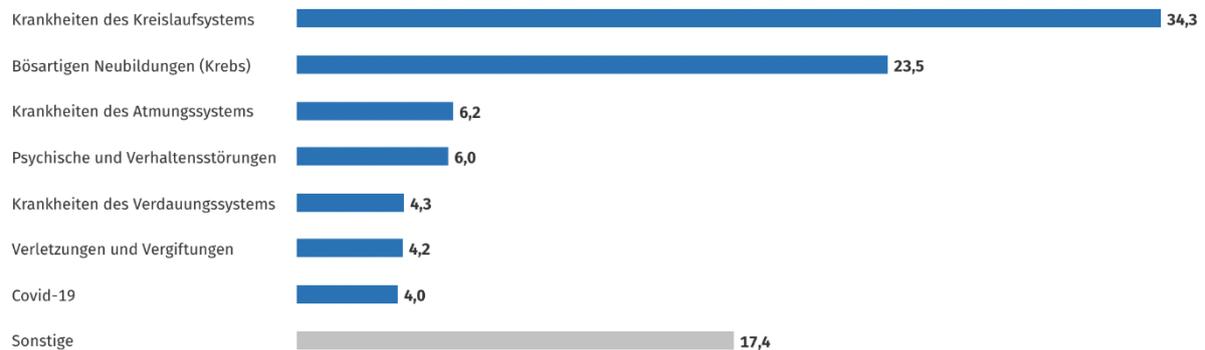
Die Tertiär-Prävention besteht darüber hinaus meist aus medikamentöser Therapie und manchmal auch aus invasiven Eingriffen.

1.1.5 Arteria carotis communis: Epidemiologie und Screeningmethoden der Atherosklerose

Atherosklerose und deren Folgeerkrankungen sind die Todesursache Nummer eins beider Geschlechter in Deutschland und allen anderen Industrieländern. Trotz der sehr hohen Prävalenz dieser Erkrankung wird sie noch immer meist zu spät diagnostiziert. (Sanz and Fayad 2008)

Todesursachen nach Krankheitsarten 2020

in %



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2022

Abbildung 3: Todesursachen nach Krankheitsarten 2020

Quelle: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html

Viele Studien beschäftigen sich aktuell damit, aussagekräftige Screeningprogramme für asymptomatische Patienten zu entwickeln und auch das Risiko bereits diagnostizierter Patienten zu quantifizieren.

Eine essenzielle Frage dabei ist, im welchem Alter gesunde Personen gescreent werden sollen. Der SHAPE Task Force Report empfiehlt nicht-invasive Untersuchungen für Männer ab 45 Jahren und für Frauen ab 55 Jahren. (Naghavi, Falk et al. 2006)

Grundstock jeder Risikobewertung ist die Anamnese, die Geschlecht, Alter, Blutdruckwerte, Raucherstatus, Familienanamnese und die Berechnung des BMI enthalten sollte. Zusätzlich werden Risikoscores, wie Pooled Cohort Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD), der Framingham Risk Score (FRS) und Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) empfohlen. Jedem Test liegen die Daten unterschiedlicher Populationen zu Grunde. Man sollte also bei der Auswahl des geeigneten Tests auf Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft achten.

Die Blutfettwerte spielen eine zentrale Rolle in der Einschätzung des individuellen Risikoprofils. Es herrscht jedoch Uneinigkeit, welche Population von dieser Screeningmethode profitiert. Die Bestimmung des LDL-Werts gilt momentan als wertvoll für ältere Patienten, nicht jedoch für jüngere Patienten ohne erhebliche Risikofaktoren. Der LDL-Wert korreliert direkt mit kardiovaskulären Ereignissen, die Korrelation von HDL zu diesen Ereignissen hingegen ist indirekt. (Rosenson, Brewer et al. 2011) In einer Studie von Ridker et al. zeigte sich der Cholesteron-HDL-Quotient als der beste blutfettbasierte Vorhersagewert für die Entstehung einer

arteriellen Erkrankung. Sie folgern aus ihren Daten, dass die zusätzliche Betrachtung von anderen Blutfettwerten wie LDL den Vorhersagewert nicht verbessern würden. (Ridker, Stampfer et al. 2001) Der Stellenwert von Lipoprotein(a) im Screening für asymptomatische Atherosklerose ist noch unklar.

Im Gegensatz dazu konnte in einigen Studien der letzten Jahre gezeigt werden, dass dem CRP-Wert als Entzündungsmarker ebenfalls eine wichtige Rolle zukommt. Anhand einer großangelegten Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter CRP-Wert mit einem erhöhten Risiko einhergeht, eine koronare Herzerkrankung zu erleiden. (Buckley, Fu et al. 2009) Poredos et al. bezeichneten den high sensitive-CRP-Wert als den vielversprechendsten Biomarker aller Entzündungsmarker für den klinischen Alltag. (Poredos and Kaja Jezovnik 2015) Weitere Studien bestätigten den zusätzlichen Nutzen der CRP-Wert-Bestimmung besonders für das Atherosklerose-Screening asymptomatischer Patienten. (Ridker, Stampfer et al. 2001, Wallace, Ricco et al. 2014)

Nicht-invasive Methoden zur Bestimmung des Atherosklerose-Status mittels Ultraschalls gewinnen in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung.

Die konventionelle und farbkodierte Duplexsonographie zum Beispiel ermöglicht eine visuelle Beurteilung der Gefäßmorphologie und des Blutflusses. Besonders wichtig ist hierbei die Suche nach Plaques im Gefäß. Wenn diese vorhanden sind, erhöht sich das individuelle Risiko erheblich. Eine Struktur, die mindestens 0,5 mm in das Lumen der ACC hineinragt oder mehr als 50 % der lokalen Dicken der Intima und Media beträgt, ist als Plaque der ACC definiert. (Rafieian-Kopaei, Setorki et al. 2014)

Einen aussagekräftigen Zahlenwert der Atherosklerose liefert die Intima-Media-Dicke (intima media thickness, IMT), die sonographisch bestimmt werden kann. Diese nicht-invasive Untersuchung stellt kein Risiko für den Patienten dar, ist schnell umsetzbar, relativ kostengünstig und kann oft wiederholt werden. Es konnte gezeigt werden, dass der IMT-Wert die Risikovorhersage verbessert, da er mit Schlaganfällen und Herzinfarkten assoziiert ist. (O'Leary, Polak et al. 1999, Cobble and Bale 2010, Mookadam, Moustafa et al. 2010, Baber, Mehran et al. 2015)

1.1.6 Sonographische Messung der IMT und deren physikalische Voraussetzungen

Ultraschallwellen, die für diagnostischen Ultraschall zum Einsatz kommen, liegen im Bereich von 2-20 MHz. Diese werden von einer Sonde erzeugt, die auf dem inversen piezoelektrischen Effekt

beruht. Das bedeutet, dass Ionenkristalle beziehungsweise Keramikplatten in der Sonde durch Anlegen von elektrischer Wechselspannung schwingen und so mechanische Wellen im Ultraschallbereich aussenden, welche in das zu untersuchende Gewebe eindringen. Ein Anteil der Intensität der Schallwellen „reflektiert im Gewebe an Grenzflächen und Inhomogenitäten“, die Schall unterschiedlich fortleiten, und können wiederum von der Sonde empfangen werden. Der Rest der Intensität der Schallwellen dringt noch tiefer ins Gewebe ein und reflektiert dort wiederum. Die einfachste Variante der Ultraschalldarstellung ist der A-Modus oder Amplitudenmodus. Hier wird die Intensität der empfangenen Echos als maßstabsgetreue, eindimensionale Amplitude abgebildet.

Eine Weiterentwicklung hierzu war der sogenannte B-Modus. Hier wird die Intensität der empfangenen Echos in verschiedenen Graustufen dargestellt: je stärker die Intensität, desto heller. Ein Ultraschallbild entsteht durch das „Impuls-Echo-Prinzip“. Hierbei wird durch die Zeit zwischen Aussenden der Wellen durch die Sonde und Rückkehr des Echos zur Sonde die Distanz der reflektierenden Struktur zur Sonde berechnet. Die Richtung der empfangenen Wellen ergibt letztlich die genaue Position der reflektierenden Struktur. Auf diese Weise wird aus der genauen Position der reflektierenden Struktur und der Intensität des Echos ein Bild in Graustufen berechnet. (Schäberle 2010, Schlegel, Karger et al. 2018, Matthews and Stretanski 2020)

Pignoli et al. zeigten 1986 erstmals, dass die sonographische Messung der Intima-Media-Dicke im B-Modus nicht signifikant von histologischen Messergebnissen abweicht und somit die sonographische Messung ein geeignetes Verfahren sei, die IMT nicht-invasiv zu bestimmen. Sie legten damit den Grundstein für unzählige weitere Studien zur IMT-Messung. (Pignoli, Tremoli et al. 1986)

Die Voraussetzung für die Studie von Pignoli et al. schufen 1984 Terwey et al., indem sie den sogenannten Grenzzonenreflex beschrieben. Hiermit ist gemeint, dass die arterielle Gefäßwand sich im Longitudinalschnitt bei parallelem Auflegen einer Ultraschallsonde als zwei echoreiche parallele Linien darstellt, die von einer echoarmen Schicht getrennt werden. Die zwei echoreichen Linien stellen die Grenzen zum einen zwischen Intima und gefäßinnerem Blut, zum anderen zwischen Media und Adventitia dar. Dieses charakteristische Phänomen entsteht durch die unterschiedlichen Schallwiderstände der Gefäßwandschichten und des Blutes. Es ist sowohl bei der schallkopfnahen als auch bei der schallkopffernen Gefäßwand zu beobachten. Um diesen Grenzzonenreflex möglichst gut darstellen zu können, ist es nötig, dass die Ultraschallwellen möglichst senkrecht die Wandschichten durchdringen. (Terwey, Gahbauer et al. 1984)

Die IMT ist somit definiert als die Distanz zwischen den beiden parallelen, echoreichen Linien und weist darauf hin, in welchem Zustand sich das Gefäßsystem befindet. (Pignoli, Tremoli et al. 1986, Touboul, Prati et al. 1992, Bots, Baldassarre et al. 2007, Touboul, Hennerici et al. 2012)

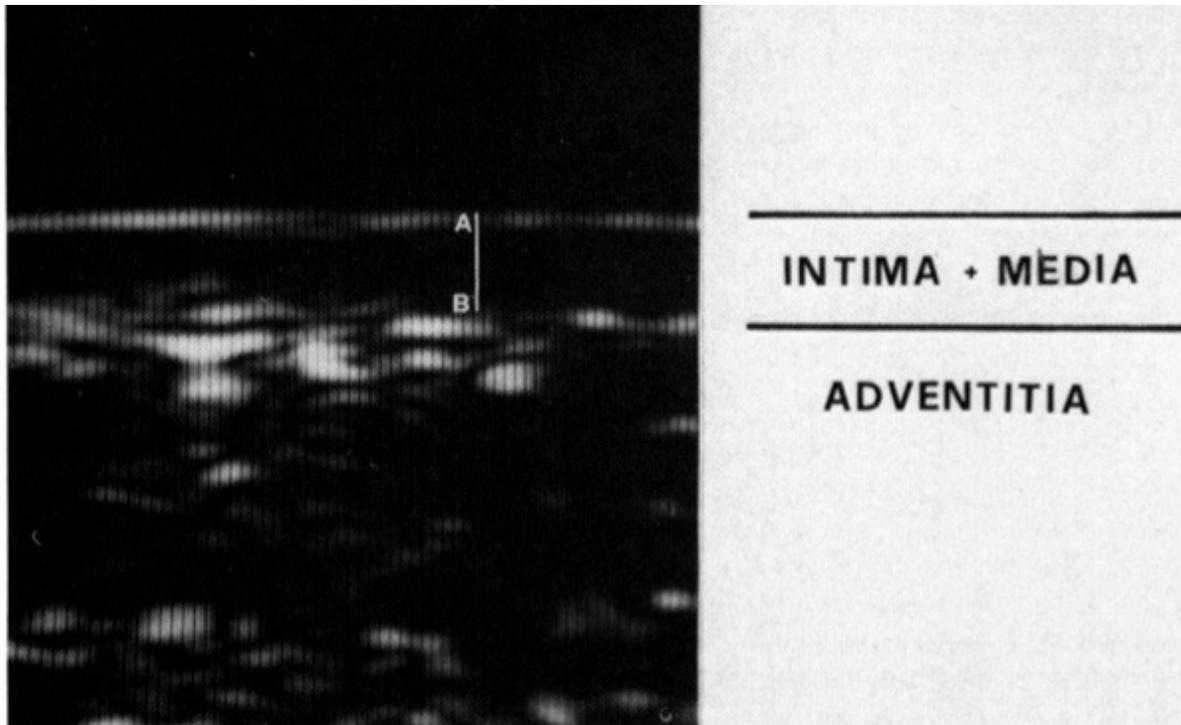


FIGURE 1. The typical B scan pattern (the double line pattern) of a normal class A arterial wall. The A to B line represents the distance between the inner and the outer echogenic lines and corresponds to the B mode image of intimal + medial thickness.

Abbildung 4: sonographische cIMT-Messung von Pignoli et al.

Quelle: <http://circ.ahajournals.org/content/74/6/1399.long>

1.1.7 Geeignete Arterien zur Messung der IMT

Grundsätzlich ist es möglich, die IMT an allen größeren Arterien zu messen. Bei mittelgroßen Arterien müssen diese ausreichend oberflächlich liegen. Die Atherosklerose ist eine Erkrankung des gesamten Körpers, so dass ihre sonographische Messung an einem Gefäß stellvertretend für das gesamte Gefäßsystem erfolgen kann. (Grobbee and Bots 1994)

Die Arteria carotis communis (ACC) hat sich hierfür als ein sehr geeignetes Gefäß herausgestellt, da sie am Hals gut zugänglich ist, sehr oberflächlich und oberflächenparallel liegt. Wie in Kapitel 1.1.6 bereits erwähnt, ist es für die Messgenauigkeit von großer Wichtigkeit, dass die Schallwellen senkrecht auf die Wandschichten treffen; dies ist bei der ACC praktisch gut umsetzbar. Auch ihr gerader Verlauf ist für die Messung von Vorteil. Zudem kommt die sehr oberflächliche Lage der ACC besonders der Auflösung der IMT-Messung zugute, da für eine hohe Auflösung hochfrequente Schallwellen nötig sind, die jedoch nicht tief ins Gewebe eindringen können. (Touboul, Hennerici

et al. 2012) Deshalb sind die mit Abstand meisten Studien zur IMT-Messung an der ACC (carotid intima media thickness, cIMT) durchgeführt worden.

Es ist auch möglich, die IMT des Bulbusbereichs und der proximalen Arteria carotis interna zu messen. Man erreicht damit aber nicht die Qualität der Messungen an der ACC. Die Messungen der IMT der Arteria carotis interna ist oft aufgrund des variierenden Abgangs von der ACC sehr schwierig zu visualisieren. (Wikstrand and Wendelhag 1994) Die IMT im Bulbusbereich schwankt stark, so dass sehr exakte Aufzeichnungen der Messlokalisierung nötig sind, um spätere Vergleiche und die Einteilung in Risikogruppen zu ermöglichen. Des Weiteren treten am Bulbus und auch in der proximalen Arteria carotis interna vermehrt Plaques auf; dies verfälscht die Messung der IMT. Das Vorhandensein einer Plaque an der Messstelle sollte daher vor der Messung der IMT stets ausgeschlossen werden. Grundsätzlich stellt sich die Messung der IMT an der Arteria carotis interna und in der Bifurkation schwieriger dar als an der ACC, weswegen bei diesen Messungen ein größeres Können des Untersuchers notwendig ist. (Poredos 2004, Gonzalez, Wood et al. 2008, Peters, den Ruijter et al. 2012, Touboul, Hennerici et al. 2012)

Die Methode, die IMT der Aorta (aIMT) zu messen, ist ebenfalls verbreitet. Dawson et al. zeigten, dass die aIMT besonders stark mit den Risikofaktoren des metabolischen Syndroms assoziiert ist und eine gute Risikoabschätzung für jüngere Populationen ermöglicht. Es ist jedoch zu bedenken, dass die aIMT-Messung nur nüchtern adäquat durchführbar ist, da sonst aufgrund von Luftüberlagerungen keine ausreichend gute sonographische Darstellung der Aorta möglich ist. Dies stellt besonders für den klinischen Alltag eine erhebliche Einschränkung dar. (Dawson, Sonka et al. 2009)

1.1.8 Messprotokolle zur Messung der cIMT

In sehr vielen cIMT-Studien wird als Kritik angeführt, dass es keine einheitlichen Messprotokolle zur Erhebung von cIMT-Werten gebe. Daher haben sich Arbeitsgruppen in den letzten Jahren zusammengefunden, um Messstandards sowie -abläufe für Erwachsene und Kinder zu formulieren, die dann einheitlich sowohl in der Wissenschaft als auch in der Praxis umgesetzt werden sollten. Beispiele hierfür sind der American Society of Echocardiography Report und Consensus Statement (Roman, Naqvi et al. 2006, Stein, Korcarz et al. 2008), der Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (Touboul, Hennerici et al. 2012), die Association for European Paediatric Cardiology (Dalla Pozza, Ehringer-Schetitska et al. 2015) und die American Heart Association (Urbina, Williams et al. 2009).

Es ist jedoch zu bedenken, dass immer neue Studienergebnisse veröffentlicht werden, die noch nicht in die Protokolle integriert wurden oder die bestehenden Guidelines in Frage stellen. Auch die Ultraschallgeräte werden weiterentwickelt, wodurch neue Messtechniken ermöglicht werden. Bots und Sutton-Tyrrell weisen in ihrem Artikel auf die Schwierigkeit hin ein Messprotokoll zu entwerfen, das sich auch für den klinischen Alltag eignet. Die Erstellung eines Protokolls, mit dem man die cIMT-Messung effektiv in der Praxis einsetzen kann, ist eine Gratwanderung zwischen Akzeptanz des Patienten, Kosten und Zeitaufwand und ausreichend hoher Messqualität. (Bots and Sutton-Tyrrell 2012)

Grundvoraussetzung für eine gute Messung ist ein adäquates Ultraschallgerät inklusive Schallkopf. Einheitlich in allen Guidelines wird hierbei zu einem linearen Schallkopf mit einer Mindestfrequenz von 7 MHz geraten. Gemessen werden sollte im B-Bild-Modus.

Uneinigkeit besteht hingegen bei der Frage nach der Verwendung der Zoom-Funktion. In den meisten Protokollen wird eher davon abgeraten, da in den Studien für Normwerte die Zoom-Funktion vorwiegend nicht angewandt wurde. Stein et al. wiesen des Weiteren daraufhin, dass durch die Zoom-Funktion Orientierungspunkte wie etwa die Bifurkation aus dem Bild verschwinden könnten und dass manche Geräte im gezoomten Bild die Pixelgröße erhöhen, wodurch die IMT-Messwerte werden. Stein et al. empfahlen daher die Zoom-Funktion nur geübten Untersuchern mit sehr genauen Messprotokollen. Grundsätzlich ist zu sagen, dass Studien fehlen, die den Nutzen beziehungsweise den Nachteil der Zoom-Funktion für die Genauigkeit der IMT-Messung belegen.

In Bezug auf Verstärkungseffekte und die Messtiefe gibt es meist keine genauen Vorgaben in den Guidelines, es wird aber empfohlen, diese Einstellungen zu dokumentieren. (Stein, Korcarz et al. 2008, Touboul, Hennerici et al. 2012, Dalla Pozza, Ehringer-Schetitska et al. 2015)

Ein wichtiger Aspekt der cIMT-Messung, der in allen Messprotokollen diskutiert wird, ist die genaue Lokalisation der Messung. Hierbei gilt als Grundvoraussetzung, dass die cIMT-Messung nur an einer plaque-freien Region und an einer Stelle stattfinden kann, an der das typische Linienmuster der sonographischen Wanddarstellung sowohl an der schallkopffernen als auch an der schallkopfnahen Wand gut sichtbar gemacht werden kann.

Es herrscht überwiegend Einigkeit darüber, dass die ACC die beste Messlokalisierung ist, da in Studien gezeigt werden konnte, dass hier die reproduzierbarsten Messungen gelingen, wie in Kapitel 1.1.7 bereits erläutert wurde. Um den Ort der Messung noch genauer festzulegen, ist die Bifurkation ein geeigneter Orientierungspunkt. Direkt proximal von diesem soll die cIMT über eine Strecke von 10 mm hinweg gemessen werden. Schon seit einigen Jahren wird hierfür

grundsätzlich die schallkopferne Wand empfohlen, denn an der schallkopfnahen Wand konnten weniger reproduzierbare Werte erzielt werden. Ein Grund hierfür könnte sein, dass bei der schallkopfnahen Wand die Ultraschallwellen von echogeneren Strukturen in echoärmere Strukturen wandern. Bei der schallkopffernen Wand ist dies andersherum. (Roman, Naqvi et al. 2006, Wikstrand 2007)

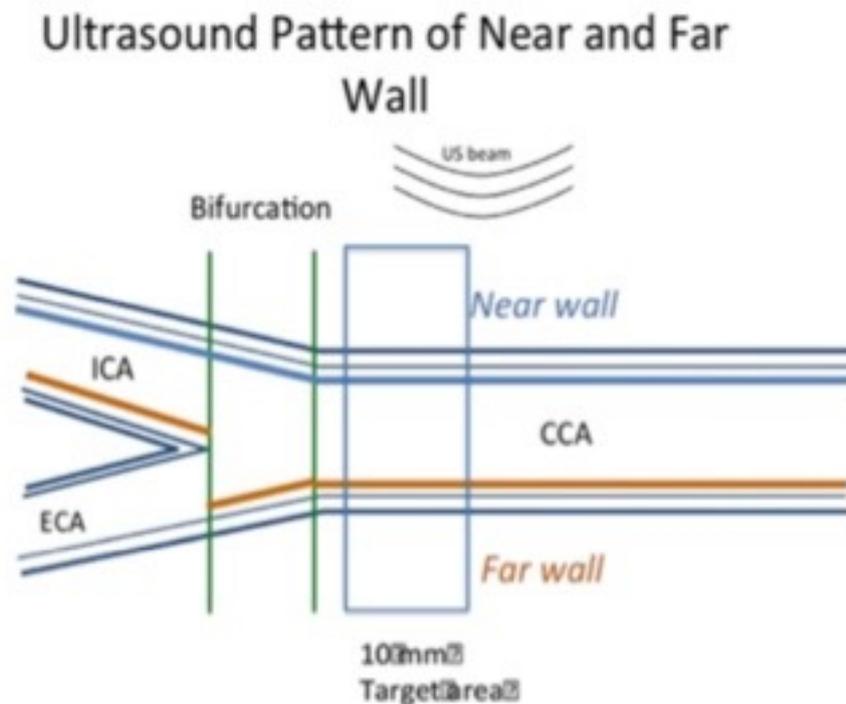


Fig. 1. Measurement of the IMT of the common carotid artery. Target area is positioned just below the start of the bulb. CCA: common carotid artery; ICA: internal carotid artery; ECA: external carotid artery.

Abbildung 5: empfohlene Lokalisation zur Messung der cIMT

Quelle: [http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(14\)01651-7/abstract](http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(14)01651-7/abstract)

Die Messung sollte immer an der rechten und linken ACC erfolgen.

Tajik et al. konnten zeigen, dass es signifikante Unterschiede der cIMT in verschiedenen Winkeln des Gefäßes gibt. Sie postulierten, dass die Atherosklerose der ACC, gemessen durch die cIMT, „asymmetrisch“ verteilt sei. Sie weisen daher auf die Bedeutung der cIMT-Messung in einem, beziehungsweise in mehreren, konkreten Winkeln des Gefäßes hin. (Tajik, Meijer et al. 2012) Bots et al. zeigten anhand von Daten der OPAL-Studie und andere publizierter Daten, dass es besonders bei Interventionsstudien von enormer Bedeutung ist, die Messung der cIMT in mehreren Winkeln im Messprotokoll aufzunehmen, da nur so die Veränderung der cIMT präzise bestimmt werden könne. Auch diese Arbeitsgruppe verweist auf die ungleiche Dicke der Intima-

Media-Schicht in den verschiedenen Winkeln des Gefäßes. Hieraus lässt sich die Bedeutung der Winkelmessungen für den klinischen Alltag ableiten, besonders wenn die Fragestellung der Untersuchung das Voranschreiten der Atherosklerose im Gefäß ist. (Bots, Evans et al. 2003) Auch Dogan et al. stellten anhand ihrer Studien dar, dass Messprotokolle, die mehrere Winkel pro Seite vorsehen, präzisere Ergebnisse lieferten. (Dogan, Duivenvoorden et al. 2010, Dogan, Plantinga et al. 2011) Daher werden in neueren Protokollen immer auch Messungen mindestens zweier, verschiedener Winkel empfohlen, welche dokumentiert werden sollten. Auch in der Fachliteratur für die klinische Routine werden Messungen in verschiedenen Winkeln empfohlen. (Stein, Korcarz et al. 2008, Touboul, Hennerici et al. 2012, Dalla Pozza, Ehringer-Schetitska et al. 2015, Nagele and J. 2015)

Bots et al. kamen in ihrem Artikel zu dem Schluss, dass ein möglichst umfangreiches IMT-Messprotokoll, also Messungen sowohl an der ACC als auch an der Arteria carotis interna und an der Bifurkation, sowohl an der fernen als auch an der nahen Wand, an beiden Seiten und in mehreren Winkeln, die größte Reproduzierbarkeit und Aussagekraft haben. Das Protokoll müsse aber unter Berücksichtigung der Fragestellung festgelegt werden und dabei Aufwand und Nutzen abgewogen werden. (Bots and Sutton-Tyrrell 2012)

Hinsichtlich des Zeitpunkts wird in den Guidelines eine enddiastolische Messung der cIMT empfohlen, da gezeigt werden konnte, dass zu diesem Zeitpunkt der Intima-Media-Komplex am dicksten und am wenigsten in Bewegung ist, wodurch die Messgenauigkeit am größten ist. (Frost, Friedl et al. 1998)

Der Ablauf der Untersuchung sollte immer auch ein Screening auf das Vorhandensein von Plaques im Längs- und Querschnitt beinhalten. (Stein, Korcarz et al. 2008, Touboul, Hennerici et al. 2012, Dalla Pozza, Ehringer-Schetitska et al. 2015)

Erst in jüngster Zeit befassen sich einige Protokolle zur Messung der IMT auch mit den Voraussetzungen, die der Untersucher mitbringen sollte. Dieser sollte medizinisches Vorwissen haben und einen theoretischen Unterricht durchlaufen, der das Thema Atherosklerose, kardiovaskuläre Prävention, Sonographie, Funktionsweise der Ultraschallgeräte und die Techniken der cIMT-Messung beinhaltet. Danach sollte ein praktisches Training unter Anleitung qualifizierter Fachkräfte folgen. Aldrige et al. schlugen anhand der Erfahrungen aus ihrer Studie eine praktische Trainingsdauer von 13 Stunden vor.

Auch nach dem erstmaligen Erlernen der IMT-Messtechnik sollten in regelmäßigen Abständen Überprüfungen der Qualität der Messungen vorgenommen werden. Laut Stein et al. wäre es

wünschenswert, wenn dieses Qualitätsmanagement von Zertifizierungsstellen überwacht würde. (Stein, Korcarz et al. 2008, Aldridge, Do et al. 2013, Dalla Pozza, Ehringer-Schetitska et al. 2015)

1.1.9 Sonographische Techniken zur Messung der cIMT

Bei einer IMT-Messung über einen Gefäßabschnitt hinweg werden bei jeder Messtechnik mehrere Einzelmessungen an einzelnen Messpunkten vorgenommen. Anhand dieser können dann verschiedene Werte bestimmt werden. Zum einen ein Minimal- und ein Maximalwert und zum anderen ein Durchschnittswert aus allen Einzelmessungen sowie aus mehreren Maximalwerten.

Die ersten cIMT-Messungen wurden anhand der sogenannten Caliper-Methode manuell durchgeführt. Hierbei setzt der Untersucher im Standbildmodus jeweils einen Punkt auf die beiden echoreichen Linien, die durch den Grenzzonenreflex entstehen, und misst deren Abstand. Dies wird einige Male durchgeführt. Im Anschluss werden die so entstandenen Einzelmessungen gemittelt. (Pignoli, Tremoli et al. 1986)

Die halbautomatische Messtechnik findet ebenfalls im Standbildmodus statt. Der Untersucher definiert eine sogenannte Region of Interest, innerhalb welcher die Einzelmessungen softwaregestützt mittels sogenannter edge detection vorgenommen werden. Der Untersucher hat anschließend noch die Möglichkeit, die Messlinien manuell zu korrigieren. (Touboul, Prati et al. 1992, O'Leary and Bots 2010)

Die Technik der vollautomatischen IMT-Messung ist erst vor wenigen Jahren entwickelt worden und ist bisher nur mit speziellen Ultraschallgeräten möglich. Bei dieser Technik misst das Gerät während mehrerer, üblicherweise drei, Herzzyklen die cIMT. Die Region of Interest ebenso wie der Zeitpunkt der Messung wird automatisch bestimmt. Der cIMT-Wert wird dann aus vielen Einzelmessungen ermittelt. Auch bei dieser Methode ist eine anschließende manuelle Korrektur durch den Untersucher möglich. (Rocha, Silva et al. 2012, Dratva, Probst-Hensch et al. 2013, Dalla Pozza, Ehringer-Schetitska et al. 2015)

Studien zeigten, dass vollautomatische Messtechniken im Vergleich zu halbautomatischen Messtechniken gleich gute beziehungsweise genauere Messergebnisse lieferten jedoch ist das Ausmaß der Unterscheidungen noch ungewiss. (Stein, Korcarz et al. 2008, O'Leary and Bots 2010, Touboul, Hennerici et al. 2012)

1.1.10 Gegenwärtiger Stellenwert der cIMT-Messung

In der bisher etwa 30-jährigen Geschichte der sonographischen IMT-Messung wurde das Hauptaugenmerk der Forschung auf die ältere, über 50-jährige Bevölkerung gelegt. Für dieses Kollektiv wurden Referenzwerte ermittelt und die Untersuchung wurde in Leitlinien integriert, denn es konnte eindeutig gezeigt werden, dass der IMT-Wert einen wesentlichen Marker für das Risiko darstellt, ein vaskuläres Ereignis zu erleiden. (Touboul, Hennerici et al. 2012)

In neueren Studien wird nun auch der Stellenwert der IMT für junge Erwachsene, Kinder und Jugendliche thematisiert. Es konnte bereits bei 5-jährigen Kindern gezeigt werden, dass schädliche Umweltfaktoren die cIMT negativ beeinflussen. (Bohm, Hartmann et al. 2009, Bots and Sutton-Tyrrell 2012)

In der Praxis wird die IMT heute vor allem als unabhängiger Risikofaktor und prognostischer Marker für Patienten mit bekannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen verwendet und ist dementsprechend in die Herzinfarkt- und Schlaganfallvorsorge integriert worden. Zusätzlich findet die IMT-Messung Einsatz als Verlaufsparemeter zur Kontrolle von Therapiekonzepten, weil gezeigt werden konnte, dass die IMT sich sowohl durch Umstellung von Lebensgewohnheiten als auch durch pharmako-therapeutische Maßnahmen senken lässt. (Furberg, Adams et al. 1994, Pitt, Byington et al. 2000, Hedblad, Wikstrand et al. 2001, Zizek and Poredos 2002, Bohm, Hartmann et al. 2009, Cobble and Bale 2010)

Aufgrund dieser relevanten Einsatzgebiete und der Tatsache, dass die IMT-Untersuchung nicht invasiv, nicht gefährlich, relativ kostengünstig, von kurzer Dauer und oft wiederholbar ist, stellt die IMT-Wert-Bestimmung heutzutage eine der meist angewandten, bildgebenden Verfahren dar, um Atherosklerose sowie deren Progression zu diagnostizieren. Des Weiteren spiegelt sie das generelle, kardiovaskuläre Risiko eines Individuums, insbesondere ohne vorausgegangenes kardiovaskuläres Ereignis, wider und kann das Entstehungsrisiko von Plaques in der ACC vorhersagen. (Bots, Evans et al. 2003, Lorenz, Markus et al. 2007, O'Leary and Bots 2010, Nagele and J. 2015)

1.2 Fragestellungen dieser Studie

Ziel dieser Studie war es, anhand von 40 Probanden einen Vergleich zwischen einem halbautomatisch messenden und einem vollautomatisch messenden Ultraschallgerät zur Messung der Intima-Media-Dicke an der Arteria carotis communis anzustellen. Es wurde das

Gerät ProSound alpha 7 der Firma Hitachi Aloka Medical als Vertreter der halbautomatisch messenden Geräte und das Gerät Diagnostic Ultrasound System GM-72P00A / CardioHealth Station der Firma Panasonic als Vertreter der vollautomatisch messenden Geräte ausgewählt.

1.2.1 Hauptfragestellung

Die Hauptfragestellung dieser Studie lautete: Messen halbautomatische und vollautomatische Ultraschallgeräte die cIMT gleich groß und gleich gut hinsichtlich der Wiederholbarkeit und der Interobservervariabilität der Messwtergebnisse?

1.2.2 Nebenfragestellung

Weitere Ziele dieser Studie waren, die beiden Ultraschallgeräte bezüglich Praxistauglichkeit und Handling zu vergleichen und konkrete Handlungsempfehlungen für die in der Studie untersuchten Geräte zu formulieren.

2 Probanden, Material und Methoden

An der Studie nahmen 40 Probanden teil; 26 Frauen und 14 Männer. Es wurden anthropometrische Daten, Blutdruck sowie Herzfrequenz erhoben und bestehende Erkrankungen und regelmäßige Medikamenteneinnahme abgefragt.

Bei allen Probanden wurden mit jedem der beiden zu vergleichenden Ultraschallgeräte je zwei Mal eine gesamte Ultraschalluntersuchung der ACC dextra und sinistra vorgenommen.

Die erhobenen Daten wurden statistisch ausgewertet und die beiden Ultraschallgeräte zur Untersuchung der ACC hinsichtlich Messgenauigkeit, Intra- und Interobservervariabilität, Bildqualität und Benutzerfreundlichkeit miteinander verglichen.

2.1 Probanden

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte an Universitäten in München und in Freizeitvereinen. Die 40 Probanden der Studie wurden mündlich sowie schriftlich in Form einer Probandeninformation über den Zweck der Studie, über die Untersuchungen, deren Ablauf und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt und nahmen freiwillig an der Studie teil. Auf Datenschutz- und Rücktrittsrechte wurde in einer Einverständniserklärung hingewiesen.

Einschlusskriterium für die Studie war ein Alter von 18 bis 30 Jahren, um ein möglichst homogenes Kollektiv zu erhalten und ähnliche Größenordnungen der cIMT vergleichen zu können. Als Ausschlusskriterien wurden kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere Plaques der ACC, definiert.

2.2 Anthropometrie

Das Gewicht wurde mit einer Genauigkeit von 0,1 kg mittels der elektronischen Säulenwaage seca799 ermittelt. Dabei waren die Probanden leicht (T-Shirt und Unterwäsche) bekleidet.

Die Größe wurde mit einer Genauigkeit von 0,01 m mittels des in die Waage integrierten Teleskop-Messstabs gemessen.

Aus diesen anthropometrischen Daten wurde für jeden Probanden der BMI, aus den Parametern Masse (m) und Länge (l) wie folgt berechnet: $\frac{m \text{ (in kg)}}{l \text{ (in m)}^2}$

2.3 Blutdruck und Herzfrequenz

Blutdruck und Herzfrequenz wurden mittels des Mobilographen MOBIL-O-GRAPH New Generation 24h ABPM Classic, mit einer Genauigkeit von ± 3 mmHg, am linken Oberarm mit einer passenden Oberarmmanschette gemessen.

Der Proband lag vor der Messung circa 10 Minuten ruhig und flach auf einer Untersuchungsfläche und blieb dort auch ohne nochmal aufzustehen für alle Untersuchungen liegen, um Blutdruckschwankungen und damit mögliche cIMT-Veränderungen zu verhindern.

2.4 Randomisierung der Gerätereihenfolge

Um ein Bias aufgrund einer systematischen oder immer gleichen Reihenfolge der Messungen mit den beiden Ultraschallgeräten zu vermeiden, wurde eine Randomisierung der Messreihenfolge der Geräte vorgenommen. Es wurde bei jedem Probanden und für jeden Untersucher gelost, mit welchem Gerät begonnen wurde.

2.5 Ultraschallgeräte zur Untersuchung der Arteria carotis communis

2.5.1 Aloka ProSound alpha 7

Das Gerät ProSound alpha 7 der Firma Hitachi Aloka Medical ist ein multifunktionales Ultraschallgerät, das in vielen medizinischen Fachgebieten Einsatz findet. In dieser Studie wurde ein linearer Schallkopf mit der Frequenz 7,5 MHz angewandt.

Die cIMT-Messung der Arteria carotis communis wurde halbautomatisch mit der Funktion CCA-IMT im B-Modus, zusammen mit einem parallel aufgezeichneten Drei-Elektroden-EKG, durchgeführt. Der Untersucher legte hierbei den Zeitpunkt der Messung selbst fest, in dem er das

Bild mit dem Standbild-Modus stoppte und mittels des EKGs den genauen Zeitpunkt im Herzzyklus bestimmte. Ebenso wählte der Untersucher die genaue Position und Größe des ROI (Region of Interest) in dem Bild im Standbild-Modus selbst aus. Daraufhin maß das Gerät automatisch an mehreren Messpunkten die Dicke der Intima und der Media der Gefäßwand innerhalb des ROI-Bereichs und gab den Maximal-, den Minimal-, den Durchschnittswert der gemessenen Distanzen an den Messpunkten ebenso wie die Standardabweichung und die Anzahl der Messpunkte und die ROI-Größe an. Die Anzahl der Messpunkte lag zwischen 190 und 260, abhängig von der ROI-Größe, der Frequenz der Line Density, also der Messlinie, und der allgemeinen Qualität des Bildes. Die Auflösung des 15-Zoll-Monitors betrug 1280 x 1024 Pixel.

Ohne Hilfsmittel, wie dem Meijer Carotid Arc, war mit diesem Gerät der genaue Winkel, in dem die cIMT gemessen wurde, nicht zu bestimmen. (Quelle: Herstellerinformationen)



Abbildung 6: Ultraschallgerät ProSound alpha 7 der Firma Hitachi Aloka Medical

Quelle: <http://www.hitachi-aloka.com/assets/img/products/ProSound/ProSound-Alpha-7.jpg>

2.5.2 Panasonic Diagnostic Ultrasound System GM-72P00A – CardioHealth Station

Das Diagnostic Ultrasound System der Firma Panasonic, genannt CardioHealth Station, ist ein spezialisiertes, portables Ultraschallgerät, das dazu dient, das kardiovaskuläre Risikoprofil eines Patienten anhand aller bekannter Risikofaktoren möglichst schnell zu bestimmen.

Das Gerät verfügt über einen linearen Breitbandschallkopf mit einer mittleren Frequenz von 9 MHz. In den Schallkopf ist ein Winkelmessgerät integriert. Der Winkel, in dem der Schallkopf positioniert ist, wird am Bildschirm angezeigt.

Das Programm der CardioHealth Station beinhaltet die Rubriken „Körpergröße“, „Bluttest“, „Blutdruck“ und „Knöchel-Arm-Index“, bei denen alle bekannten mit anderen Instrumenten bestimmten Patientendaten eingegeben werden können.

Unter der Rubrik „Ultraschall-IMT/Plaque“ führt das Programm den Untersucher auf beiden Körperseiten durch ein Plaquescreening und in selbst-definierbaren Winkeln auf beiden Seiten durch die cIMT-Messung.

Für die vollautomatische IMT-Messung im B-Modus stellte der Untersucher auf dem Bildschirm das Gefäß im Längsschnitt an der gewünschten Lokalisation und im gewünschten Winkel ein. Mittels eines programmierten Bewegungsmusters erkannte das Gerät die hautferne Gefäßwand und zeichnete gleichzeitig die Pulswelle des Gefäßes auf. Mittels der Auto-ROI-Funktion richtete es den ROI-Kasten aus und bestimmte mit der Auto-Freeze-Funktion enddiastolisch den Wert der cIMT über die Strecke von 10 mm selbstständig. Anhand der Daten dreier Herzzyklen, aus insgesamt etwa 15 000 Messpunkten, berechnete das Gerät den Maximal-, den Minimal- und den Durchschnittswert der IMT. Bei schlechter Übereinstimmung der Lokalisation der Messlinien zu den abgebildeten Wandschichten war zusätzlich eine manuelle Korrektur der Messlinien möglich.

Am Ende der Untersuchung erstellte das Programm für den Patienten eine graphisch animierte Übersicht, welcher Risikogruppe dieser anhand herkömmlicher Risikofaktoren zuzuordnen war, die Perzentile seiner cIMT-Werte innerhalb seiner Altersgruppe und das Atherosklerose-Stadium seiner Gefäße. (Quelle: Herstellerinformationen)



Abbildung 7: Ultraschallgerät Panasonic Diagnostic Ultrasound System GM-72P00A / CardioHealth Station der Firma Panasonic

Quelle: http://www.biomedical.panasonic.co.uk/sites/default/files/biomedical/files/styles/product_main/public/product-thumbnails/chs.jpg?itok=3QO93ofk

2.6 Ultraschalluntersuchung der Arteria Carotis Communis

2.6.1 Ablauf einer Ultraschalluntersuchung im Überblick

Nach der Positionierung und Vorbereitung der Probanden wurden zunächst mit dem per Los bestimmten ersten Gerät zwei gesamte Untersuchungen von einem Untersucher vorgenommen.

Jede dieser zwei Untersuchungen lief wie folgt ab: Begonnen wurde mit einem Plaquescreening rechts. Danach wurden die cIMT-Werte der ACC dextra in den Winkeln 150° und 120° bestimmt. Anschließend wurde das Plaquescreening links durchgeführt und auch hier die cIMT-Werte der ACC sinistra in den Winkeln 210° und 240° gemessen. (Dogan, Plantinga et al. 2011)

Wir entschieden uns, jeweils zwei Werte der exakt gleichen Situation (gleicher Proband, gleiches Gerät, gleicher Untersucher, nahezu gleicher Zeitpunkt) zu erheben, da Bland und Altman dies in ihrem Paper mit der Begründung empfehlen, nur dann auch eine Aussage über die Wiederholbarkeit der Messwerte des einzelnen Gerätes treffen zu können. Die beiden einzelnen Messungen wurden soweit möglich unabhängig voneinander durchgeführt. (Bland and Altman 1999)

Im Folgenden werden die beiden Werte dieser exakt gleichen Situation als „Wertepaar“ bezeichnet.

Nach diesen zwei Untersuchungen wurde der gleiche Ablauf mit dem anderen Gerät vom gleichen Untersucher durchgeführt.

Daraufhin wurde die gesamte Untersuchung mit beiden Geräten bei 17 der Probanden vom Untersucher 2 wiederholt.

2.6.2 Probandenpositionierung und Vorbereitung

Die Ultraschalluntersuchungen der ACC wurden nach dem gültigen Standard vorgenommen:

Der Proband lag flach auf einer Untersuchungsfläche; der Kopf, unterstützt durch ein Keilkissen, war um 45° zur nicht zu messenden Seite geneigt und leicht rekliniert. Der Untersucher saß am Kopfende des Probanden. Die Ultraschallgeräte wurden auf der rechten Seite des Probanden positioniert.

Für das Aloka ProSound alpha 7 wurde ein EKG mit drei Ableitungen angelegt, um genau enddiastolisch beziehungsweise zum Zeitpunkt der R-Zacke die Messung vorzunehmen, da sich dann das Gefäß wenig bewegt und die Wanddicke am größten ist. Zusätzlich wurde der Meijer Carotid Arc der Firma Meijer Medical Ultrasound, ein Plastikring mit Winkelangaben, um den Hals des Probanden gelegt, um die cIMT-Messungen in den definierten Winkeln ausführen zu können. Für die CardioHealth Station waren diese Maßnahmen nicht notwendig, da diese Funktionen, wie oben beschrieben, in das Gerät integriert sind. (Stein, Korcarz et al. 2008, Touboul, Grobbee et al. 2012, Touboul, Hennerici et al. 2012)



Abbildung 8: Meijer Carotid Arc der Firma Meijer Medical Ultrasound als Winkelmessinstrument

Quelle: [http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(07\)00818-8/abstract](http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(07)00818-8/abstract)



Abbildung 9: Digitale Winkelmessung der CardioHealth Station

2.6.3 Plaquescreening

Für das Plaquescreening wurde die ACC von anterior im Querschnitt aufgesucht und vom unteren Teil des Halses bis etwas über die Bifurkation mit dem Schallkopf abgefahren und nach möglichen Plaques gesucht. Dies wurde in einem etwas lateraleren Winkel wiederholt und ein Bild direkt proximal der Bifurkation gespeichert. Daraufhin wurde der Schallkopf um 90° gedreht, die ACC im Längsschnitt von anterior dargestellt und ein Bild, auf dem die Bifurkation sichtbar war, gespeichert. Dann wurde der Schallkopf immer weiter nach lateral gefächert und gekippt bis die ACC wieder sichtbar wurde, dabei wurde erneut untersucht ob Plaques vorhanden waren.

Hätte diese Untersuchung einen auffälligen Befund ergeben, wären die Werte dieses Probanden nicht in die Studie eingeflossen.

2.6.4 cIMT-Messung mit Aloka ProSound alpha 7

Zunächst wurde der Schallkopf quer zur ACC auf den Hals aufgesetzt und die Bifurkation lokalisiert. Dann wurde der Schallkopf um 90° gedreht und die ACC längs im definierten Winkel mit Hilfe des Meijer Carotid Arc eingestellt. Die ACC sollte möglichst senkrecht mit scharfer Abbildung der schallkopfnahen und der schallkopffernen Wand auf dem Bildschirm zu sehen sein. Von dieser Einstellung wurden ein kurzer Videoclip und ein Bild gespeichert. Im Anschluss wurde hieraus in gezoomter Darstellung (16-fach) an der fernen Wand der ACC direkt nach der Bifurkation über eine Strecke von einem Zentimeter zum Zeitpunkt der Enddiastole, der dem Moment der R-Zacke im EKG entspricht, die IMT bestimmt.

Immer wenn die halbautomatische Messung nach Beurteilung des gemessenen Bildes durch den Untersucher fehlerhaft war, wurde die Messung am gleichen Bild wiederholt. Mit fehlerhaft ist gemeint, dass Grenzen der Wanddarstellung und der Messlinien nicht übereinstimmten. Führte dies auch nicht zum gewünschten Ergebnis, wurde ein neues Bild erstellt. Bei geringfügig fehlerhaften Messungen wurde nach Ermessen des Untersuchers mit dem Drehregler die Messung korrigiert. Manuelle Korrekturen dieser Art wurden soweit möglich vermieden und bei Durchführung im Datensatz vermerkt.

Maximal-, Minimal- und Durchschnittswert sowie Standardabweichung der Messung wurden gespeichert und alle gespeicherten Bilder ausgedruckt. Die Daten wurden dann in eine Excel-Tabelle eingetragen.

2.6.5 cIMT-Messung mit Panasonic Diagnostic Ultrasound System

Auch hier wurde der Schallkopf zunächst quer aufgesetzt und die Bifurkation dargestellt. Daraufhin wurde der Schallkopf gedreht und die ACC längs im vorgegebenen Winkel direkt proximal der Bifurkation eingestellt. Das Gerät erkannte über die ROI-Funktion selbst die ferne Wand und löste bei ausreichend guter Bildqualität zum Zeitpunkt der Enddiastole über die AUTO-Funktion eine Messung über einen Zentimeter hinweg aus. Der Untersucher musste lediglich durch die Schallkopfposition den ROI-Kasten direkt proximal der Bifurcation lokalisieren.

Im Anschluss wurde die automatische Messung in gezoomtem Zustand begutachtet und danach beurteilt, ob dargestellte Wand und Messlinie übereinstimmten. Schlechte Messungen oder Messungen mit stark lückenhaften Messlinien wurden verworfen und wiederholt.

Maximal-, Minimal- und Durchschnittswert der Messung wurden gespeichert und per USB-Stick exportiert. Anschließend wurden auch diese Werte in die Excel-Tabelle eingetragen.



Abbildung 10: cIMT-Messung des Panasonic Diagnostic Ultrasound System/CardioHealth Station

2.6.6 Zeitmessung

Um Aussagen zur Benutzerfreundlichkeit treffen zu können, wurde zusätzlich bei allen Probanden die Zeit gemessen und festgehalten, die die erste gesamte Untersuchung pro Untersucher und pro Gerät benötigte. Hierfür wurde eine Stoppuhr verwendet, wobei auf eine Minute genau gemessen wurde.

Die Stoppuhr wurde direkt vor der Eingabe der Probandendaten gestartet. Die Zeitmessung beinhaltete also die Dateneingabe (Probanden-ID, Probandeninitialen, Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Blutdruck und Untersucher), das Plaquescreening auf beiden Seiten sowie die je zwei cIMT-Messungen rechts und links. Nicht in der Zeitmessung mitinbegriffen waren das Hochfahren des Gerätes, die Positionierung der Probanden und das Abspeichern der Messungen.

2.6.7 Untersucher

Die Datenerhebung der Studie wurde von lediglich zwei Untersuchern durchgeführt, um durch Interobservervariabilitäten die Daten nicht zu verzerren.

Die Anamnese, die Erhebung der anthropometrischen Daten, die Messung von Blutdruck und Herzfrequenz und zwei Ultraschalluntersuchungen pro Gerät bei jedem der 40 Probanden wurde nur von Untersucher 1 durchgeführt.

Bei 17 Probanden führte Untersucher 2 eine weitere Ultraschalluntersuchung durch, um mit diesen Daten eine Interobservervariabilität für jedes der Geräte bestimmen zu können.

Beide Untersucher wurden vor Beginn der Studie in die Untersuchungsmethoden eingeführt, erlernten und übten diese gut ein. Nach Erstellen des Untersuchungsprotokolls wurde auch dieses zusammen geübt.

2.7 Statistische Auswertung der Daten

Alle erhobenen Daten wurden zunächst in eine Excel-Tabelle eingetragen, überprüft und schließlich auch mit Microsoft Excel für Mac 2011 ausgewertet.

Es wurden Mittelwerte durch die Formel für arithmetische Mittel berechnet:

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x^i = \frac{(x^1+x^2+\dots+x^n)}{n}$$

Standardabweichungen wurden nach der Formel für Standardabweichungen für Stichproben berechnet:

$$\sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{(n-1)}}$$

2.7.1 Übersicht der Studienpopulation

Von den Werten der Charakteristika Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, systolischer und diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz wurden sowohl Mittelwerte als auch die Standardabweichungen ermittelt.

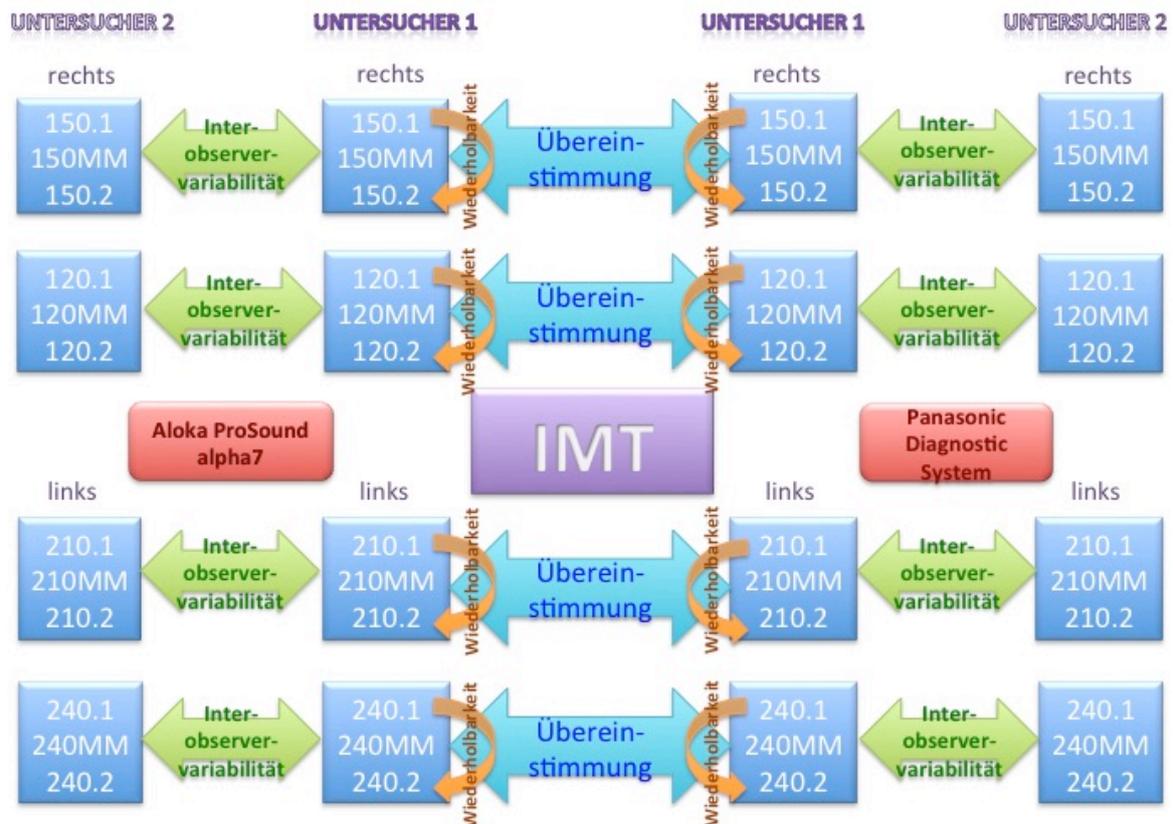


Abbildung 11: schematische Darstellung der Daten, die benutzt wurden zur Berechnung der Intra- und Interobservervariabilität beziehungsweise der Wiederholbarkeit der Messungen der einzelnen Geräte

Abkürzungen: IMT: Intima-Media-Thickness
 150.1, 120.1, 210.1, 240.1: erste Messung der Winkel 150°, 120°, 210°, 240°;
 150.2, 120.2, 210.2, 240.2: zweite Messung der Winkel 150°, 120°, 210°, 240°;
 150MM, 120MM, 210MM, 240MM: Mittelwert der Wertepaare der Winkel 150°, 120°, 210°, 240°;

2.7.2 cIMT-Werte

Um die erhobenen Daten mit bereits definierten Normwerten der cIMT für die Altersgruppe dieser Studie vergleichen zu können, wurden die Mittelwerte der Wertepaare der cIMT-Messungen zunächst nach dem Kriterium Geschlecht aufgeteilt und die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen für die ACC dextra und sinistra berechnet. Hierfür wurden die Daten der zwei Winkel jeder Seite zusammengefasst; Winkel 150° und 120° für die ACC dextra, Winkel 210° und 240° für die ACC sinistra. Zusätzlich wurden mittels eines T-Tests nach Welch mit dem Programm StatPlus überprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen IMT-Werten der beiden Geräte besteht. Da hier zwei abhängige Stichproben aus den Messungen gleicher Untersuchungseinheiten vorlagen, wurde der gepaarte zweistichprobenartige T-Test gewählt. Das Signifikanzniveau wurde auf 95 % festgelegt.

Die Formel für den gepaarten zweistichprobenartigen T-Test (T), bestehend aus den Mittelwerten der Werte gemessen mit Methode X und Y ($\bar{x}_{X/Y}$), der hypothetischen Differenz der Mittelwerte (μ), der Standardabweichung der Differenzen der Mittelwerte (S_d) und der Anzahl der Messobjekte (N), lautet:

$$T = \frac{\bar{x}_X - \bar{x}_Y - \mu}{S_d \sqrt{N}} \quad (\text{Welch 1947})$$

2.7.3 Normalverteilungsprüfung

Um die nachfolgend beschriebenen statistischen Methoden durchführen zu können, musste zunächst gezeigt werden, dass die Daten in etwa einer Normalverteilung folgen.

Dies wurde graphisch anhand von Histogrammen umgesetzt. Hierfür wurden die Mittelwerte der Wertepaare aller Winkel eines Probanden aus den Messungen eines Gerätes zusammengefasst. Diese Histogramme wurden mittels des Programms StatPlus berechnet.

2.7.4 Bland-Altman-Methode zur Bestimmung der Geräteübereinstimmung hinsichtlich der Messwerte

Für den Gerätevergleich wurde die Methode nach Bland und Altman angewendet, bei der der Grad der Übereinstimmung der jeweiligen Messmethode der zwei Geräte quantifiziert und graphisch dargestellt wird. (Bland and Altman 1999)

2.7.4.1 Verzerrung

Die Verzerrung (d) beschreibt die durchschnittliche Differenz der mit unterschiedlichen Methoden gemessenen Werte und zeigt somit, ob eine Messmethode dazu tendiert größer beziehungsweise kleiner zu messen als die Andere.

2.7.4.2 95%-Übereinstimmungsgrenzen

Die 95%-Übereinstimmungsgrenzen geben den Bereich an, in dem 95 % der Differenzen der zusammengehörigen Werte der unterschiedlichen Methoden liegen. Sie werden mit $d \pm 1,96 s$ berechnet. Wobei s die Standardabweichung dieser Werte darstellt.

Bland und Altman empfehlen, Ausreißer-Werte nicht aus den Berechnungen herauszunehmen.

Die 95%-Konfidenzintervalle der Übereinstimmungsgrenzen werden aus einem Faktor, abhängig von der Stichprobengröße ($n=40$) und der Varianz der Differenzen (s^2), berechnet:

$$\left(\frac{1}{n} + \frac{1,96^2}{2(n-1)}\right) \cdot s^2 = 1,833 \cdot s^2$$

2.7.4.3 Graphische Darstellung

Um die oben genannten Parameter graphisch darzustellen, werden im sogenannten Bland-Altman-Plot die Mittelwerte der zwei mit unterschiedlichen Methoden gemessenen Werte gegen die Differenzen dieser Werte in einem Punktediagramm aufgetragen. Der Mittelwert soll hierbei dem wahren Wert am nächsten kommen. Zusätzlich werden die 95%-Übereinstimmungsgrenzen und die Verzerrung in Form von Linien eingetragen.

Bei wiederholten Messungen, den Wertepaaren (siehe Abbildung 11), wird bei beiden Messmethoden X und Y empfohlen, mit den Mittelwerten der wiederholten Messungen zu rechnen. Die Verzerrung bleibt von dieser Mittelung der Daten unbeeinflusst, die Standardabweichung wird jedoch unterschätzt. Deswegen müssen in diesen Fällen die Standardabweichungen (s) beziehungsweise Varianzen (s^2) wie folgt modifiziert werden:

$$s^2(\text{neu}) = s^2 + \frac{s^2(x)}{2} + \frac{s^2(y)}{2}$$

Der Bland-Altman-Plot wurde einerseits für jeden der vier Winkel einzeln und andererseits für die zwei Winkel jeder Seite zusammen mit den Mittelwerten der Wertepaare erstellt (siehe hierfür auch Abbildung 11).

Um Aussagen über die klinische Relevanz der Streuung treffen zu können, wurde die Distanz von der oberen und unteren 95%-Übereinstimmungsgrenze zu der Verzerrungslinie berechnet. Der Betrag dieser Distanzen ist gleich und stellt die Schwankungsbreite dar, in der Werte liegen können, wenn mit beiden Geräten gemessen wird. Der Betrag dieser Distanzen entspricht im Wesentlichen dem unten beschriebenen Wiederholbarkeitskoeffizienten. (Bland and Altman 1999)

2.7.4.4 Sensitivitätsanalyse

Wie oben bereits erwähnt, wurden Ausreißer-Werte nicht aus den Berechnungen herausgenommen. Um jedoch ihr Ausmaß abschätzen zu können wurde für alle Winkel ein Bland-Altman-Plot ohne die Ausreißer berechnet. Als Ausreißer wurden diejenigen Werte definiert, die über dem Wert

$$75\text{-\%}-\text{Quantil} + 1,5 \cdot (75\text{-\%}-\text{Quantil} - 25\text{-\%}-\text{Quantil})$$

oder unter dem Wert

$$25\text{-\%}-\text{Quantil} + 1,5 \cdot (75\text{-\%}-\text{Quantil} - 25\text{-\%}-\text{Quantil})$$

lagen. (Caputo, Fahrmeier et al. 2008)

2.7.5 Konkordanz-Korrelation nach Lin zur Bestimmung der Geräteübereinstimmung hinsichtlich der Messwerte

Zusätzlich wurden für den Gerätevergleich der beiden Ultraschallgeräte Konkordanz-Korrelationskoeffizienten nach Lin berechnet. Hierfür wurden die gleichen Werte miteinander verglichen wie in den Bland-Altman-Plots: die Mittelwerte der Wertepaare der beiden Geräte für jeden Winkel einzeln (CCC) und für die Werte der Winkel einer Seite zusammengenommen (CCC^*_{rechts} , bzw. CCC^*_{links}).

Der Korrelationskoeffizient nach Lin wird berechnet aus dem Pearson-Korrelationskoeffizienten (ρ), den Mittelwerten (\bar{x}) und den Standardabweichungen (s) der Variablen der zwei Methoden X und Y.

Die Formel hierfür lautet:

$$CCC = \frac{2\rho}{\frac{s_X + s_Y}{s_Y} + \frac{s_Y}{s_X} + \frac{(\bar{x}_x - \bar{x}_y)^2}{s_X \cdot s_Y}} \quad (\text{Lin 1989})$$

2.7.6 Bland-Altman-Methode zur Bestimmung der Wiederholbarkeit der Messwerte eines Gerätes

Um Aussagen über die Übereinstimmung von Messmethoden treffen zu können, wird von Bland und Altman empfohlen, zusätzlich die Variabilität innerhalb der einzelnen Geräte zu bestimmen. Eine große Streuung zwischen den beiden Messmethoden kann auch durch eine hohe Variabilität der Messungen eines der beiden Geräte bedingt sein.

Auch hierfür wurden Bland-Altman-Plots separat für jedes Gerät für jeden Winkel einzeln und für alle Winkel zusammen angefertigt. Für diese Plots wurden die Einzelmesswerte der Wertepaare verwendet (siehe hierfür auch Abbildung 11). Die Mittelwerte der Wertepaare wurden gegen deren Differenzen aufgetragen und die Übereinstimmungslinien bestimmt. Eine Modifizierung der Standardabweichungen war hier nicht nötig, da mit den einzelnen Werten der Wertepaare, und somit nicht mit gemittelten Daten, gerechnet wurde. Um die Wiederholbarkeit mit einem Wert zu quantifizieren und dann zu vergleichen, definierten Bland und Altman in ihrem Paper den sogenannten Wiederholbarkeitskoeffizienten (WK), der sich aus der Standardabweichung (s_w) aller Differenzen berechnet:

$$WK = 1,96\sqrt{2} \cdot s_w = 2,77 \cdot s_w$$

Dieser wurde für jedes Gerät bestimmt. (Bland and Altman 1999)

2.7.7 Intraklassen-Korrelation zur Bestimmung der Wiederholbarkeit der Messwerte eines Gerätes

Auch für die Wiederholbarkeit der Messwerte der einzelnen Geräte wurden Korrelationsberechnungen vorgenommen. In diesem Fall wurde, da es sich um eine Intraobservervariabilität handelte, der Intraklassen-Korrelationskoeffizient ermittelt. Hierfür wurden die gleichen Werte miteinander verglichen wie in den Bland-Altman-Plots: die zusammengehörigen Einzelwerte der Wertepaare sowohl für jeden Winkel einzeln (ICC) als auch für die Winkel jeder Seite zusammengenommen (ICC^*_{rechts} , beziehungsweise ICC^*_{links}) für jedes Gerät separat.

Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient wird berechnet aus dem Mittelwert der Varianzen der jeweiligen Einzelwerte eines Probanden (s_w^2) und der Varianz der Einzelwerte zwischen den Probanden (s_b^2).

Die Formel hierfür lautet: $ICC = \frac{s_b^2}{s_b^2 + s_w^2}$ (Fleiss 1973)

2.7.8 Bland-Altman-Methode zur Bestimmung der Interobservervariabilität

Wir erachteten auch die Frage nach der Verlässlichkeit der Geräte bei Messungen der cIMT durch unterschiedliche Untersucher als wichtig für einen Gerätevergleich.

Um hierfür Parameter zu bestimmen, anhand derer man die Interobservervariabilität der Geräte vergleichen konnte, wurden die Werte der 17 Probanden genauer untersucht, bei denen von beiden Untersuchern die cIMT-Werte bestimmt wurden.

Es wurden Bland-Altman-Plots für die Mittelwerte der Wertepaare für jedes Gerät separat zum einen für jeden Winkel einzeln und zum anderen für die Werte jeder Seite zusammengenommen angefertigt. (Bland and Altman 1999)

2.7.9 Konkordanz-Korrelation nach Lin zur Bestimmung der Interobservervariabilität

Anhand von Konkordanz-Korrelationen nach Lin wurden die Korrelationskoeffizienten der Mittelwerte der Wertepaare (CCC') aller Winkel einzeln und für beide Winkel einer Seite zusammengenommen (CCC'^*_{rechts} und CCC'^*_{links}) für jedes der beiden Geräte von beiden Untersuchern bestimmt und jeweils die Werte in einem Punktdiagramm gegeneinander aufgetragen. (Lin 1989)

2.7.10 Zeitmessung

Die Werte der Zeitmessungen von beiden Untersuchern wurden für jedes Gerät einzeln zu einem Mittelwert zusammengefasst und die jeweilige Standardabweichung berechnet.

2.7.11 Korrekturen bei Aloka ProSound alpha 7

Die Anzahl aller manuellen Korrekturen mit dem Drehregler bei dem Gerät Aloka ProSound wurde bestimmt und der Prozentanteil der Korrekturen an allen Einzelmessungen des halbautomatisch messenden Aloka-Geräts berechnet.

2.7.12 Angabe der „Standardabweichungen“ bei Aloka ProSound alpha 7

Um herauszufinden, ob die vom Aloka-Gerät angegebenen Standardabweichungen bei der IMT-Messung eine Aussage bezüglich der Genauigkeit der Messung trifft, wurden für alle Wertepaare aller vier Winkel gemeinsam Intraklassen-Korrelationen (ICC') berechnet, in die nur die Wertepaare mit aufgenommen wurden, die bei beiden Einzelmessungen maximal eine Standardabweichung von 0,5 erreichten. Falls ein oder beide Einzelmessungen eine Standardabweichung von größer 0,5 aufwiesen, wurden diese exkludiert.

Zusätzlich wurde dieses Verfahren auch für Einzelmessungen, die maximal eine Standardabweichung von 0,4 erreichten, angewendet und auch für diese Werte die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC'') berechnet. (Fleiss 1973)

3 Ergebnisse

Sämtliche Daten aller 40 Probanden wurden in die Auswertung aufgenommen. Für alle Auswertungen außer für die Interobservervariabilität, die Zeitmesswerte und die Korrekturanzahl beim Gerät Aloka ProSound wurden lediglich die Daten des Untersuchers 1 verwendet.

3.1 Übersicht der Studienpopulation

In Tabelle 1 wurden die Charakteristika der 40 Probanden zusammengefasst. Das durchschnittliche Alter betrug $24 \pm 2,5$ Jahre, 65 % der Probanden waren weiblich und der durchschnittliche BMI betrug $23 \pm 2,7 \frac{kg}{m^2}$. Bei keinem der Probanden waren kardiovaskuläre Vorerkrankungen bekannt.

Tabelle 1: Übersicht der Studienpopulation

Charakteristika	Daten
N	40
Alter (Jahre)	24 ± 2,5
Frauen	26 (65 %)
Größe (m)	1,74 ± 0,09
Gewicht (kg)	69 ± 13
BMI ($\frac{kg}{m^2}$)	23 ± 2,7
BD sys (mmHg)	124 ± 11
BD dia (mmHg)	75 ± 7
Herzfrequenz ($\frac{1}{min}$)	66 ± 13
kardiovaskulär Erkrankte	0 (0 %)

Legende: Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung beziehungsweise in Prozent angegeben.

Abkürzungen: N: Anzahl der Studienpopulation, BMI: Body-Mass-Index, BD sys: systolischer Blutdruck, BD dia: diastolischer Blutdruck

3.2 Geschlechtsspezifische cIMT-Werte

Die durchschnittliche Dicke der cIMT, gemessen mit Aloka ProSound, betrug bei Frauen $0,53 \pm 0,04$ mm und bei Männern $0,55 \pm 0,04$ mm. Gemessen mit der CardioHealth Station betrug die cIMT durchschnittlich bei Frauen $0,48 \pm 0,05$ mm und bei Männern $0,50 \pm 0,06$ mm. Somit waren die cIMT-Werte der Frauen sowie der Männer beim vollautomatisch messenden Panasonic-Gerät signifikant kleiner ($p_{Frauen} = 0,0251$; $p_{Männer} = 0,0252$).

cIMT-Werte, die zusätzlich nach den Seiten sortiert wurden, sind in Tabelle 2 abgebildet.

Tabelle 2: IMT-Werte sortiert nach Gerät, Geschlecht und Seite

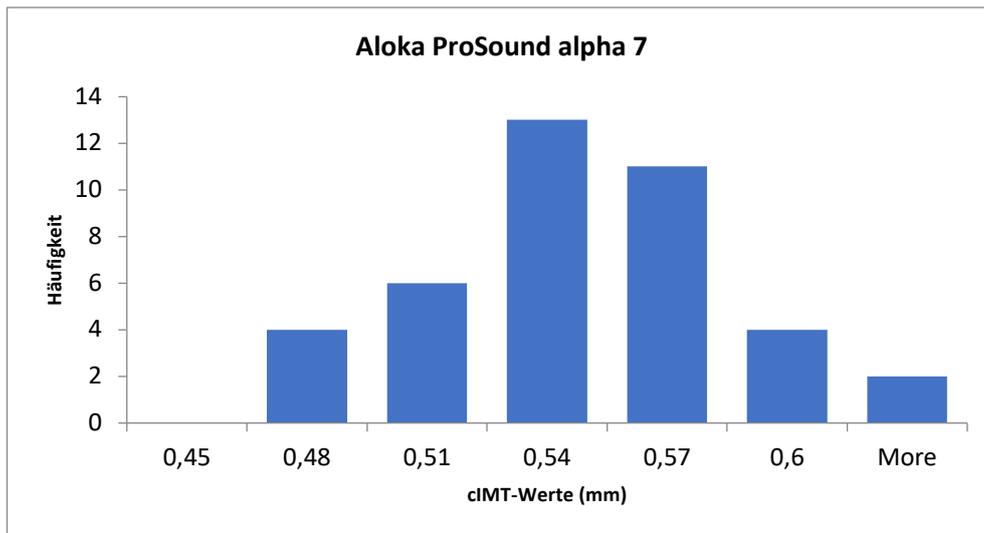
cIMT (mm)	N'	Aloka ProSound alpha 7	Panasonic Diagnostic Ultrasound System	p-Wert
Frauen ACC dextra	26	0,53 ± 0,03	0,48 ± 0,05	0,0252*
Frauen ACC sinistra	26	0,52 ± 0,04	0,47 ± 0,04	0,0252*
Männer ACC dextra	14	0,55 ± 0,05	0,50 ± 0,06	0,0253*
Männer ACC sinistra	14	0,56 ± 0,04	0,51 ± 0,06	0,0254*

Legende: Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Um Unterschiede der Messungen festzustellen wurde ein gepaarter zweistichprobenartiger T-Test errechnet. $p < 0,05$ wurden als signifikant angesehen und mit einem * markiert.

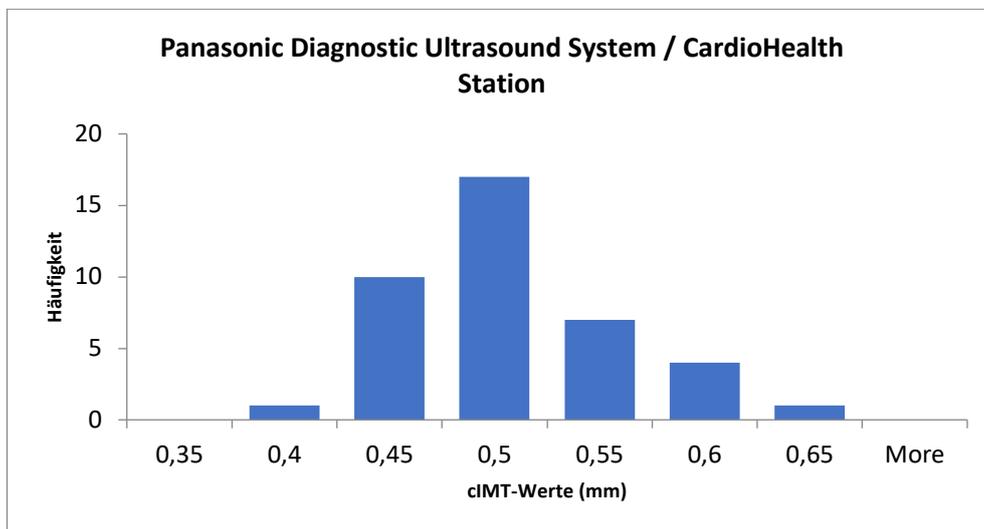
Abkürzungen: IMT: Intima-Media-Thickness, N': Anzahl der Probanden, ACC: Arteria carotis communis

3.3 Normalverteilungsprüfung

Die Histogramme in Abbildung 12, berechnet aus den Mittelwerten aller Winkel jedes Probanden, zeigen, dass die Daten beider Geräte in etwa einer Normalverteilung folgen.



Histogramm der cIMT-Werte gemessen mit Aloka ProSound alpha 7



Histogramm der cIMT-Werte gemessen mit Panasonic Diagnostic Ultrasound System/CardioHealth Station

Abbildung 12: Normalverteilungsprüfung beider Geräte

3.4 Bland-Altman-Methode zur Bestimmung der Geräteübereinstimmung hinsichtlich der Messwerte

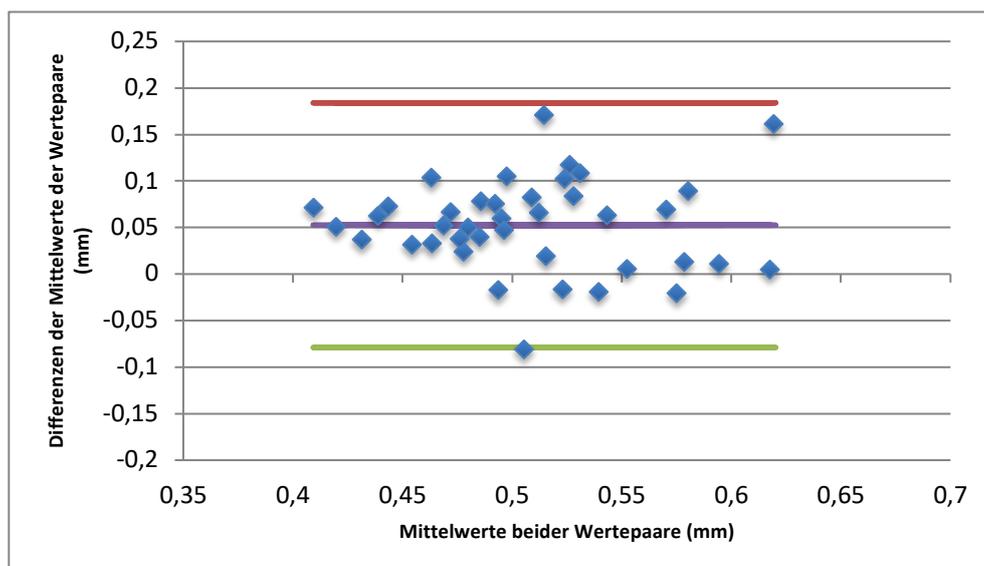
Die Bland-Altman-Plots für die Winkel 150°, 120°, 210° und 240° aus den Mittelwerten der Wertepaare beider Geräte sind in Abbildung 13 dargestellt.

Die Verzerrung (d), in den Plots lila dargestellt, liegt durchschnittlich auf der Höhe $d_{gs} = 0,050 \pm 0,004$ mm ($d_{150} = 0,053$ mm bei Winkel 150°, $d_{120} = 0,048$ mm bei Winkel 120°, $d_{210} = 0,045$ mm bei Winkel 210° und $d_{240} = 0,054$ mm bei Winkel 240°). Alle Verzerrungen sind positiv. Da d die Differenz aus den Messwerten des halbautomatisch messenden Geräts der Firma Hitachi Aloka Medical und den Messwerten des vollautomatisch messenden Geräts der Firma Panasonic ist, misst somit das halbautomatische Gerät im Durchschnitt 0,05 mm größer als das vollautomatische.

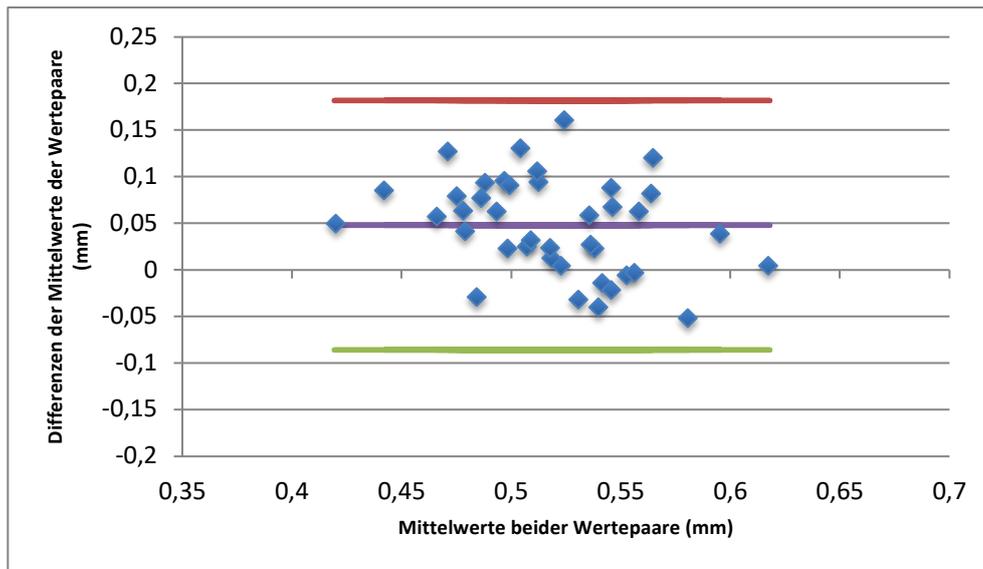
Die 95%-Übereinstimmungslinien sind mit rot ($d+1,96s$) und grün ($d-1,96s$) in den Plots eingetragen und zeigen den Bereich, in dem sich 95 % der Differenzen der Messwerte befinden.

Sowohl die Daten dieser Übereinstimmungslinien zusammen mit deren Konfidenzintervallen als auch der Verzerrungslinien sind in Tabelle 3 aufgelistet.

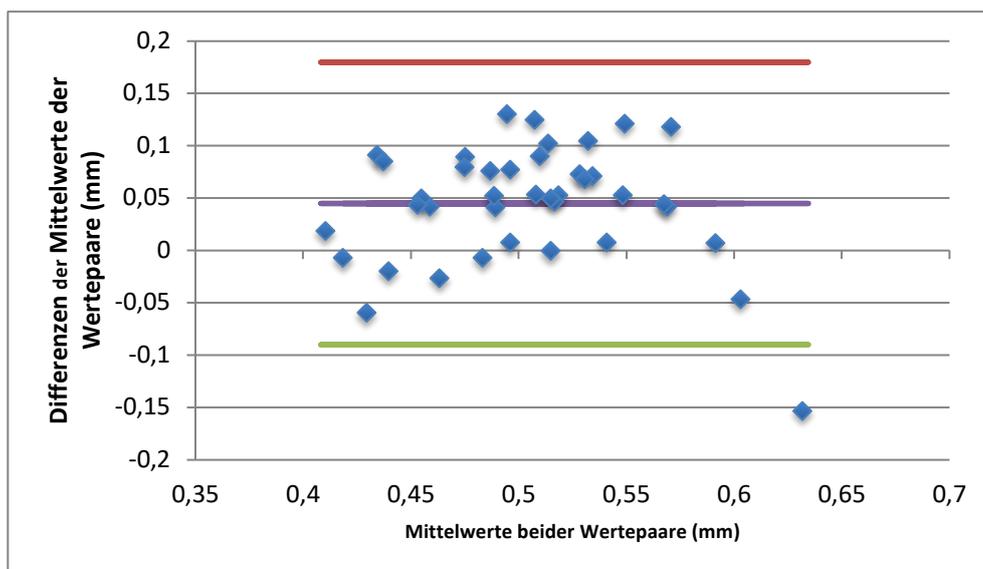
Zusätzlich gibt Tabelle 3 noch die Werte $\pm (d+1,96s)-d$, die jeweils der Hälfte des Bereichs zwischen den 95%-Übereinstimmungslinien entspricht, an. Um diese Distanz können die Differenzen der gemessenen Werte ins Positive beziehungsweise Negative schwanken.



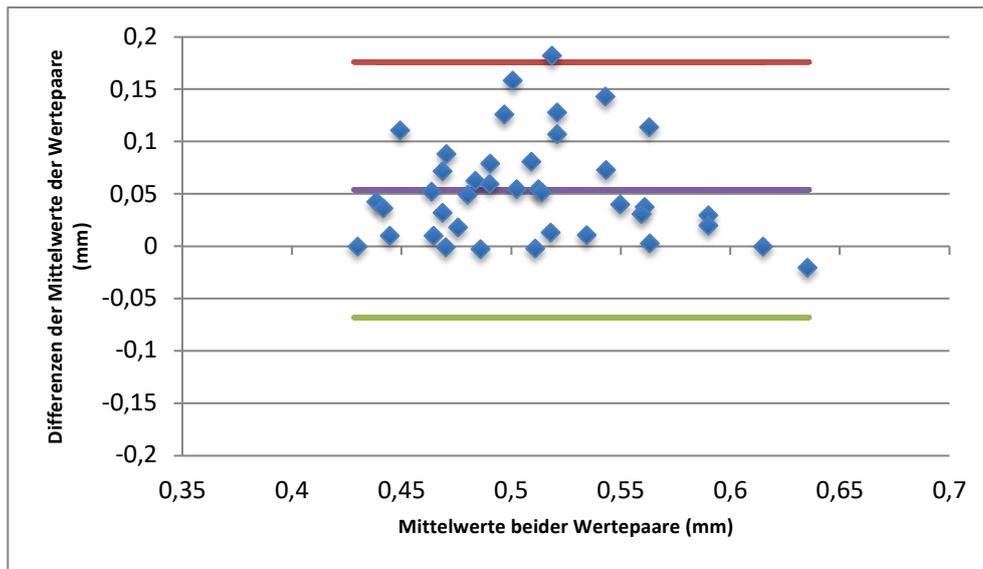
Bland-Altman-Plot der Geräteübereinstimmung des Winkels 150° der ACC dextra



Bland-Altman-Plot der Geräteübereinstimmung des Winkels 120° der ACC dextra



Bland-Altman-Plot der Geräteübereinstimmung des Winkels 210° der ACC sinistra



Bland-Altman-Plot der Geräteübereinstimmung des Winkels 240° der ACC sinistra

Abbildung 13: Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmungen für jeden Winkel einzeln; berechnet aus den Mittelwerten der Wertepaare

Legende: rot: obere 95%-Übereinstimmungslinie
 grün: untere 95%-Übereinstimmungslinie
 lila: Verzerrungslinie

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

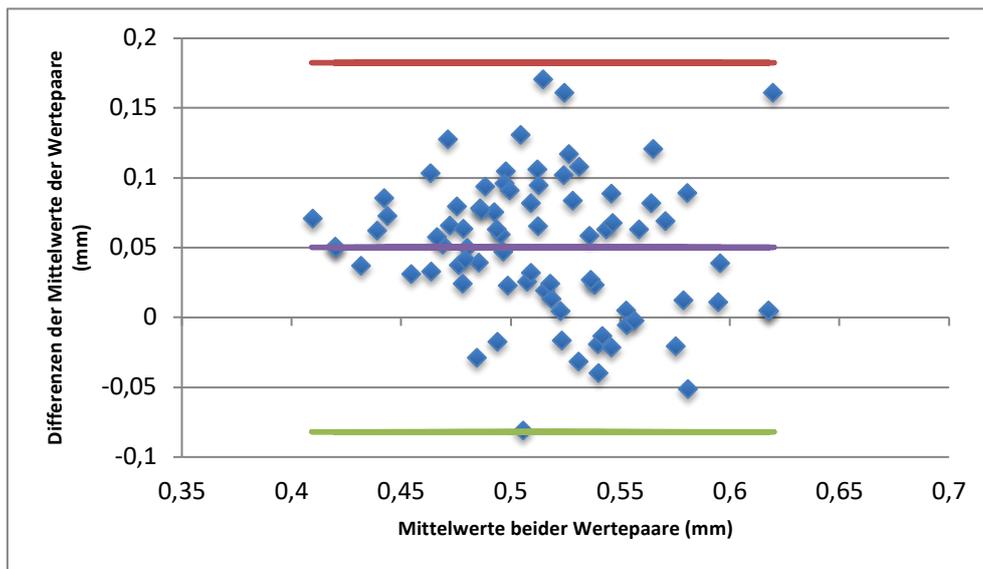
Tabelle 3: Daten zu Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmungen hinsichtlich der Messwerte für jeden Winkel einzeln (entsprechend Abbildung 13)

Bland-Altman-Plots	Winkel 150° der ACC dextra	Winkel 120° der ACC dextra	Winkel 210° der ACC sinistra	Winkel 240° der ACC sinistra
d (mm)	0,053	0,048	0,045	0,054
$d + 1,96 s$	0,184	0,182	0,18	0,176
$d - 1,96 s$	- 0,079	- 0,086	- 0,09	- 0,068
$\pm 1,833 \cdot s^2$	$\pm 0,005$	$\pm 0,005$	$\pm 0,006$	$\pm 0,004$
$\pm (d + 1,96 s) - d$ (mm)	$\pm 0,131$	$\pm 0,134$	$\pm 0,135$	$\pm 0,122$

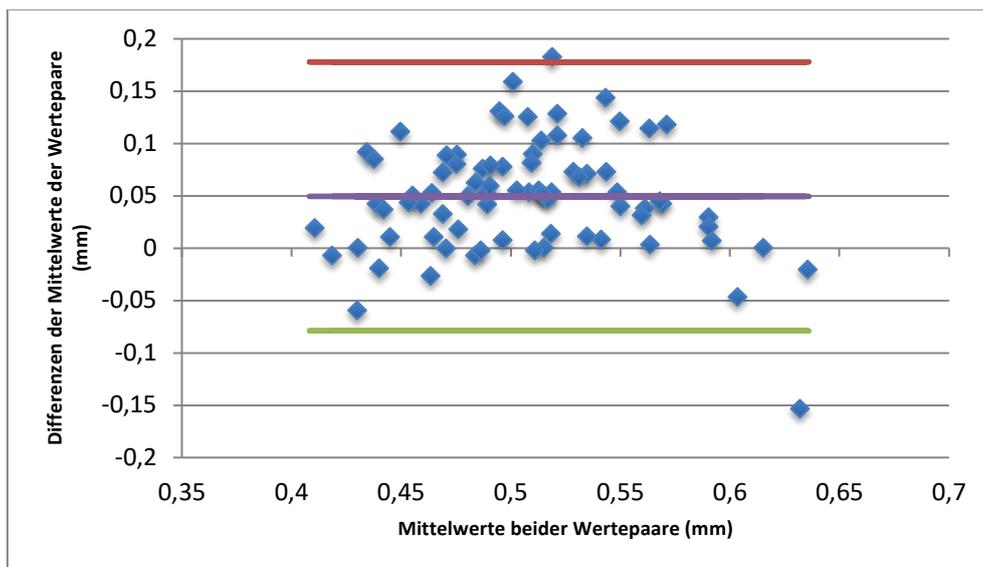
Legende: d stellt die Verzerrung dar; $d + 1,96s$ stellt die obere 95%-Übereinstimmungsgrenze und $d - 1,96s$ die untere 95%-Übereinstimmungsgrenze dar; $\pm 1,833 \cdot s^2$ bezeichnet das Konfidenzintervall der 95%-Übereinstimmungsgrenzen; $\pm (d + 1,96 s) - d$ ist der Bereich, in dem 95 % der Differenzen liegen können, wenn sie mit beiden Geräten erhoben werden;

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

In Abbildung 14 sind Bland-Altman-Plots dargestellt, die aus allen Mittelwerten der Wertepaare einer Seite gebildet wurden. Die Verzerrungslinien liegen sowohl für die Messwerte der ACC dextra als auch der ACC sinistra bei $d = 0,05$ mm. Die Distanz, um die die Differenzen der Messwerte schwanken können, ist bei der ACC dextra ($\pm (d+1,96s)-d = 0,132$) etwas größer als bei der ACC sinistra ($\pm (d+1,96s)-d = 0,128$). Alle Werte der Bland-Altman-Plots aus Abbildung 14 sind in Tabelle 4 aufgeführt.



Bland-Altman-Plot der Geräteübereinstimmung der Winkel 150° und 120° der ACC dextra



Bland-Altman-Plot der Geräteübereinstimmung der Winkel 210° und 240° der ACC sinistra

Abbildung 14: Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmung für jede Seite einzeln; berechnet aus den Mittelwerten der Wertepaare

Legende: rot: obere 95%-Übereinstimmungslinie
 grün: untere 95%-Übereinstimmungslinie
 lila: Verzerrungslinie

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

Tabelle 4: Daten zu Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmungen hinsichtlich der Messwerte für jede Seite einzeln (entsprechend Abbildung 14)

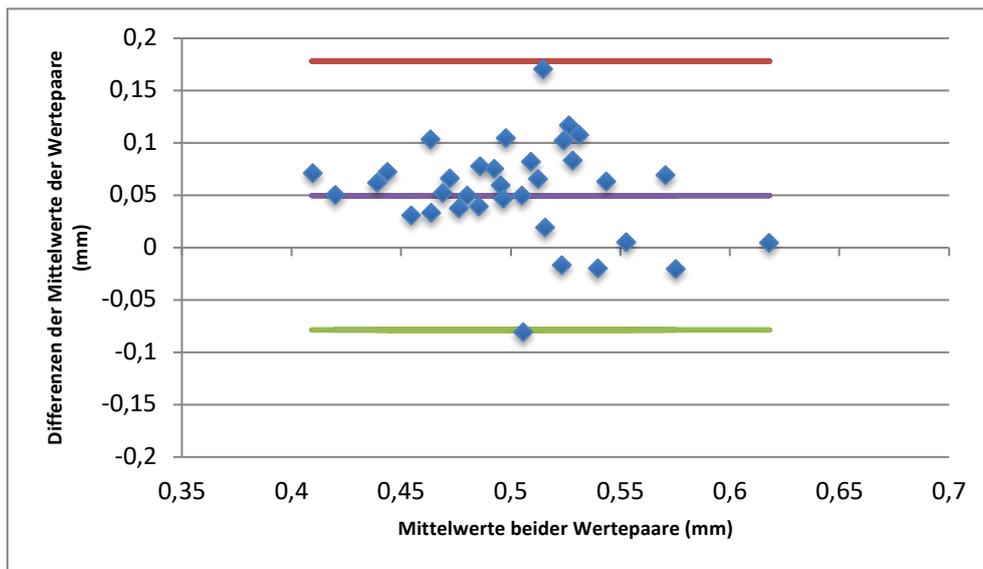
Bland-Altman-Plots	Winkel 150° und 120° der ACC dextra	Winkel 210° und 240° der ACC sinistra
d (mm)	0,05	0,049
$d + 1,96 s$	0,182	0,178
$d - 1,96 s$	- 0,082	- 0,079
$\pm 1,833 \cdot s^2$	$\pm 0,005$	$\pm 0,005$
$\pm (d + 1,96 s) - d$ (mm)	$\pm 0,132$	$\pm 0,128$

Legende: d stellt die Verzerrung dar; $d + 1,96s$ stellt die obere 95%-Übereinstimmungsgrenze und $d - 1,96s$ die untere 95%-Übereinstimmungsgrenze dar; $\pm 1,833 \cdot s^2$ bezeichnet das Konfidenzintervall der 95%-Übereinstimmungsgrenzen; $\pm (d + 1,96 s) - d$ ist der Bereich, in dem 95 % der Differenzen liegen können, wenn sie mit beiden Geräten erhoben werden;

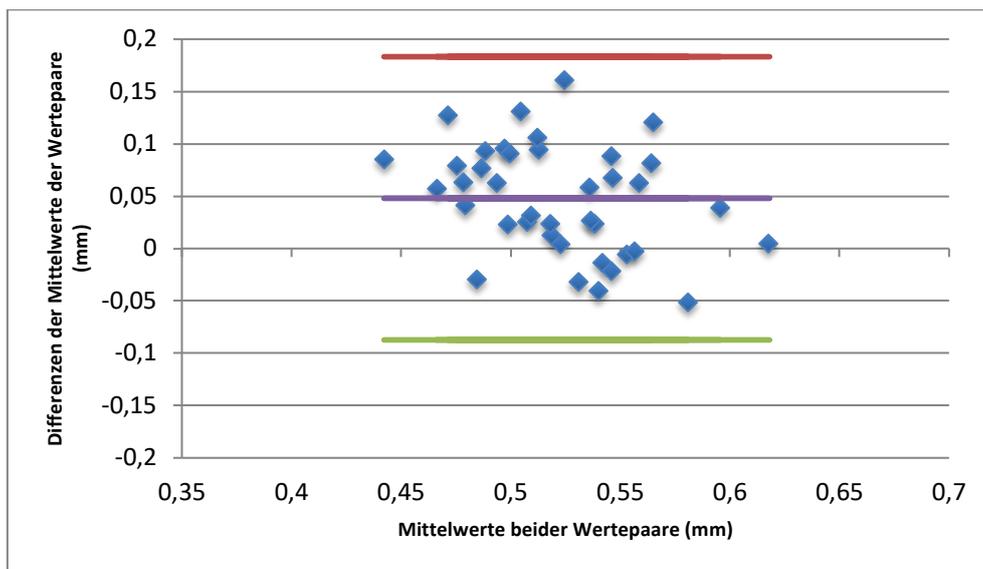
Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

Welchen Effekt Ausreißer auf die Ergebnisse haben, zeigt Abbildung 15. Hierin wurden Bland-Altman-Plots ohne Ausreißer erstellt.

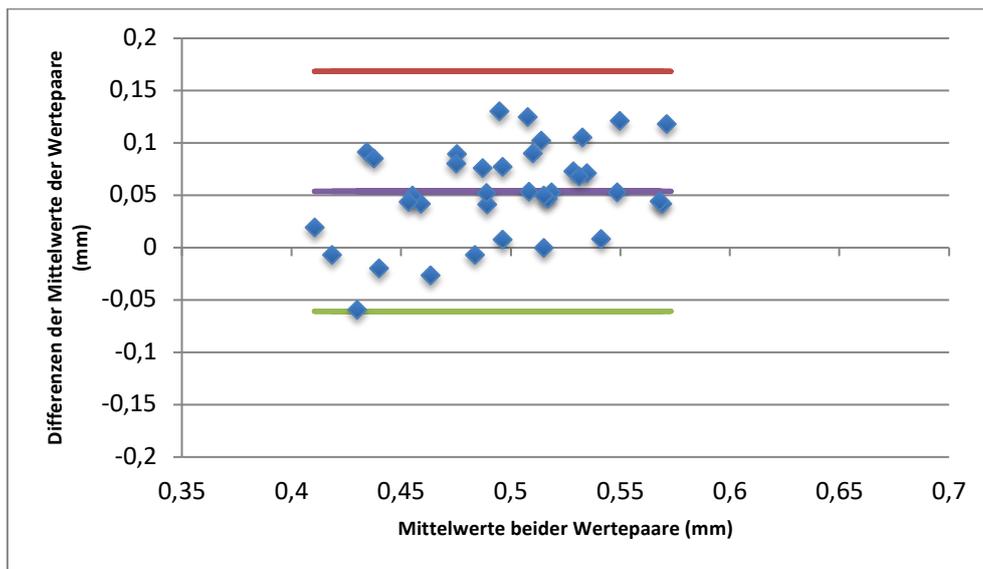
Im Falle des Winkels 210°, bei dem die meisten Ausreißer - nämlich 3 - auftraten, betrug die Distanz, um die die Differenzen schwanken können ohne Ausreißer 0,115 mm (mit Ausreißern: $\pm (d + 1,96 s) - d = 0,135$ mm). Tabelle 5 zeigt ergänzend die Werte der Verzerrungslinien, der 95%-Übereinstimmungslinien und der Konfidenzintervalle des Bland-Altman-Plot des Winkels 210° mit und ohne Ausreißer im Vergleich.



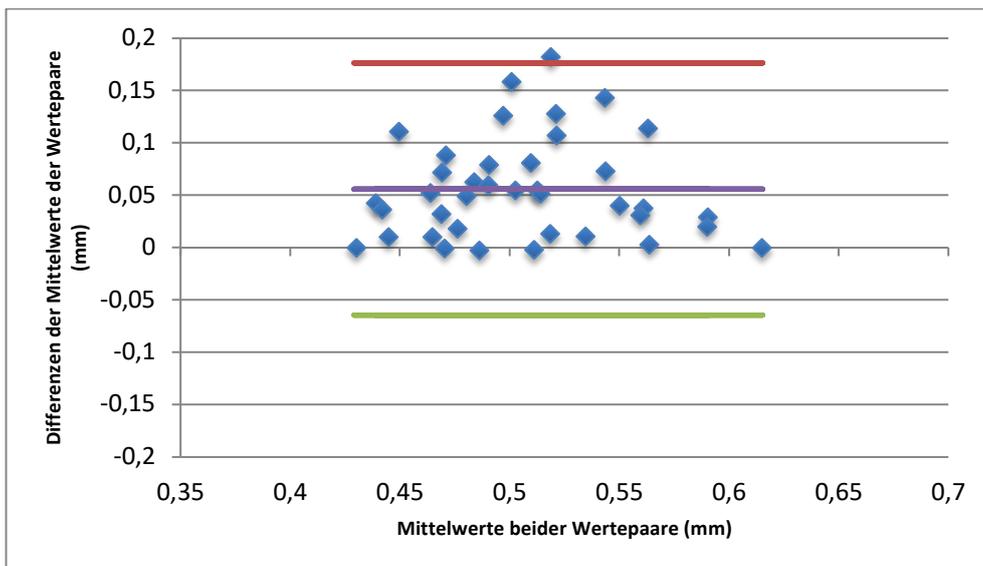
Bland-Altman-Plot der Gerätübereinstimmung des Winkels 150° der ACC dextra ohne Ausreißer-Werte (Die Messwerte eines Probanden enthielten Ausreißer.)



Bland-Altman-Plot der Gerätübereinstimmung des Winkels 150° der ACC dextra ohne Ausreißer-Werte (Die Messwerte eines Probanden enthielten Ausreißer.)



Bland-Altman-Plot der Gerätübereinstimmung des Winkels 210° der ACC sinistra ohne Ausreißer-Werte (Die Messwerte von drei Probanden enthielten Ausreißer.)



Bland-Altman-Plot der Gerätübereinstimmung des Winkels 240° der ACC sinistra ohne Ausreißer-Werte (Die Messwerte eines Probanden enthielten Ausreißer.)

Abbildung 15: Sensitivitätsanalyse: Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmung ohne Ausreißer; berechnet aus den Mittelwerten der Wertepaare

Legende: rot: obere 95%-Übereinstimmungslinie
 grün: untere 95%-Übereinstimmungslinie
 lila: Verzerrungslinie

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

Tabelle 5: Daten zu Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmung mit und ohne Ausreißer im Vergleich (entsprechend Abbildung 15)

Daten zu Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmung des Winkels 150° mit und ohne Ausreißer im Vergleich

Bland-Altman-Plots	Winkel 150° der ACC dextra mit Ausreißer	Winkel 150° der ACC dextra ohne Ausreißer
d (mm)	0,053	0,05
$d + 1,96 s$	0,184	0,178
$d - 1,96 s$	- 0,079	- 0,079
$\pm 1,833 \cdot s^2$	0,005	0,004
$\pm (d + 1,96 s) - d$ (mm)	0,131	0,128

Daten zu Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmung des Winkels 120° mit und ohne Ausreißer im Vergleich

Bland-Altman-Plots	Winkel 120° der ACC dextra mit Ausreißer	Winkel 120° der ACC dextra ohne Ausreißer
d (mm)	0,048	0,048
$d + 1,96 s$	0,182	0,183
$d - 1,96 s$	- 0,086	- 0,087
$\pm 1,833 \cdot s^2$	0,005	0,005
$\pm (d + 1,96 s) - d$ (mm)	0,134	0,135

Daten zu Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmung des Winkels 210° mit und ohne Ausreißer im Vergleich

Bland-Altman-Plots	Winkel 210° der ACC sinistra mit Ausreißer	Winkel 210° der ACC sinistra ohne Ausreißer
d (mm)	0,045	0,054
$d + 1,96 s$	0,18	0,168
$d - 1,96 s$	- 0,09	- 0,061
$\pm 1,833 \cdot s^2$	0,006	0,004
$\pm (d + 1,96 s) - d$ (mm)	0,135	0,115

Daten zu Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmung des Winkels 240° mit und ohne Ausreißer im Vergleich

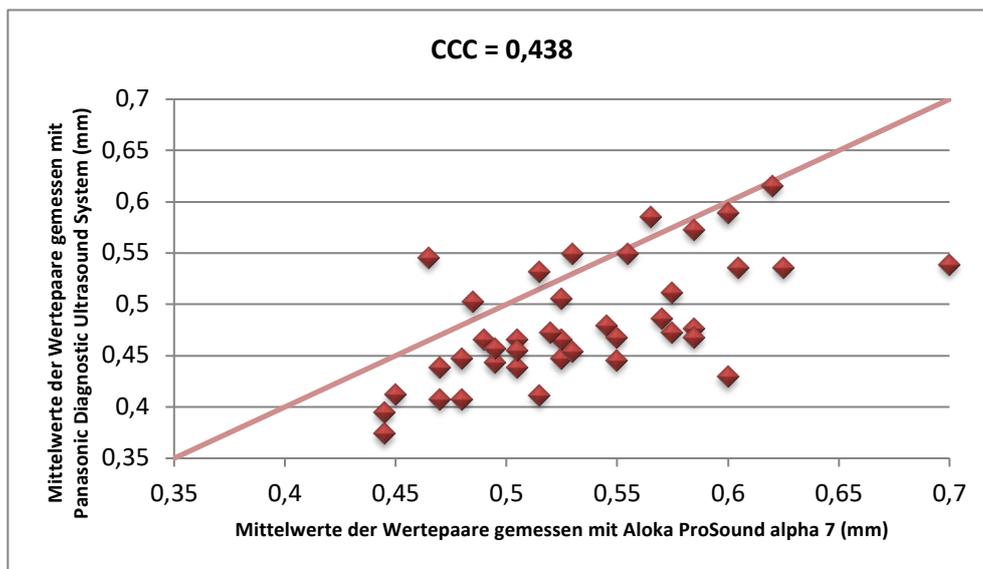
Bland-Altman-Plots	Winkel 240° der ACC sinistra mit Ausreißer	Winkel 240° der ACC sinistra ohne Ausreißer
d (mm)	0,054	0,056
$d + 1,96 s$	0,176	0,176
$d - 1,96 s$	- 0,068	- 0,064
$\pm 1,833 \cdot s^2$	0,004	0,004
$\pm (d + 1,96 s) - d$ (mm)	0,122	0,12

Legende: d stellt die Verzerrung dar; $d + 1,96s$ stellt die obere 95%-Übereinstimmungsgrenze und $d - 1,96s$ die untere 95%-Übereinstimmungsgrenze dar; $\pm 1,833 \cdot s^2$ bezeichnet das Konfidenzintervall der 95%-Übereinstimmungsgrenzen; $\pm (d + 1,96 s) - d$ ist der Bereich, in dem 95 % der Differenzen liegen können, wenn sie mit beiden Geräten erhoben werden;

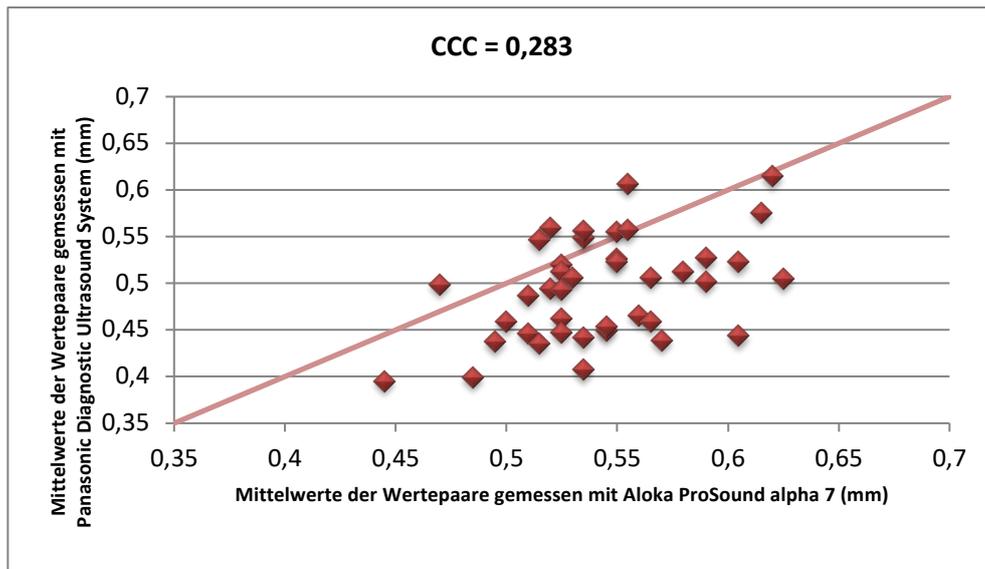
Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

3.5 Konkordanz-Korrelation nach Lin zur Bestimmung der Geräteübereinstimmung

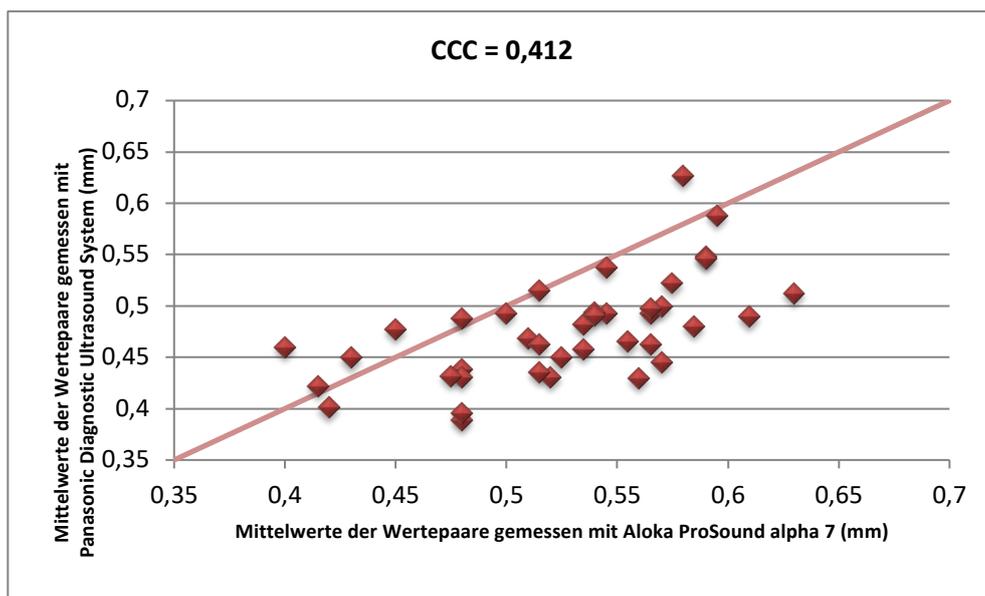
Die Korrelations-Plots in Abbildung 16 zeigen jeweils die Übereinstimmung der Messwerte für die Winkel 150°, 120°, 210° und 240°. Die Konkordanz-Korrelationskoeffizienten nach Lin betragen $CCC_{150}=0,438$ (Winkel 150° der ACC dextra), $CCC_{120}=0,283$ (Winkel 120° der ACC dextra), $CCC_{210}=0,412$ (Winkel 210° der ACC sinistra) und $CCC_{240}=0,404$ (Winkel 240° der ACC sinistra). Die Messungen beider Geräte korrelieren also mittel gut bis gut miteinander. Die x-Koordinate stellt das Gerät Aloka ProSound und die y-Koordinate das Gerät CardioHealth Station dar. Die Tatsache, dass die Diagrammpunkte in jedem der vier Korrelations-Plots größtenteils unter der 45°-Linie liegen, zeigt dass das halbautomatisch messende Gerät der Firma Aloka größtenteils größer misst als das vollautomatische Gerät der Firma Panasonic.



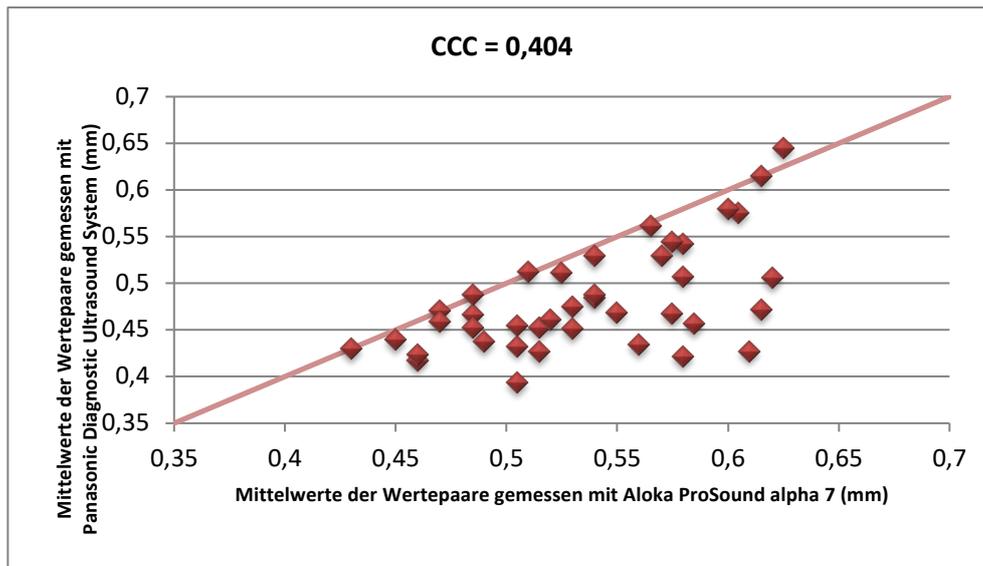
Korrelations-Plot der Geräteübereinstimmung des Winkels 150° der ACC dextra



Korrelations-Plot der Geräteübereinstimmung des Winkels 120° der ACC dextra



Korrelations-Plot der Geräteübereinstimmung des Winkels 210° der ACC sinistra

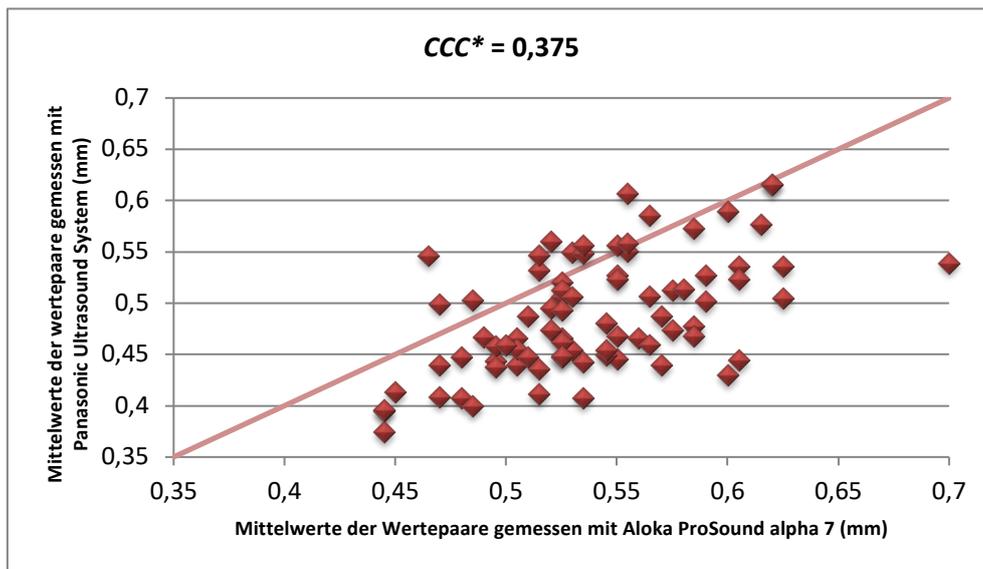


Korrelations-Plot der Geräteübereinstimmung des Winkels 240° der ACC sinistra

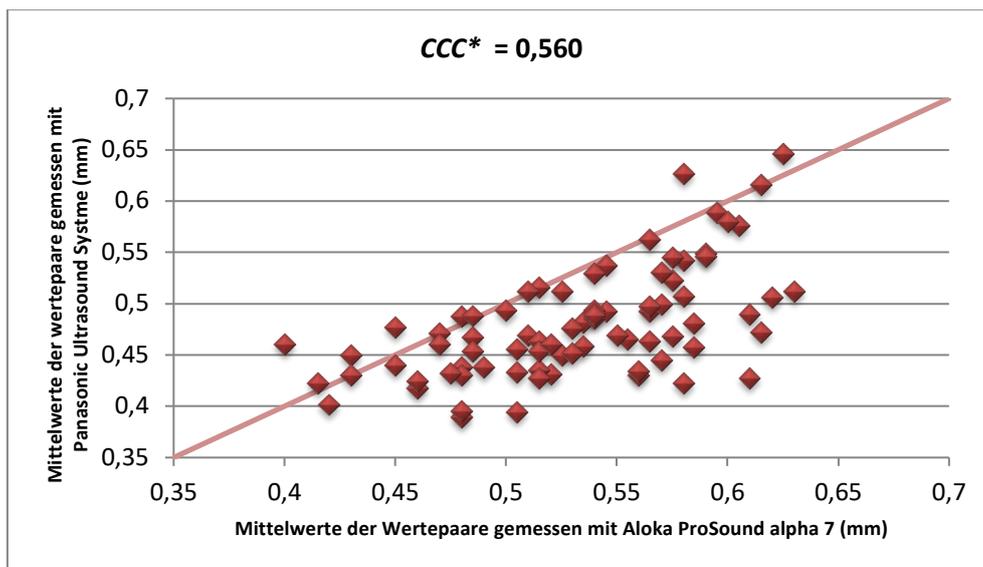
Abbildung 16: Korrelations-Plots der Geräteübereinstimmungen für jeden Winkel einzeln; gebildet aus den Mittelwerten der Wertepaare

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

Abbildung 17 zeigt Korrelations-Plots der Geräteübereinstimmung der ACC dextra beziehungsweise der ACC sinistra. Der Konkordanz-Korrelationskoeffizient nach Lin beträgt für die ACC sinistra $CCC_{sinistra}^* = 0,560$ und ist höher als der Korrelationskoeffizient der ACC dextra, mit $CCC_{dextra}^* = 0,375$.



Korrelations-Plot der Geräteübereinstimmung der Winkel 150° und 120° der ACC dextra



Korrelations-Plot der Geräteübereinstimmung der Winkel 210° und 240° der ACC sinistra

Abbildung 17: Korrelations-Plots der Geräteübereinstimmungen für jede Seite einzeln; gebildet aus den Mittelwerten der Wertepaare

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

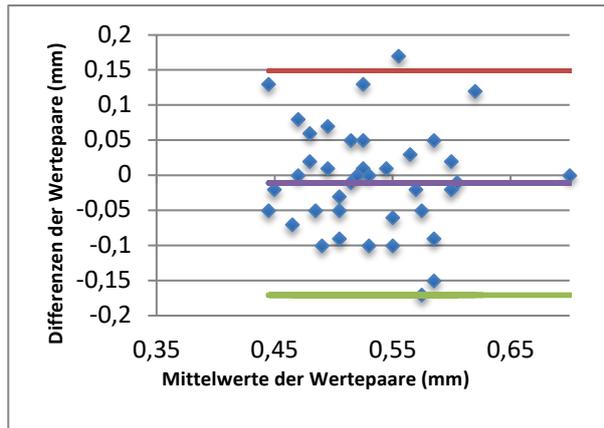
3.6 Bland-Altman-Methode zur Bestimmung der Wiederholbarkeit der Messwerte der einzelnen Geräte

Die Wiederholbarkeit der Messweltergebnisse der einzelnen Geräte zeigen Abbildung 18 (für Aloka ProSound) und 19 (für CardioHealth Station) in Bland-Altman-Plots. Diese Plots wurden mit den Einzelwerten der Wertepaare berechnet.

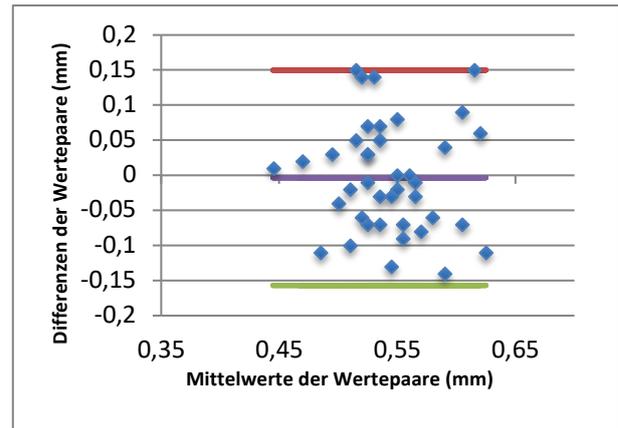
Die durchschnittliche Verzerrung (d_{gs}) lag bei beiden Geräten nahezu bei 0 (Aloka: $d_{gs} = -0,003$; Panasonic: $d_{gs} = 0,009$). Der Bereich $\pm (d+1,96s)-d$, in dem 95 % der Differenzen der Wertepaare durchschnittlich schwankten, ist beim Panasonic-Gerät $((d + 1,96s) - d_{gs} = 0,082 \text{ mm})$ kleiner, als beim Aloka-Gerät $((d + 1,96s) - d_{gs} = 0,141 \text{ mm})$.

Der Wiederholbarkeitskoeffizient (WK) betrug beim halbautomatisch messenden Aloka-Gerät $WK = 0,200$ und beim vollautomatisch messenden Panasonic-Gerät $WK = 0,118$ und ist somit beim Aloka-Gerät fast doppelt so groß.

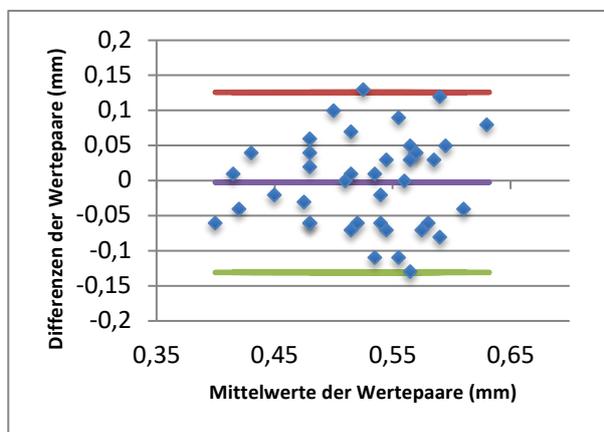
Die Daten zu diesen Bland-Altman-Plots sind in den Tabellen 6 und 7 aufgelistet.



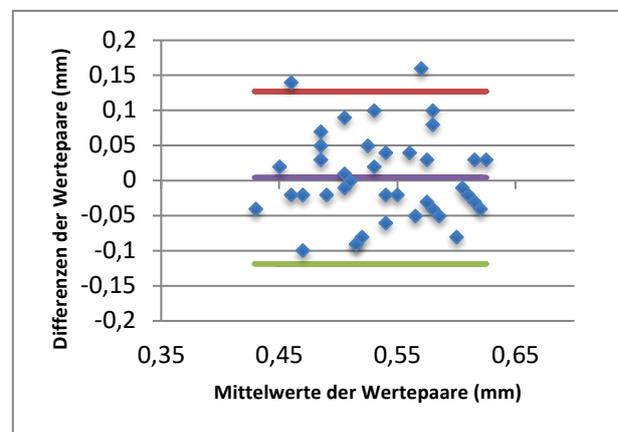
Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkels
150° der ACC dextra



Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkels
120° der ACC dextra



Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkel
210° der ACC sinistra

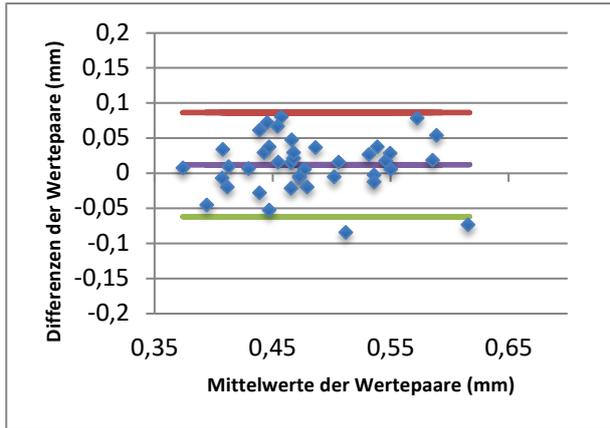


Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkels
240° der ACC sinistra

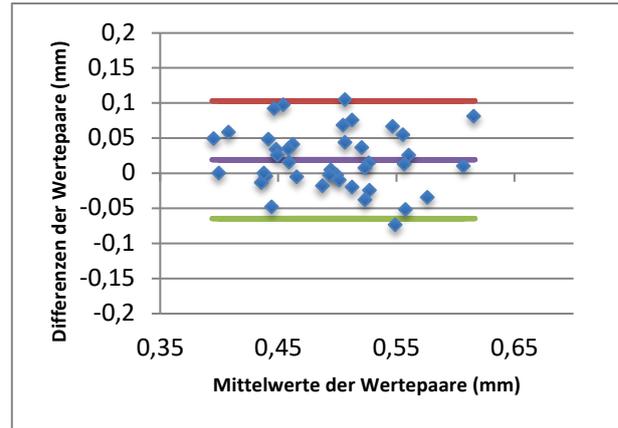
Abbildung 18: Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte des Geräts Aloka ProSound alpha 7; berechnet aus den Einzelmesswerten der Wertepaare

Legende: rot: obere 95%-Übereinstimmungslinie
 grün: untere 95%-Übereinstimmungslinie
 lila: Verzerrungslinie

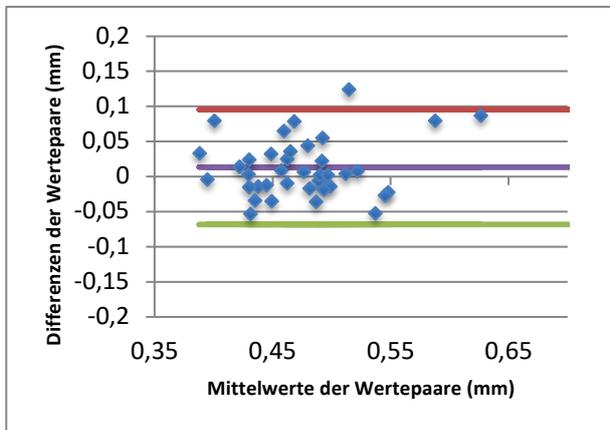
Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis



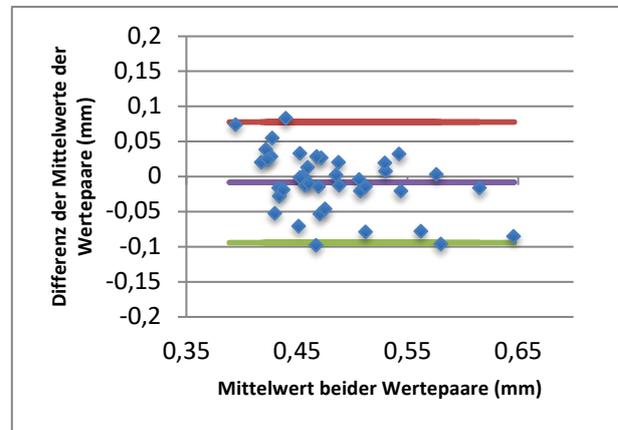
Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkels 150° der ACC dextra



Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkels 120° der ACC dextra



Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkel 210° der ACC sinistra



Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkels 240° der ACC sinistra

Abbildung 19: Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte des Geräts Panasonic Diagnostic Ultrasound System; berechnet aus den Einzelmesswerten der Wertepaare

Legende: rot: obere 95%-Übereinstimmungslinie
 grün: untere 95%-Übereinstimmungslinie
 lila: Verzerrungslinie

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

Tabelle 6: Daten zu Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte des Geräts Aloka ProSound alpha 7 (entsprechend Abbildung 18)

Bland-Altman-Plots	Winkel 150° der ACC dextra	Winkel 120° der ACC dextra	Winkel 210° der ACC sinistra	Winkel 240° der ACC sinistra
d (mm)	- 0,011	- 0,004	- 0,003	0,004
$d + 1,96 s$	0,149	0,15	0,126	0,127
$d - 1,96 s$	- 0,17	- 0,157	- 0,131	- 0,119
$\pm 1,833 \cdot s^2$	$\pm 0,012$	$\pm 0,011$	$\pm 0,008$	$\pm 0,007$
$\pm (d + 1,96 s) - d$ (mm)	$\pm 0,160$	$\pm 0,153$	$\pm 0,128$	$\pm 0,123$

Legende: d stellt die Verzerrung dar; $d + 1,96s$ stellt die obere 95%-Übereinstimmungsgrenze und $d - 1,96s$ die untere 95%-Übereinstimmungsgrenze dar; $\pm 1,833 \cdot s^2$ bezeichnet das Konfidenzintervall der 95%-Übereinstimmungsgrenzen; $\pm (d + 1,96 s) - d$ ist der Bereich, in dem 95 % der Differenzen liegen können, wenn sie mit beiden Geräten erhoben werden;

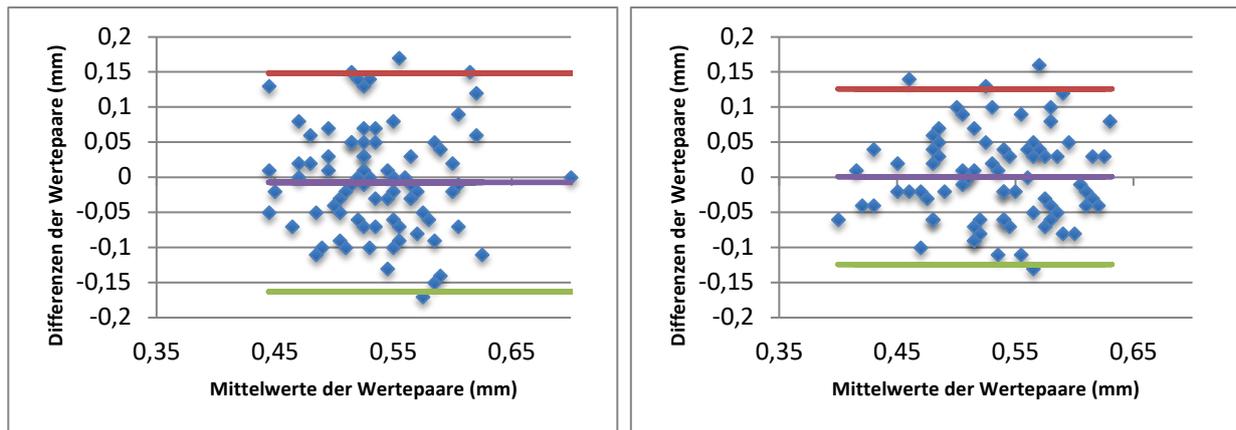
Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

Tabelle 7: Daten zu Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte des Geräts Panasonic Diagnostic Ultrasound System (entsprechend Abbildung 19)

Bland-Altman-Plots	Winkel 150° der ACC dextra	Winkel 120° der ACC dextra	Winkel 210° der ACC sinistra	Winkel 240° der ACC sinistra
d (mm)	0,012	0,019	0,014	- 0,008
$d + 1,96 s$	0,087	0,103	0,096	0,078
$d - 1,96 s$	- 0,062	- 0,064	- 0,068	- 0,094
$\pm 1,833 \cdot s^2$	$\pm 0,003$	$\pm 0,003$	$\pm 0,003$	$\pm 0,004$
$\pm (d + 1,96 s) - d$ (mm)	$\pm 0,074$	$\pm 0,084$	$\pm 0,082$	$\pm 0,086$

Legende: d stellt die Verzerrung dar; $d + 1,96s$ stellt die obere 95%-Übereinstimmungsgrenze und $d - 1,96s$ die untere 95%-Übereinstimmungsgrenze dar; $\pm 1,833 \cdot s^2$ bezeichnet das Konfidenzintervall der 95%-Übereinstimmungsgrenzen; $\pm (d + 1,96 s) - d$ ist der Bereich, in dem 95 % der Differenzen liegen können, wenn sie mit beiden Geräten erhoben werden;

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis



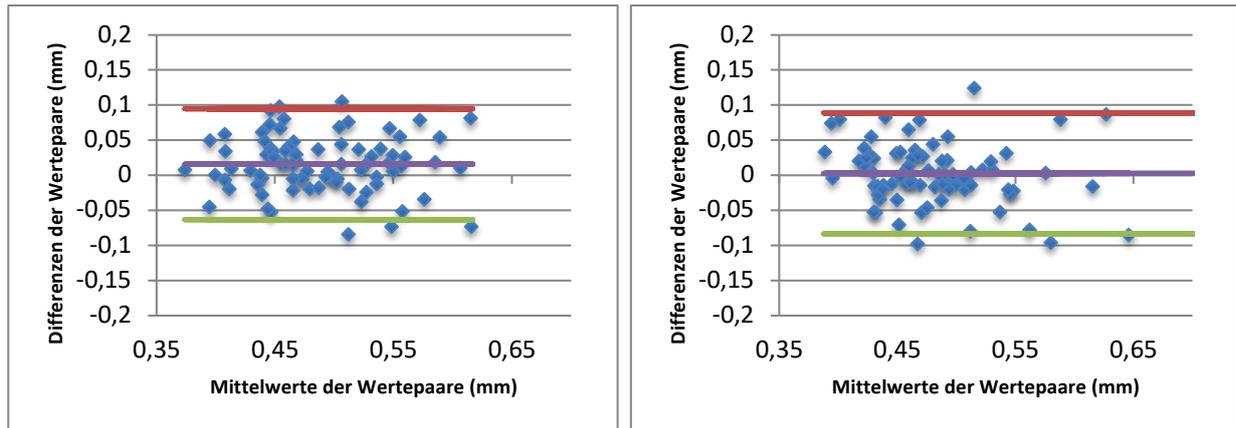
Wiederholbarkeit der Messwerte der Winkel
150° und 120° der ACC dextra

Wiederholbarkeit der Messwerte der Winkel
210° und 240° der ACC sinistra

Abbildung 20: Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Aloka ProSound alpha 7; berechnet aus den Einzelwerten der Wertepaare

Legende: rot: obere 95%-Übereinstimmungslinie
 grün: untere 95%-Übereinstimmungslinie
 lila: Verzerrungslinie

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis



Wiederholbarkeit der Messwerte der Winkel
150° und 120° der ACC dextra

Wiederholbarkeit der Messwerte der Winkel
210° und 240° der ACC sinistra

Abbildung 21 Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Panasonic Ultrasound System; berechnet aus den Einzelwerten der Wertepaare

Legende: rot: obere 95%-Übereinstimmungslinie
 grün: untere 95%-Übereinstimmungslinie
 lila: Verzerrungslinie

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

Tabelle 8: Daten zu Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte jeder Seite zusammengenommen des Geräts Aloka ProSound alpha 7 (entsprechend Abbildung 20)

Bland-Altman-Plots	Winkel 150° und 120° der ACC dextra	Winkel 210° und 240° der ACC sinistra
d (mm)	- 0,007	0,001
$d + 1,96 s$	0,149	0,126
$d - 1,96 s$	- 0,163	- 0,124
$\pm 1,833 \cdot s^2$	$\pm 0,012$	$\pm 0,007$
$\pm (d + 1,96 s) - d$ (mm)	$\pm 0,156$	$\pm 0,125$

Legende: d stellt die Verzerrung dar; $d + 1,96s$ stellt die obere 95%-Übereinstimmungsgrenze und $d - 1,96s$ die untere 95%-Übereinstimmungsgrenze dar; $\pm 1,833 \cdot s^2$ bezeichnet das Konfidenzintervall der 95%-Übereinstimmungsgrenzen; $\pm (d + 1,96 s) - d$ ist der Bereich, in dem 95 % der Differenzen liegen können, wenn sie mit beiden Geräten erhoben werden;

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

Tabelle 9: Daten zu Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte jeder Seite zusammengenommen des Geräts Panasonic Ultrasound System (entsprechend Abbildung 21)

Bland-Altman-Plots	Winkel 150° und 120° der ACC dextra	Winkel 210° und 240° der ACC sinistra
d (mm)	0,016	0,003
$d + 1,96 s$	0,095	0,089
$d - 1,96 s$	- 0,063	- 0,083
$\pm 1,833 \cdot s^2$	$\pm 0,003$	$\pm 0,004$
$\pm (d + 1,96 s) - d$ (mm)	$\pm 0,079$	$\pm 0,086$

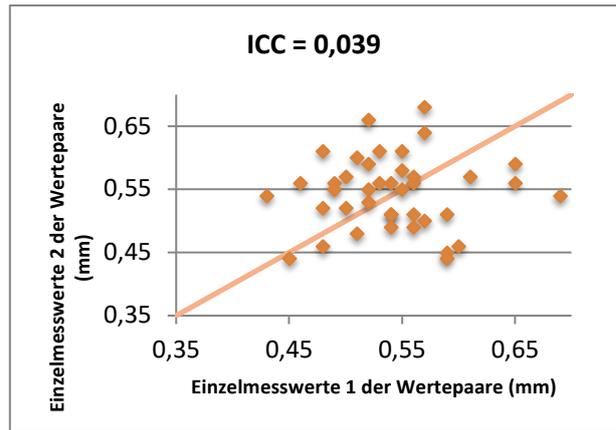
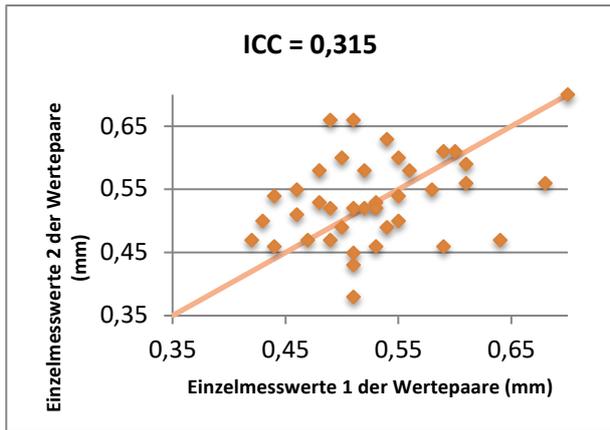
Legende: d stellt die Verzerrung dar; $d + 1,96s$ stellt die obere 95%-Übereinstimmungsgrenze und $d - 1,96s$ die untere 95%-Übereinstimmungsgrenze dar; $\pm 1,833 \cdot s^2$ bezeichnet das Konfidenzintervall der 95%-Übereinstimmungsgrenzen; $\pm (d + 1,96 s) - d$ ist der Bereich, in dem 95 % der Differenzen liegen können, wenn sie mit beiden Geräten erhoben werden;

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

3.7 Intraklassen-Korrelation zur Bestimmung der Wiederholbarkeit der Messwerte der einzelnen Geräte

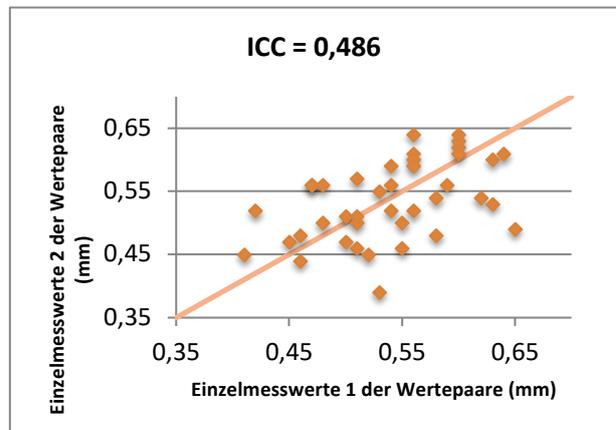
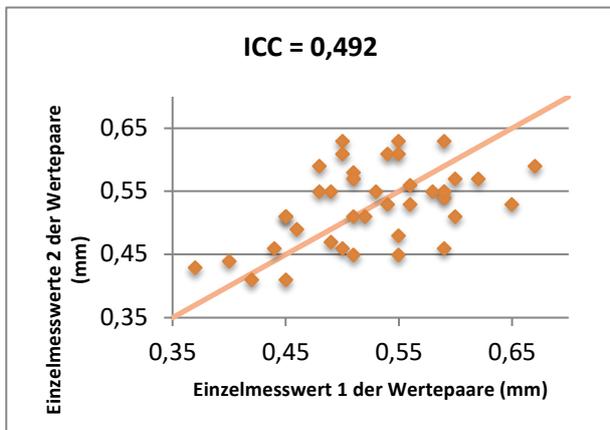
Der durchschnittliche Korrelationskoeffizient (ICC_{gs}) der Wertepaare ist beim Aloka ProSound mit $ICC_{gs} = 0,333$ weniger als halb so groß als bei der CardioHealth Station mit $ICC_{gs} = 0,747$.

Die Korrelationskoeffizienten der Intraklassen-Korrelation aus den Werten der einzelnen Winkel betragen beim Aloka ProSound $ICC_{150}=0,315$, $ICC_{120}=0,039$, $ICC_{210}=0,492$ und $ICC_{240}=0,486$ und bei der CardioHealth Station $ICC_{150}=0,790$, $ICC_{120}=0,687$, $ICC_{210}=0,775$ und $ICC_{240}=0,737$. Die Korrelationsplots dazu sind in den Abbildungen 22 und 23 dargestellt.



Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkels 150° der ACC dextra

Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkels 120° der ACC dextra

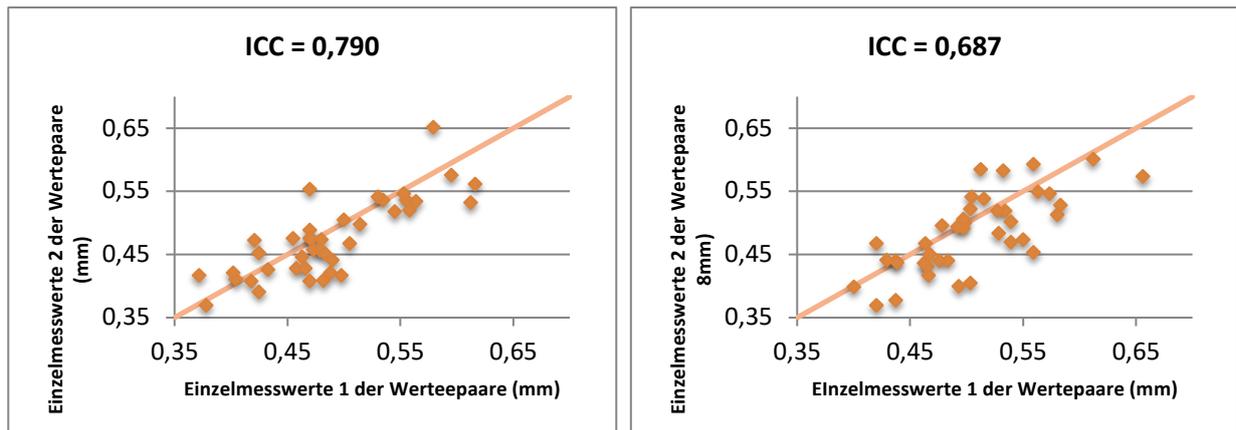


Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkels 210° der ACC sinistra

Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkels 240° der ACC sinistra

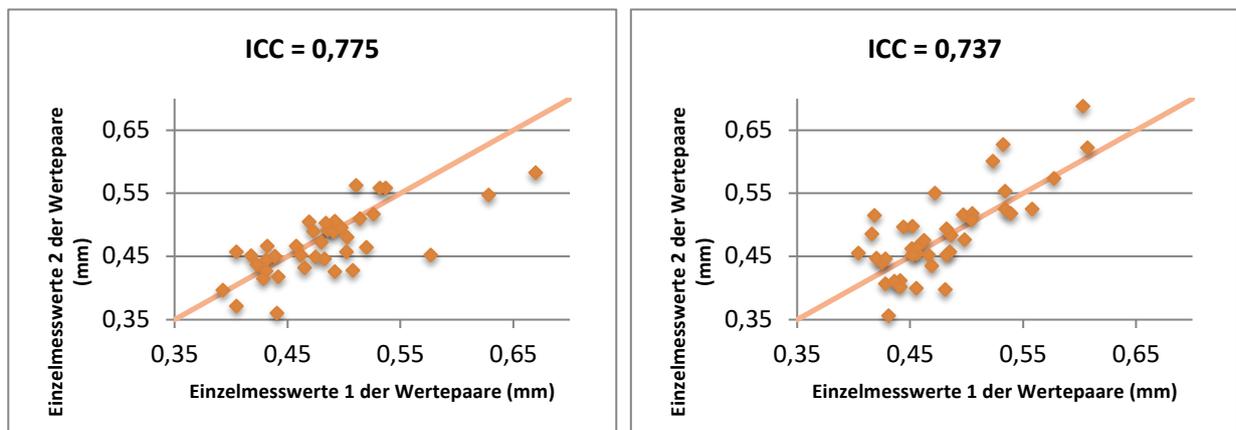
Abbildung 22: Korrelations-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte für jeden Winkel einzeln des Geräts Aloka ProSound alpha 7; gebildet aus den Einzelmesswerten der Wertepaare

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis



Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkels 150° der ACC dextra

Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkels 120° der ACC dextra



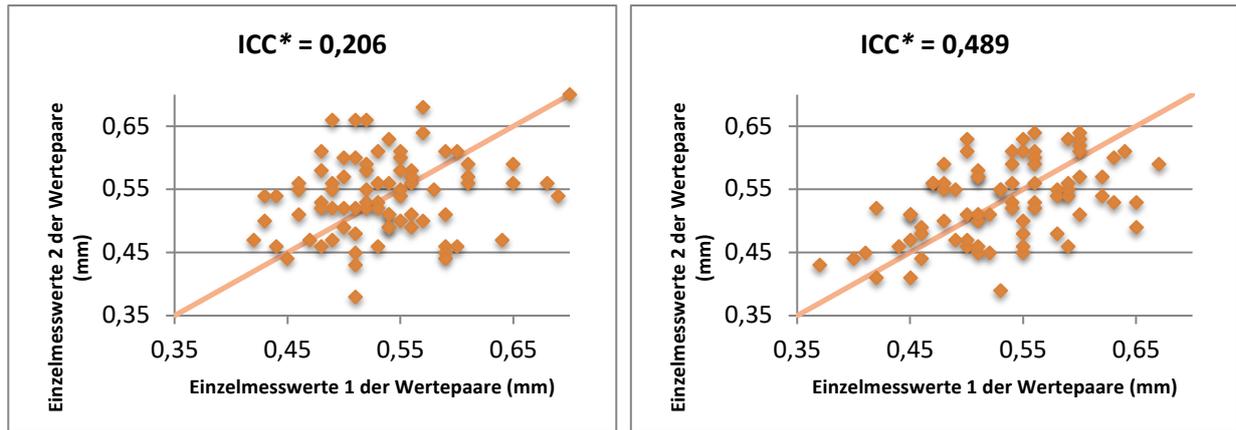
Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkels 210° der ACC sinistra

Wiederholbarkeit der Messwerte des Winkels 240° der ACC sinistra

Abbildung 23: Korrelations-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte für jeden Winkel einzeln des Geräts Panasonic Ultrasound System; gebildet aus den Einzelmesswerten der Wertepaare

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

In den Abbildungen 24 und 25 sind die Korrelationsplots der Wiederholbarkeit der Messwerte für jede Seite und jedes Gerät separat dargestellt. Die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten für das Gerät Aloka ProSound alpha 7 betragen $ICC_{rechts}^* = 0,206$ für die ACC dextra und $ICC_{links}^* = 0,489$. Im Falle des Panasonic-Geräts sind die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten größer und betragen für die ACC dextra $ICC_{rechts}^* = 0,742$ und für die ACC sinistra $ICC_{links}^* = 0,755$. Bei beiden Geräten sind also die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten der ACC sinistra größer. Dies gilt für das Aloka-Gerät um so mehr als für das Panasonic-Gerät.

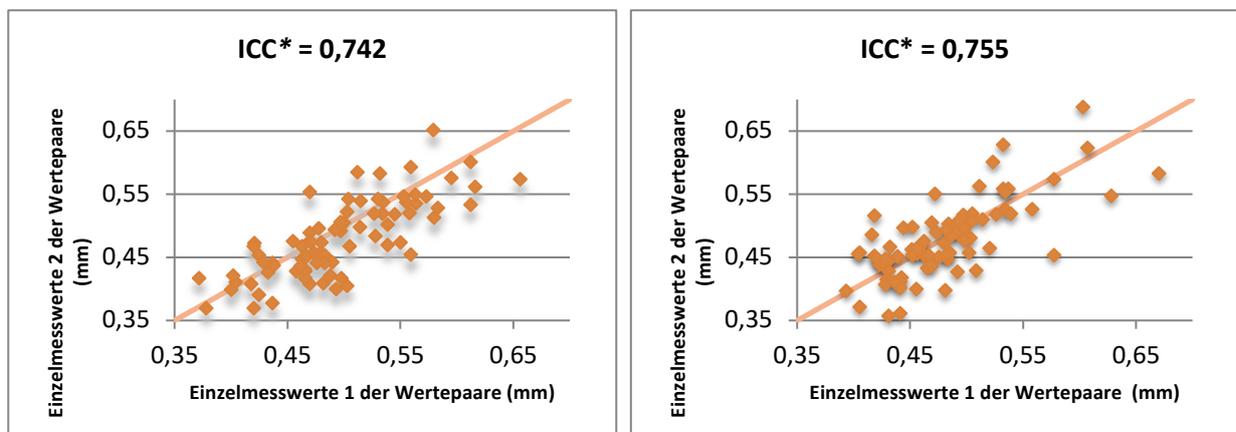


Wiederholbarkeit der Messwerte der Winkel
150° und 120° der ACC dextra

Wiederholbarkeit der Messwerte der Winkel
210° und 240° der ACC sinistra

Abbildung 24: Korrelations-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Aloka ProSound alpha 7; gebildet aus den Einzelmesswerten der Wertepaare

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis



Wiederholbarkeit der Messwerte der Winkel
150° und 120° der ACC dextra

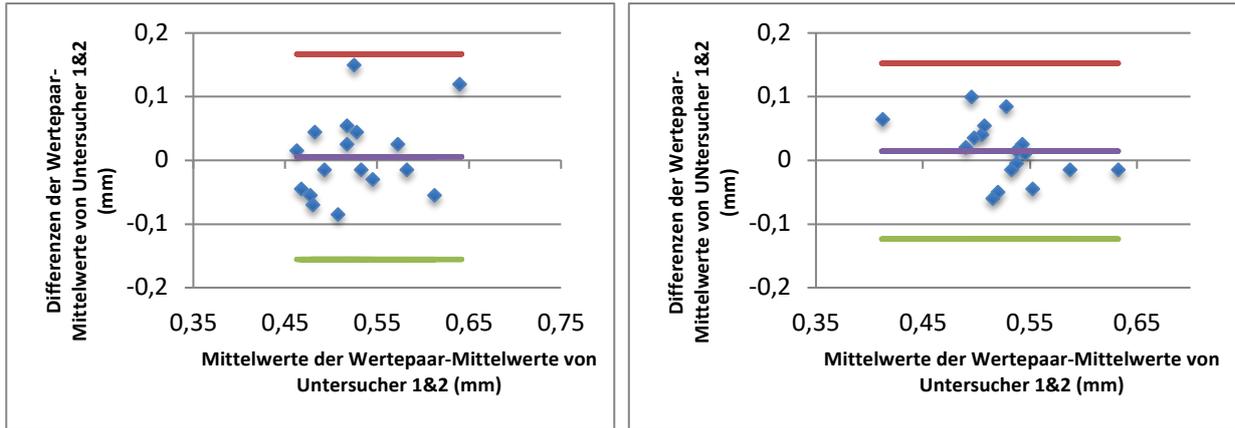
Wiederholbarkeit der Messwerte der Winkel
210° und 240° der ACC sinistra

Abbildung 25: Korrelations-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Panasonic Ultrasound System; gebildet aus den Einzelmesswerten der Wertepaare

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

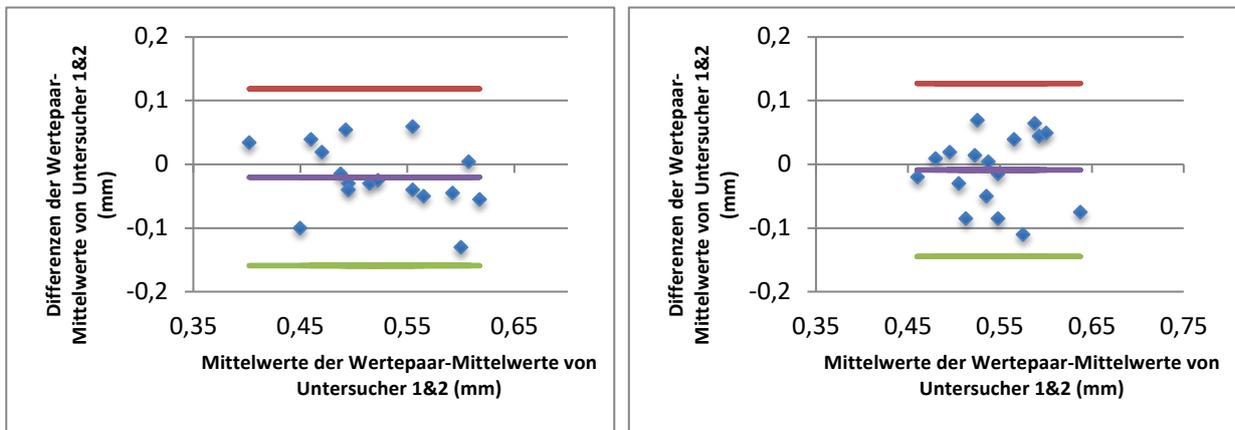
3.8 Bland-Altman-Methode zur Bestimmung der Interobservervariabilität der Messwerte

Die Bland-Altman-Plots, die zur Verdeutlichung der Interobservervariabilität für jedes Gerät separat gebildet wurden, sind in den Abbildungen 26 und 27 dargestellt und die Daten zu diesen Plots in den Tabellen 10 und 11 aufgelistet. Die Verzerrungslinien liegen - wie auch schon in den Bland-Altman-Plots zur Wiederholbarkeit der Messwerte - sowohl beim halbautomatisch messenden als auch beim vollautomatisch messenden Gerät um 0. Die Distanz zwischen der Verzerrungslinie und den Übereinstimmungslinien, die dem Wert $\pm (d+1,96s)-d$ entspricht, um den die Differenzen der Wertepaare von Untersucher 1 und 2 schwanken können, betragen im Durchschnitt aller vier Winkel für das halbautomatische Gerät Aloka ProSound $\pm (d + 1,96s) - d_{gs} = 0,144$ mm und für die vollautomatische CardioHealth Station $\pm (d + 1,96s) - d_{gs} = 0,087$ mm.



Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 150° der ACC dextra

Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 120° der ACC dextra



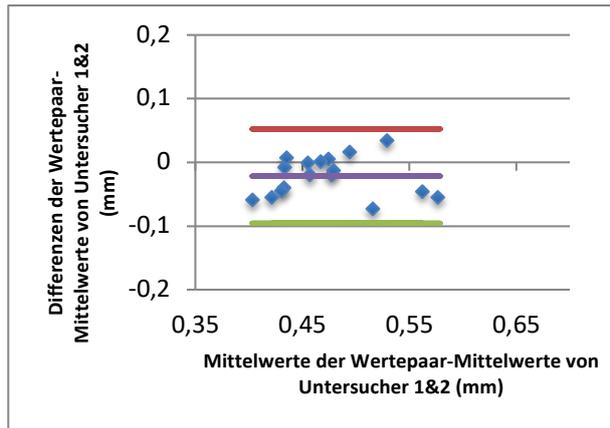
Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 210° der ACC sinistra

Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 240° der ACC sinistra

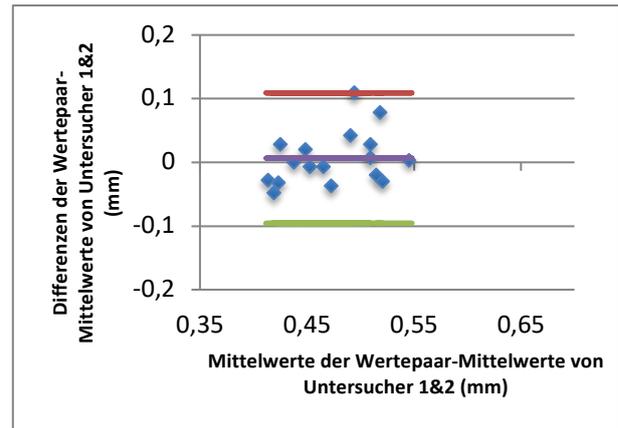
Abbildung 26: Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte des Geräts Aloka ProSound alpha 7; berechnet aus den Mittelwerten der Wertepaare

Legende: rot: obere 95%-Übereinstimmungslinie
 grün: untere 95%-Übereinstimmungslinie
 lila: Verzerrungslinie

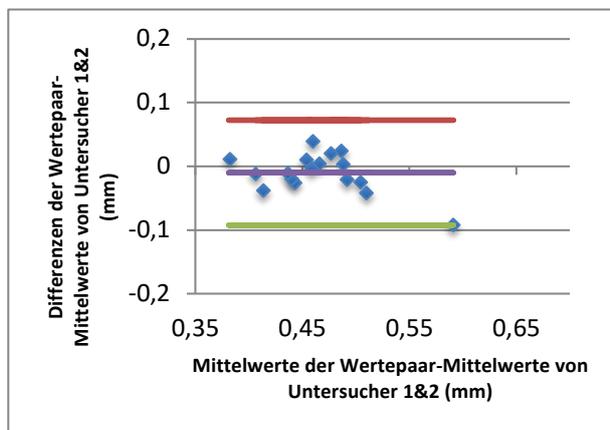
Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis



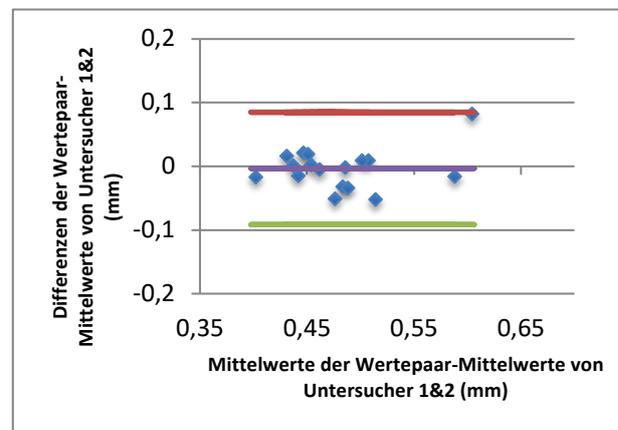
Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 150° der ACC dextra



Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 120° der ACC dextra



Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 210° der ACC sinistra



Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 240° der ACC sinistra

Abbildung 27: Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte des Geräts Panasonic Ultrasound System; berechnet aus den Mittelwerten der Wertepaare

Legende: rot: obere 95%-Übereinstimmungslinie
 grün: untere 95%-Übereinstimmungslinie
 lila: Verzerrungslinie

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

Tabelle 10: Daten zu Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte des Geräts Aloka ProSound alpha 7 (entsprechend Abbildung 26)

Bland-Altman-Plots	Winkel 150° der ACC dextra	Winkel 120° der ACC dextra	Winkel 210° der ACC sinistra	Winkel 240° der ACC sinistra
d (mm)	0,006	0,014	- 0,02	- 0,009
$d + 1,96 s$	0,167	0,152	0,119	0,127
$d - 1,96 s$	- 0,156	- 0,124	- 0,159	- 0,145
$\pm 1,833 \cdot s^2$	$\pm 0,008$	$\pm 0,004$	$\pm 0,005$	$\pm 0,006$
$\pm (d + 1,96 s) - d$ (mm)	$\pm 0,161$	$\pm 0,138$	$\pm 0,139$	$\pm 0,136$

Legende: d stellt die Verzerrung dar; $d + 1,96s$ stellt die obere 95%-Übereinstimmungsgrenze und $d - 1,96s$ die untere 95%-Übereinstimmungsgrenze dar; $\pm 1,833 \cdot s^2$ bezeichnet das Konfidenzintervall der 95%-Übereinstimmungsgrenzen; $\pm (d + 1,96 s) - d$ ist der Bereich, in dem 95 % der Differenzen liegen können, wenn sie mit beiden Geräten erhoben werden;

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

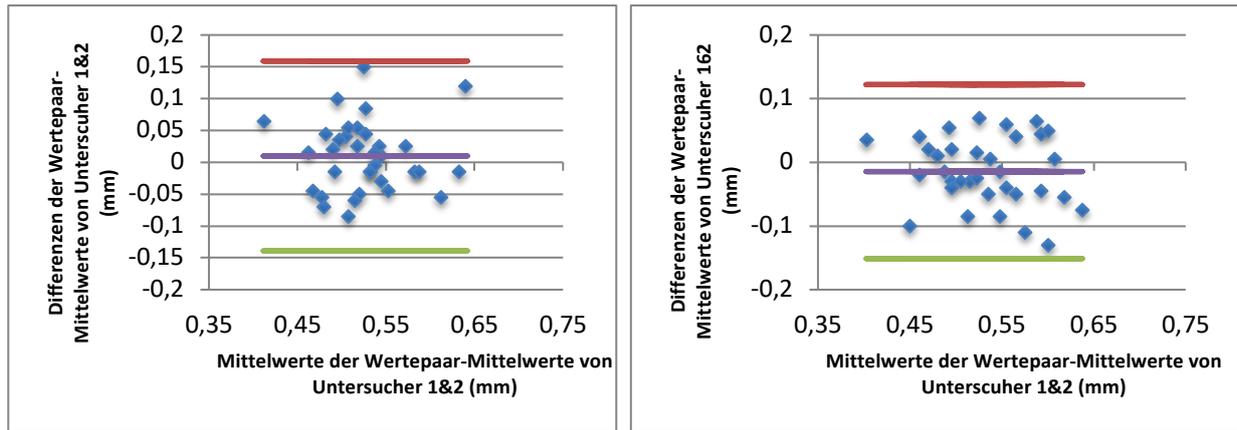
Tabelle 11: Daten zu Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte des Geräts Panasonic Ultrasound System (entsprechend Abbildung 27)

Bland-Altman-Plots	Winkel 150° der ACC dextra	Winkel 120° der ACC dextra	Winkel 210° der ACC sinistra	Winkel 240° der ACC sinistra
d (mm)	- 0,022	0,007	- 0,01	- 0,003
$d + 1,96 s$	0,052	0,109	0,073	0,085
$d - 1,96 s$	- 0,096	- 0,096	- 0,092	- 0,092
$\pm 1,833 \cdot s^2$	$\pm 0,002$	$\pm 0,003$	$\pm 0,002$	$\pm 0,002$
$\pm (d + 1,96 s) - d$ (mm)	$\pm 0,074$	$\pm 0,102$	$\pm 0,083$	$\pm 0,088$

Legende: d stellt die Verzerrung dar; $d + 1,96s$ stellt die obere 95%-Übereinstimmungsgrenze und $d - 1,96s$ die untere 95%-Übereinstimmungsgrenze dar; $\pm 1,833 \cdot s^2$ bezeichnet das Konfidenzintervall der 95%-Übereinstimmungsgrenzen; $\pm (d + 1,96 s) - d$ ist der Bereich, in dem 95 % der Differenzen liegen können, wenn sie mit beiden Geräten erhoben werden;

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

Die Berechnungen zu den Bland-Altman-Plots für die Winkel jeder Seite zusammengenommen ergeben bei dem halbautomatisch messende Gerät Aloka ProSound ($\pm (d + 1,96s) - d_{rechts} = 0,149$ mm und $\pm (d + 1,96s) - d_{rechts} = 0,147$ mm) größere Werte für den Bereich, in dem 95 % der Differenzen liegen als die Werte der CardioHealth Station ($\pm (d + 1,96s) - d_{rechts} = 0,093$ mm und $\pm (d + 1,96s) - d_{rechts} = 0,085$ mm). Die Bland-Altman-Plots hierzu sind in den Abbildung 28 und 29 abgebildet und die Daten zu den Plots in den Tabellen 12 und 13.



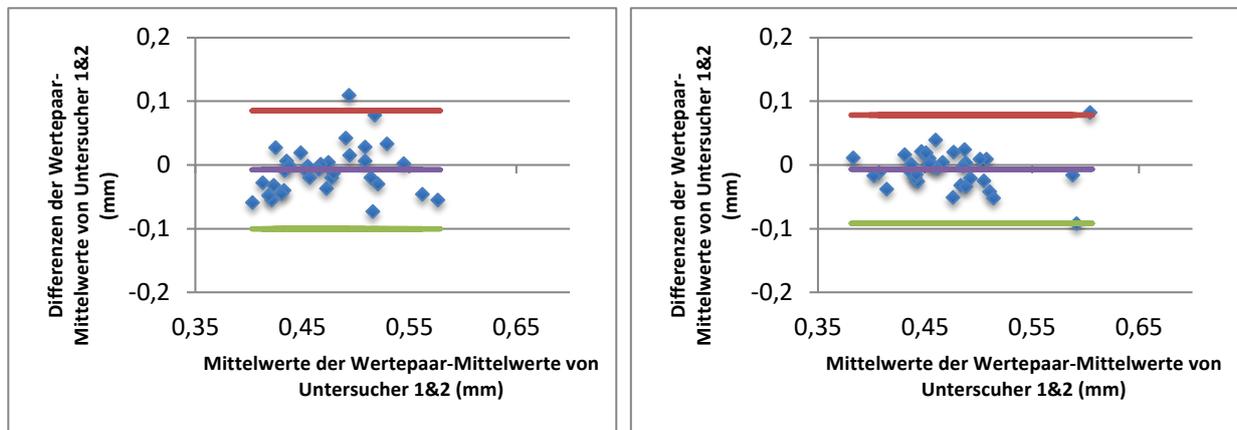
Interobservervariabilität der Messwerte der Winkel 150° und 120° der ACC dextra

Interobservervariabilität der Messwerte der Winkel 210° und 240° der ACC sinistra

Abbildung 28: Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Aloka ProSound alpha 7; berechnet aus den Mittelwerten der Wertepaare

Legende: rot: obere 95%-Übereinstimmungslinie
grün: untere 95%-Übereinstimmungslinie
lila: Verzerrungslinie

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis



Interobservervariabilität der Messwerte der Winkel 150° und 120° der ACC dextra

Interobservervariabilität der Messwerte der Winkel 210° und 240° der ACC sinistra

Abbildung 29: Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Panasonic Ultrasound System; berechnet aus den Mittelwerten der Wertepaare

Legende: rot: obere 95%-Übereinstimmungslinie
grün: untere 95%-Übereinstimmungslinie
lila: Verzerrungslinie

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

Tabelle 12: Daten zu Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte jeder Seite zusammengenommen des Geräts Aloka ProSound alpha 7 (entsprechend Abbildung 28)

Bland-Altman-Plots	Winkel 150° und 120° der ACC dextra	Winkel 210° und 240° der ACC sinistra
d (mm)	0,01	- 0,015
$d + 1,96 s$	0,159	0,122
$d - 1,96 s$	- 0,139	- 0,151
$\pm 1,833 \cdot s^2$	$\pm 0,006$	$\pm 0,005$
$\pm (d + 1,96 s) - d$ (mm)	$\pm 0,149$	$\pm 0,137$

Legende: d stellt die Verzerrung dar; $d + 1,96s$ stellt die obere 95%-Übereinstimmungsgrenze und $d - 1,96s$ die untere 95%-Übereinstimmungsgrenze dar; $\pm 1,833 \cdot s^2$ bezeichnet das Konfidenzintervall der 95%-Übereinstimmungsgrenzen; $\pm (d + 1,96 s) - d$ ist der Bereich, in dem 95 % der Differenzen liegen können, wenn sie mit beiden Geräten erhoben werden;

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

Tabelle 13: Daten zu Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte jeder Seite zusammengenommen des Geräts Panasonic Ultrasound System (entsprechend Abbildung 29)

Bland-Altman-Plots	Winkel 150° und 120° der ACC dextra	Winkel 210° und 240° der ACC sinistra
d (mm)	- 0,008	- 0,007
$d + 1,96 s$	0,085	0,078
$d - 1,96 s$	- 0,1	- 0,092
$\pm 1,833 \cdot s^2$	$\pm 0,003$	$\pm 0,002$
$\pm (d + 1,96 s) - d$ (mm)	$\pm 0,093$	$\pm 0,085$

Legende: d stellt die Verzerrung dar; $d + 1,96s$ stellt die obere 95%-Übereinstimmungsgrenze und $d - 1,96s$ die untere 95%-Übereinstimmungsgrenze dar; $\pm 1,833 \cdot s^2$ bezeichnet das Konfidenzintervall der 95%-Übereinstimmungsgrenzen; $\pm (d + 1,96 s) - d$ ist der Bereich, in dem 95 % der Differenzen liegen können, wenn sie mit beiden Geräten erhoben werden;

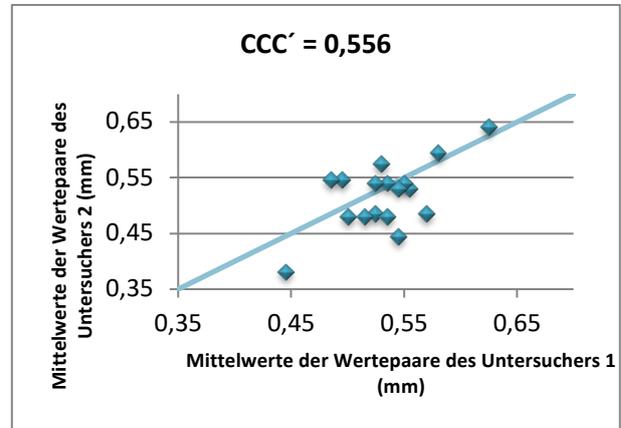
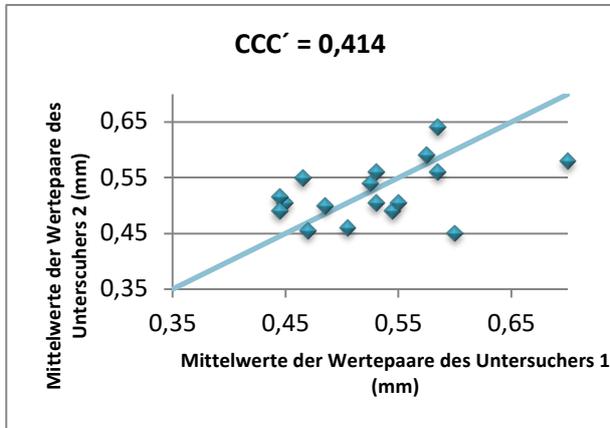
Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

3.9 Konkordanz-Korrelation nach Lin zur Bestimmung der Interobservervariabilität der Messwerte

Die Abbildungen 30-33 zeigen Korrelationsplots gebildet aus den Wertepaaren jedes Winkels einzeln und der Winkel für jede Seite zusammengenommen je eines Geräts. Die Mittelwerte der Wertepaare wurden hierfür gegeneinander aufgetragen. Beim Aloka ProSound lässt sich eher bei kleineren cIMT-Werten, hingegen bei der CardioHealth Station eher bei größeren cIMT-Werten, eine größere Abweichung von der 45°-Linie erkennen.

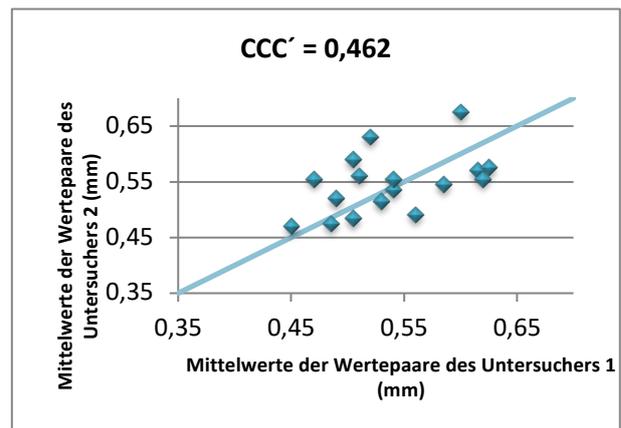
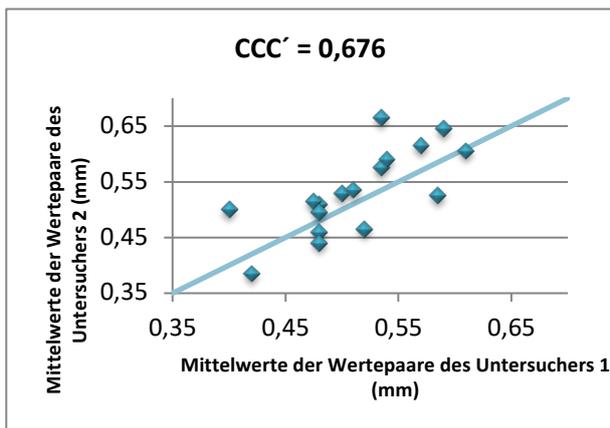
Der durchschnittliche Konkordanz-Korrelationskoeffizient nach Lin aller vier Winkel (CCC') des Panasonic Diagnostic Ultrasound System ist mit $CCC'_{Panasonic} = 0,751$ deutlich höher als der des Geräts Aloka ProSound alpha 7 mit $CCC'_{Aloka} = 0,527$. Die Wertepaare korrelieren also gut beziehungsweise mittel gut miteinander. Dies ist auch der Fall, wenn man die Korrelationskoeffizienten betrachtet, bei deren Berechnung die zwei Winkel derselben Seite zusammengenommen wurden (CCC^*). Zusätzlich ist zu beobachten, dass bei beiden Geräten die Messungen an der ACC dextra weniger stark miteinander korrelierten als die Messungen an der

ACC sinistra: Aloka ProSound: $CCC'_{rechts} = 0,497$ und $CCC'_{links} = 0,607$; CardioHealth Station: $CCC'_{rechts} = 0,681$ und $CCC'_{links} = 0,824$.



Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 150° der ACC dextra

Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 120° der ACC dextra

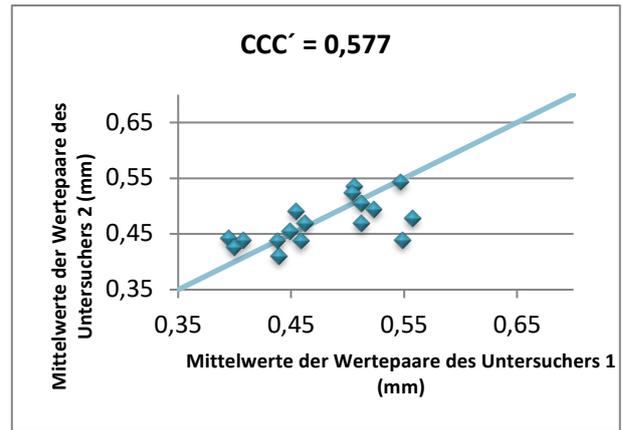
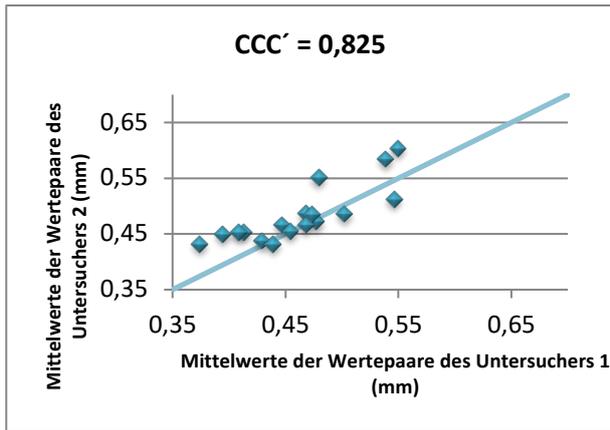


Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 210° der ACC sinistra

Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 240° der ACC sinistra

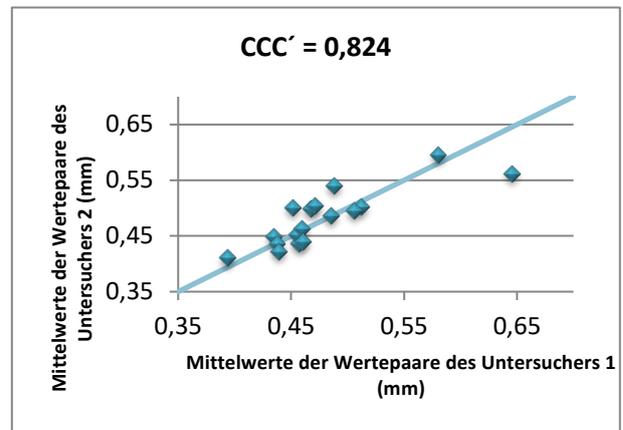
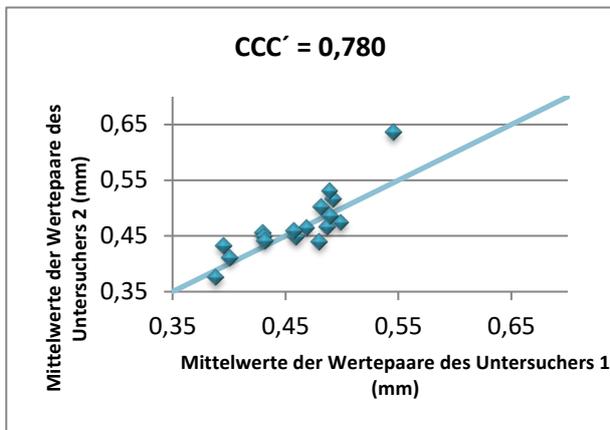
Abbildung 30: Korrelations-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte für jeden Winkel einzeln des Geräts Aloka ProSound alpha 7; gebildet aus den Mittelwerten der Wertepaare

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis



Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 150° der ACC dextra

Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 120° der ACC dextra

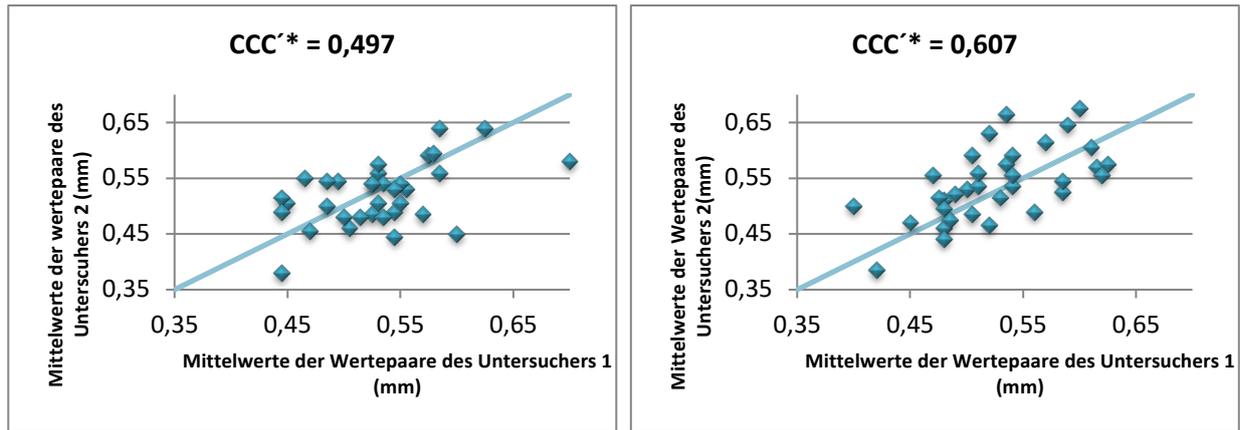


Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 210° der ACC sinistra

Interobservervariabilität der Messwerte des Winkels 240° der ACC sinistra

Abbildung 31: Korrelations-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte für jeden Winkel einzeln des Geräts Panasonic Ultrasound System; gebildet aus den Mittelwerten der Wertepaare

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

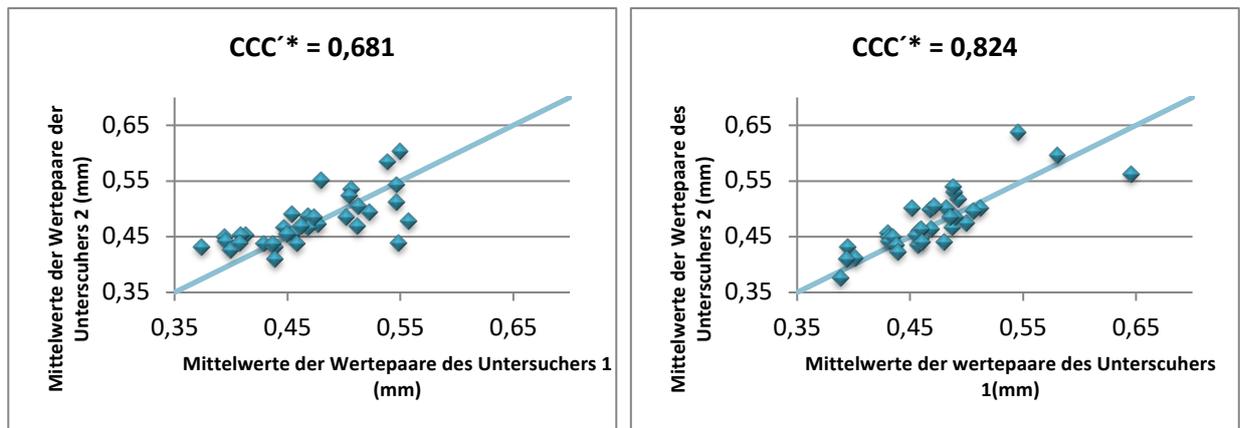


Interobservervariabilität der Messwerte der Winkel 150° und 120° der ACC dextra

Interobservervariabilität der Messwerte der Winkel 210° und 240° der ACC sinistra

Abbildung 32: Korrelations-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Aloka ProSound alpha 7; gebildet aus den Mittelwerten der Wertepaare

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis



Interobservervariabilität der Messwerte der Winkel 150° und 120° der ACC dextra

Interobservervariabilität der Messwerte der Winkel 210° und 240° der ACC sinistra

Abbildung 33: Korrelations-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Panasonic Ultrasound System; gebildet aus den Mittelwerten der Wertepaare

Abkürzungen: ACC: Arteria carotis communis

3.10 Zeitmessung

Die Zeit (t), die eine gesamte Untersuchung dauerte, betrug beim Aloka ProSound im Durchschnitt $t_{Aloka} = 11,2 \pm 2,8$ min und bei der CardioHealth Station $t_{Panasonic} = 9,5 \pm 3,9$ min und war somit beim vollautomatisch messenden Panasonic-Gerät etwas kürzer.

Die Höchstzeit, die benötigt wurde, lag jedoch beim halbautomatisch messenden Aloka-Gerät mit 16 min deutlich unter der des Panasonic-Geräts mit 29 min.

3.11 Korrekturen bei Aloka ProSound alpha 7

Die Summe aller Einzelmessungen mit dem Aloka-Gerät (n_{Aloka}) betrug $n_{Aloka} = 456$. Die Anzahl an Einzelmessungen mit manuellen Korrekturen der Messlinien (n_K) davon belief sich auf $n_K = 44$. Der Prozentanteil der Einzelmessungen mit Korrekturen ist damit 9,6 %.

3.12 Standardabweichungen bei Aloka ProSound alpha 7

Von insgesamt 160 Wertepaaren, gemessen mit Aloka ProSound, wiesen 60 Wertepaare, also 37,5 %, bei mindestens einem der beiden Einzelmesswerte eine Standardabweichung von größer 0,5 auf. Die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten bei den Korrelationen, bei denen diese 60 Wertepaare exkludiert wurden, betragen im Mittel (ICC'_{gs}) $ICC'_{gs} = 0,304$ und waren somit etwas kleiner als der Mittelwert der Korrelationskoeffizienten, bei denen keine Wertepaare exkludiert wurden ($ICC_{gs} = 0,333$).

104 Wertepaare von den insgesamt 160, also 65 %, wiesen, bei mindestens einer Einzelmessung Standardabweichungen von größer 0,4 auf. Nach Exklusion dieser 104 Wertepaare betrug der Mittelwert der Korrelationskoeffizienten $ICC^{**}_{gs} = 0,355$. Er war also ein wenig größer als der Mittelwert der Korrelationskoeffizienten, bei denen keine Wertepaare aus den Berechnungen herausgenommen wurden.

4 Diskussion

4.1 Beurteilung der Population

Die 40 Teilnehmer der Studie können anhand des Durchschnitts-BMI-Werts von $23 \pm 2,7$ und der Tatsache, dass bei keinem kardiovaskuläre Vorerkrankungen bekannt waren, als gesundes Studienkollektiv junger europäischer Erwachsener, mit einem Durchschnittsalter von $24 \pm 2,5$ Jahren, bezeichnet werden. (1995)

4.2 Geschlechtsspezifische Normwerte der cIMT junger Erwachsener

Die in der Studie gemessenen cIMT-Durchschnittswerte lagen bei beiden Ultraschallgeräten bei Frauen ($0,53 \pm 0,04$ mm (Aloka ProSound); $0,48 \pm 0,05$ mm (CardioHealth Station)) und bei Männern ($0,55 \pm 0,04$ mm (Aloka ProSound); $0,50 \pm 0,06$ mm (CardioHealth Station)) deutlich über den von der European Society of Cardiology definierten Median von $0,43$ mm für unter 30-jährige Männer und Frauen (25. Perzentile: $0,39$ mm; 75. Perzentile: $0,48$ mm).

Einige Studien mit gesunden jungen Erwachsenen ergaben jedoch – entsprechend der vorliegenden Studie – ebenfalls deutlich höhere cIMT-Werte. Eine Studie von Ludwig et al. zum Beispiel ergab einen Durchschnitts-cIMT-Wert von $0,5$ mm für 20- bis 30-jährige Deutsche. (Ludwig, von Petzinger-Kruthoff et al. 2003) Eine weitere Studie mit jungen, gesunden finnischen Probanden mit einem Durchschnittsalter von $31,9$ Jahren ergab cIMT-Werte von $0,57 \pm 0,08$ mm bei Frauen und $0,59 \pm 0,10$ mm bei Männern. (Raiko, Magnussen et al. 2010) Die Arbeitsgruppe von Lim beschrieb für 35-39-jährige einen Durchschnittswert der cIMT von $0,49 \pm 0,06$ mm. (Lim, Lim et al. 2008)

Nach unserem Wissensstand gibt es zum jetzigen Zeitpunkt aber verhältnismäßig wenige Studien über cIMT-Messungen für junge Erwachsene. Die meisten Normwerttabellen geben deshalb Normwerte erst ab mittlerem Alter an. Diesen Tabellen liegen Studien mit großen Probandenzahlen, wie die ARIC-Studie zu Grunde, aus der als 50. Perzentile für 45-jährige Frauen ein cIMT-Wert von $0,537$ mm und für gleichaltrige Männer ein cIMT-Wert von $0,583$ mm hervorgeht. Als 75. Perzentile wurde in dieser Studie für Frauen ein cIMT-Wert von $0,610$ mm und für Männer von $0,672$ mm berechnet. Also bei beiden Geschlechtern lag zwischen einem

durchschnittlichen cIMT-Wert und einem cIMT-Wert, der auf ein erhöhtes Risiko hinweist, ein Unterschied von etwas weniger als 0,1 mm. (Chambless, Heiss et al. 1997)

Die Ergebnisse der Studien von Rodriguez et al. und Foerch et al., in denen die cIMT-Werte der ACC sinistra größer waren als die der ACC dextra, konnten in dieser Studie nicht bestätigt werden. Die rechten cIMT-Werte der Frauen in dieser Studie stellten sich sogar bei beiden Geräten im Mittel als größer heraus; dies war jedoch nicht statistisch signifikant. Gonzalez et al. stellten bei ihrem Kollektiv junger Erwachsener - ebenso wie in dieser Studie - signifikant größere cIMT-Werte auf der rechten Seite fest. (Gonzalez, Wood et al. 2008) Im Gegensatz zu dem kardiovaskulär gesunden Kollektiv dieser Studie bestand die Studienpopulation von Rodriguez et al. aus Probanden mit nicht behandeltem Bluthochdruck. Foerch et al. bezogen sich auf Daten aus sowohl kardiovaskulär gesunden als auch kranken Kollektiven. Der Altersdurchschnitt des gesunden Kollektivs lag jedoch mit $51,0 \pm 12,9$ Jahren deutlich über dem dieser Studie.

Die Faktoren Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen sind also mögliche Gründe der Diskrepanz der Ergebnisse zu dieser Studie, da diese Faktoren die Hauptunterschiede der Studienkollektive darstellen. (Foerch, Buehler et al. 2003, Rodriguez Hernandez, Kroon et al. 2003)

4.3 Beurteilung der Geräteübereinstimmung hinsichtlich der Messwerte

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass das halbautomatisch messende Ultraschallgerät der Firma Aloka die cIMT um $0,050 \pm 0,004$ mm größer bemessen hat als das vollautomatische Gerät CardioHealth Station. Dies war konstant bei allen vier Winkelmessungen zu beobachten. Die Mittelwerte beider cIMT-Messungen pro Seite unterschieden sich zwischen den Geräten statistisch signifikant sowohl bei Frauen als auch bei Männern.

Vanoli et al. verglichen in einer Studie ebenfalls ein halbautomatisches Ultraschallgerät zur Messung der cIMT der Firma Siemens mit der vollautomatisch messenden CardioHealth Station. Die Ergebnisse dieser Studie unterschieden sich deutlich zu den hier Vorliegenden. Vanoli et al. resümierten, dass das halbautomatische Gerät die cIMT statistisch gleich groß messen wie die vollautomatische CardioHealth Station. Die durchschnittliche Differenz, die von dieser Arbeitsgruppe ermittelt wurde, ergab lediglich $-0,012$ mm. (Vanoli, Lindqvist et al. 2013)

Unsere Ergebnisse lassen sich jedoch mit den Ergebnissen einer Studie von Mac Ananey et al. vereinen, bei denen automatisch und manuell die cIMT bestimmt wurde und es sich ebenfalls

andeutete, dass die automatischen Messungen dort mit einem Ultraschallgerät der Firma Philips kleiner waren, wenn auch teilweise nicht signifikant. Auch Novo et al. konnten mit ihrer Studie, in der sie manuell und halbautomatisch gemessene cIMT-Werte verglichen, zeigen, dass halbautomatische Geräte signifikant kleinere Werte ergaben.

Es zeigt sich also eine Tendenz, dass die cIMT-Werte um so kleiner gemessen wurden, je weniger Einfluss der Untersucher auf die Messung hat, also je automatischer das Gerät misst. Es sind noch groß angelegte Studien nötig, um dies zu bestätigen.

Die Erkenntnis sollte jedoch beim Vergleich der Messdaten unterschiedlicher Typen von Ultraschallgeräten bei Studien ebenso wie in der Praxis bedacht werden.

Des Weiteren sollte überdacht werden eigene Referenzwerte für die verschiedenen Messsysteme zu erheben, da – wie oben bereits beschrieben – einige Studien inklusive der hier vorliegenden zeigten, dass deren cIMT-Messergebnisse sich signifikant unterschieden. (Secil, Altay et al. 2005, Novo, Di Miceli et al. 2013, Li, Zhang et al. 2014, Mac Ananey, Mellotte et al. 2014)

95 % der Differenzen der Wertepaarmittelwerte jedes Probanden, die mit beiden Geräten gemessen wurden, betragen bis $0,131 \text{ mm} \pm 0,006 \text{ mm}$. In einer Studie von Salonen et al. konnte gezeigt werden, dass eine Dickenzunahme von 0,1 mm das kardiovaskuläre Risiko um 11 % erhöht. Eine Varianz um mehr als 0,1 mm in den Messungen der cIMT hat also erhebliche diagnostische Relevanz. Es könnten dadurch fälschlicherweise Risikopatienten übersehen beziehungsweise Gesunde zu Risikopatienten gemacht werden. Eine möglichst exakte Messung ist also von großer Wichtigkeit. (Salonen and Salonen 1993)

Da eine Schwankung der Messwerte in dieser Größenordnung, wie in der hier vorliegenden Studie, einen relevanten Unterschied für die Diagnostik darstellt, sind diese Schwankungen nicht hinnehmbar. (Chambless, Heiss et al. 1997, Secil, Altay et al. 2005)

Es ist daher anzuraten, die Mischung von Daten aus halb- und vollautomatisch messenden Geräten zu vermeiden. In Metaanalysen sollten Daten von verschiedenen Messtypen nicht zusammengefasst werden und auch in der Praxis sollte darauf geachtet werden, cIMT-Werte, die mit unterschiedlichen Messsystemen erhoben wurden, nicht zu vergleichen.

Bezüglich der Mittelung der zwei cIMT-Messungen der gleichen Seite zeigte sich sowohl bei den Bland-Altman-Plots als auch bei den Konkordanz-Korrelationskoeffizienten nach Lin weniger Schwankung auf der linken Seite, also bei der ACC sinistra. Der Hauptgrund hierfür ist vermutlich die Position der Geräte, die rechts neben der Probandenliege war. Um mit der rechten Hand die Geräte bedienen zu können, hielten die Untersucher den Schallkopf bei allen Messungen in der linken Hand, wobei bei den Messungen an der ACC sinistra eine ruhigere und flexiblere Haltung des Schallkopfes möglich war als bei den Messungen an der ACC dextra.

4.4 Beurteilung der Wiederholbarkeit der Messwerte der einzelnen Geräte

Es ist wichtig für die Einordnung der Ergebnisse der Geräteübereinstimmung, die Wiederholbarkeit der Messungen der einzelnen Geräte an sich zu bestimmen.

Der Wiederholbarkeitskoeffizient nach Bland und Altman war in unserer Studie bei der vollautomatisch messenden CardioHealth Station deutlich geringer als der des halbautomatischen Messsystems. Je geringer dieser Koeffizient ist, desto besser ist die Wiederholbarkeit der Messungen. (Bland and Altman 1999)

Der maximale Schwankungsbereich der Differenzen der Wertepaare war im Falle des vollautomatisch messenden Geräts geringer als der oben genannte Schwankungsbereich der Messwertdifferenzen beider Geräte, nämlich $0,08 \pm 0,005$ mm. Im Falle des halbautomatischen Aloka ProSound-Geräts war der Schwankungsbereich größer. Er lag maximal bei $0,141 \pm 0,018$ mm.

In unserer Literaturrecherche stießen wir lediglich auf eine weitere Publikation, in der mit einem Ultraschallgerät der Firma Aloka eine Wiederholbarkeitsbestimmung der IMT-Messungen vorgenommen wurde. Magda et al. publizierten 2013 eine Studie zur Intra- und Interobservervariabilität der IMT-Messung der ACC mit einem sehr ähnlichen Messprotokoll, angelehnt an den Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus, mit dem Gerät Aloka ProSound alpha 10. Sie beschrieben hier eine „gute Wiederholbarkeit“ für die IMT-Messungen mit einem maximalen Schwankungsbereich von 0,05 mm bei der Intraobservervariabilität, beziehungsweise von 0,06 mm bei der Interobservervariabilität. Der durchschnittlich gemessene IMT-Wert lag mit 0,68 mm beziehungsweise 0,67 mm in der Studie deutlich höher als in der hier vorliegenden, da die Probanden mit 51 ± 17 Jahren älter waren. Dies

stellt wohl den Hauptgrund für die bessere Wiederholbarkeit dar. (Kanters, Algra et al. 1997, Magda, Ciobanu et al. 2013)

Eine Publikation von Aldridge et al. untersuchte die Wiederholbarkeit der cIMT-Messung mit dem Ultraschallgerät CardioHealth Station. Die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe stimmen sehr gut mit den Ergebnissen unserer Studie überein: Die Differenzen der Messungen zur Ermittlung der Intraobservervariabilität eines ausgebildeten Assistenzarztes betragen $0,088 \pm 0,103$ mm. Die Differenzen unserer Studie betragen $0,08 \pm 0,005$ mm. Die bereits oben erwähnte Studie von Vanoli et al., welche ebenfalls unter anderem die Wiederholbarkeit der cIMT-Messungen mit der CardioHealth Station untersuchten, kommen zu einer noch besseren Wiederholbarkeit. Der Korrelationskoeffizient ICC betrug bei ihrer Studie für Untersucher A 0,91 und für Untersucher B 0,94. Im Vergleich hierzu ergab unsere Studie einen ICC von 0,747 für das vollautomatisch-messende Gerät. Es ist jedoch zu erwähnen, dass der Korrelationskoeffizient in der Studie von Vanoli et al. anhand von 3 Messungen der cIMT berechnet wurde. Des Weiteren war auch diese Studienpopulation mit einem durchschnittlichen Alter von 62 ± 5 Jahren deutlich älter als die Population der hier vorliegenden Studie. Dementsprechend war auch der zu messende cIMT-Wert mit durchschnittlich 0,69 mm größer. Auch hier stellen wir die These auf, dass dies ein Grund für die höhere Wiederholbarkeit der Messungen ist. (Aldridge, Do et al. 2013, Vanoli, Lindqvist et al. 2013)

Von Dalla Pozza et al. wurde jüngst als Anforderung an einen Untersucher eine geringere Differenz zweier cIMT-Mess-Wiederholungen von weniger als 0,055 mm gestellt. Dieser Anspruch scheint, im Hinblick auf unsere Studienergebnisse mit dem halbautomatischen Gerät nicht erreichbar zu sein, mit dem vollautomatischen Gerät jedoch schon. (Dalla Pozza, Ehringer-Schetitska et al. 2015)

Auch die Konfidenzintervalle der 95-%-Übereinstimmungslinien hatten einen mehr als doppelt so großen Betrag beim halbautomatischen Aloka ProSound im Vergleich zur vollautomatischen CardioHealth Station.

Die Verzerrungen lagen bei den Wiederholbarkeitsbestimmungen beider Geräte etwa bei 0. Dies zeigt, dass die Einzelwerte der Wertepaare unabhängig voneinander gemessen wurden und keinem systemischen Fehler unterlagen.

Die Intraklassenkorrelationskoeffizienten ergaben - im Gegensatz zum Halbautomatischen ($ICC_{gs} = 0,333$) - ebenfalls eine gute Wiederholbarkeit der Messwerte für das vollautomatische Messsystem ($ICC_{gs} = 0,747$).

Bei Berechnungen, bei denen die Werte der beiden Winkel jeder Seite gemittelt wurden, war wieder - wie schon bei der Geräteübereinstimmung - festzustellen, dass die cIMT-Messungen an der ACC sinistra eine größere Wiederholbarkeit aufwiesen. Dieser Effekt war beim Aloka-Gerät noch stärker. Gründe dafür sind, wie oben schon erwähnt, die Geräteposition rechts und im Falle des Geräts Aloka ProSound die fehlende integrierte Winkelmessung. Bei den Messungen an der ACC dextra saß der Untersucher nicht direkt dem Kopfende des Probanden zugewandt, sondern schräg nach rechts und somit wurde vermutlich die Winkeleinstellung mittels des Meijer Carotid Arc ungenauer.

Bei Mittelung der cIMT-Werte der zwei gemessenen Winkel einer Seite zeigte sich bei keinem der beiden Geräte ein geringerer Schwankungsbereich. Es ist also davon auszugehen, dass es bei der einzeitigen Messung der cIMT nicht zu einer Verbesserung der Genauigkeit durch die Messung mehrerer Winkel und deren Mittelung kommt.

All die Wertepaare, aus denen die Wiederholbarkeit der einzelnen Geräte berechnet wurde, flossen als Mittelwerte in die Berechnungen zur Geräteübereinstimmung hinsichtlich der Messwerte ein und somit zeigten sich die Phänomene, die bei der Wiederholbarkeit auftraten, auch in den Ergebnissen aus dem Gerätevergleich. Die geringe Wiederholbarkeit der Messwerte, die mit dem halbautomatischen Gerät erhoben wurden, bedingen also teilweise die geringe Übereinstimmung der Messwerte beider Geräte im Vergleich.

4.5 Beurteilung der Interobservervariabilität der Messwerte

Die Interobservervariabilität war, ähnlich wie bei der geräteindividuellen Wiederholbarkeit, beim halbautomatischen System größer als beim vollautomatischen. Dies zeigte sich deutlich in den Bland-Altman-Plots.

Auch bei den Konkordanzkorrelationen nach Lin war der durchschnittliche Korrelationskoeffizient mit 0,751 bei der automatischen CardioHealth Station deutlich höher als beim halbautomatischen Aloka ProSound mit 0,527.

Es darf nicht vergessen werden, dass die Interobservervariabilität im Gegensatz zur Wiederholbarkeit der Messungen aus Mittelwerten der Wertepaare berechnet wurde. Obwohl diese Mittelungen in den statistischen Berechnungen für die Bland-Altman-Plots und für die Korrelationen berücksichtigt wurden, dürfen die Werte dieser beiden Aspekte nur unter Vorbehalt miteinander verglichen werden und lediglich Tendenzen davon abgeleitet werden: Es zeigte sich bei der CardioHealth Station nämlich sogar im Schnitt ein kleinerer Schwankungsbereich beim Interobserververgleich als beim Intraobserververgleich. Dies ist auf die oben erwähnte Mittelung der Messwerte zurückzuführen, zeigt jedoch auch eine extrem kleine Interobservervariabilität.

Beim halbautomatisch messenden Aloka ProSound zeigten sich leicht höhere Korrelationskoeffizienten bei der Interobservervariabilität als bei der Intraobservervariabilität. Jedoch ist auch hier zu beachten, dass die Wiederholbarkeit, also die Intraobservervariabilität der einzelnen Geräte die Interobservervariabilität stark beeinflusst und einen großen Teil dazu beiträgt.

Die gute Interobservervariabilität des vollautomatischen Geräts zeigt, dass auch unterschiedliche Untersucher mit diesem Gerät vergleichbare cIMT-Messungen durchführen können. Zu dem gleichen Ergebnis kam auch die oben bereits erwähnte Studie von Aldridge et al. Die Interobservervariabilität dieser Studie, die auch mittels Bland-Altman-Plots ermittelt wurde, deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie. Aldridge et al. ermittelten eine Interobservervariabilität von 0,084 mm und 0,074 mm. In der hier vorliegenden Studie betrug sie für die CardioHealth Station 0,087 mm. (Aldridge, Do et al. 2013)

4.6 Einflussfaktoren auf die Wiederholbarkeit von cIMT-Messungen

Es gibt sowohl unveränderliche als auch beeinflussbare Aspekte, die die Wiederholbarkeit der cIMT-Messung bedingen.

Unveränderliche Faktoren, die die cIMT-Messung beeinflussen können, betreffen meist die Anatomie des Patienten. Ein kurzer, dicker Hals, sowie tiefliegende Carotiden mit extrem kaudal, beziehungsweise kranial, lokalisierten Bifurkationen erschweren deutlich den Messvorgang und verschlechtern somit die Wiederholbarkeit, sind aber nicht beeinflussbar. (Touboul, Grobbee et al. 2012)

Die Genauigkeit der Messlokalisierung ist hingegen beispielsweise ein beeinflussbarer Faktor, dem in den letzten Jahren immer mehr Beachtung geschenkt wurde. In einigen Studien wurde gezeigt, dass die Wiederholbarkeit sich signifikant erhöht, wenn die Position des Kopfes und der genaue Winkel, in dem die cIMT in der Gefäßwand gemessen wird, exakt festgelegt und auch dokumentiert wird. (Dogan, Duivenvoorden et al. 2010, Dogan, Plantinga et al. 2011)

In den Guidelines wird empfohlen, den Kopf des Patienten in eine reklinierte Position zu bringen und ihn mit Hilfe eines separaten Keilkissens 45° zur Seite zu neigen. Dies trage zur verbesserten Wiederholbarkeit bei. (Stein, Korcarz et al. 2008, Touboul, Hennerici et al. 2012) Während dieser Studie stellte sich jedoch die Umsetzung dieser Maßnahmen als schwierig und verbesserungswürdig heraus. Die Reklination des Kopfes ist stark von der Mitarbeit des Patienten abhängig und nicht gut reproduzierbar. Es wäre zu testen, ob etwa spezielle Liegen mit Halterungen oder Vertiefungen für den Kopf eine genauere Positionierung des Kopfes bewirken könnten. Ebenso ist es vorstellbar eine bessere Messwiederholbarkeit zu erzielen, wenn das Keilkissen fest mit der Liege verankert werden könnte, sich somit nicht unter dem Gewicht des Kopfes zur Seite bewegen würde und tatsächlich die seitliche Lage von 45° über die gesamte Dauer der Messung vom Patienten eingehalten werden könnte.

Hilfsmittel, wie der Meijer Carotid Arc helfen den gewünschten Winkel für die cIMT-Messung einzustellen. Ganz exakt jedoch sind die Winkeleinstellungen damit nicht, da der Bogen mit den Winkelangaben dem Hals nicht direkt anliegt und der Untersucher wiederum auf den Messbogen herabblickt - möglicherweise aus einem schrägen Winkel. Dies erschwert die genaue Schallkopfeinstellung. Messungen mit wesentlich genaueren Winkeleinstellungen sind durch Systeme möglich geworden, bei denen ein Winkelmesser in den Schallkopf wie bei der CardioHealth Station integriert wurde.

Ein weiterer sehr bedeutender, beeinflussbarer Aspekt, der die Wiederholbarkeit stark beeinflusst, ist der Untersucher. Grundkenntnisse in Anatomie, Pathophysiologie und in den Ultraschallsystemen sowie Einweisungen in die Messtechniken und praktisches Üben steigern signifikant die Wiederholbarkeit von cIMT-Messungen, wie Aldridge et al. zeigten. Bei Studien ist darauf zu achten, die Anzahl der Untersucher möglichst klein zu halten. Entsprechend wurde es auch in dieser Studie mit einem Hauptuntersucher und lediglich einem weiteren Untersucher zur Ermittlung der Interobservervariabilität umgesetzt. In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass das vollautomatische Gerät eine geringere Variabilität bei verschiedenen Untersuchern aufwies als das halbautomatische Gerät, da hier der Untersucher weniger Einfluss auf den Messvorgang nehmen konnte.

Auch das Ultraschallgerät an sich hat großen Einfluss auf die Messwerte. Einstellungen wie Graustufen, Tiefeneinstellungen, Bildfrequenz und Verstärkung können den Messwert verändern. (Touboul, Grobbee et al. 2012, Aldridge, Do et al. 2013)

Hauptziel dieser Studie war es, das Ausmaß der gerätespezifischen Messweise bei halb- und vollautomatischen Geräten auf die Wiederholbarkeit der Messwerte hin zu überprüfen. In unserer Studie konnte das vollautomatische Gerät CardioHealth Station der Firma Panasonic deutlich bessere Werte hinsichtlich der Wiederholbarkeit erzielen.

4.7 Qualität der Messungen und Notwendigkeit einer Wiederholung

Eine Problematik, die sich bei dieser Studie bei beiden Geräten zeigte, war die Entscheidung, welche Messung wiederholt werden sollte und welche nicht.

Da eine Einzelmessung mit dem vollautomatischen Panasonic-Gerät deutlich schneller durchführbar war, wurden die Messungen kritischer beurteilt und wiederholt, wenn die Messlinien nach Ermessen des Untersuchers die zu messenden Strukturen nicht genau abbildeten oder lückenhaft waren. Dies war bei jedem Probanden mindestens einmal der Fall. Die Notwendigkeit einer Wiederholung der lückenhaften Messungen wird damit begründet, dass bei diesen Messungen nicht über die Strecke von 1 cm gemessen wurde und somit für das Gerät weniger Einzelmessungen vorlagen, die dann zum Endergebnis gemittelt werden konnten, wodurch ein ungenaueres Ergebnis resultierte. Auf das Erfordernis Messungen zu wiederholen, wird in den uns bekannten Richtlinien nicht eingegangen.

Beim Aloka ProSound wurden in dieser Studie neben Messwiederholungen auch manuelle Korrekturen mit dem Drehregler durchgeführt. In vielen Richtlinien wird davon abgeraten, manuelle Korrekturen der halb- beziehungsweise vollautomatischen Messungen vorzunehmen, da dies zu ungenaueren Messergebnissen führe. In dieser Studie trat jedoch bei 9,6 % aller Messungen mit dem Gerät Aloka ProSound die Notwendigkeit auf, manuelle Korrekturen an den Messungen vorzunehmen, da auch wiederholte Messungen für den Untersucher nicht zufriedenstellend waren. Damit ist gemeint, dass für den Untersucher optisch die Messlinien nicht mit den zu messenden Strukturen übereinstimmten. (Stein, Korcarz et al. 2008, Touboul, Hennerici et al. 2012, Dalla Pozza, Ehringer-Schetitska et al. 2015)

Die Vermutung, die Standardabweichung, die im Falle des Aloka-Geräts bei jeder Messung angegeben wird, könne als ein Gütekriterium für die Messung verwendet werden, wurde bei dieser Studie widerlegt. Somit kann nicht empfohlen werden, eine Messung aufgrund einer hohen Standardabweichung zu wiederholen. Die Korrelationskoeffizienten von sogenannten „guten“ Messungen, mit Standardabweichungen von $\leq 0,5$, waren sogar etwas kleiner als die Korrelationskoeffizienten aller Messungen. Die Korrelationskoeffizienten sogenannter „sehr guter“ Messungen mit Standardabweichungen von $\leq 0,4$ waren nur geringfügig ($ICC^{**}_{gs} - ICC_{gs} = 0,022$) größer im Vergleich zu den Korrelationskoeffizienten aller Messungen. Es ließ sich also kein Zusammenhang zwischen einer niedrigen vom Gerät angegebenen Standardabweichung und einer hohen Wiederholbarkeit der cIMT-Messwerte feststellen. Somit ist nicht anzuraten, diese als Gütekriterium der Messung zu verwenden.

4.8 Praktischer Gebrauch beider Geräte im Vergleich

Hinsichtlich der Zeit, die zur Vorbereitung und Untersuchung benötigt wurde, zeigte sich die CardioHealth Station dem Aloka ProSound überlegen. Die Vorbereitung für eine cIMT-Messung mit dem Aloka ProSound beinhaltete zusätzlich zu der Probandenpositionierung das Anlegen der EKG-Elektroden und das Positionieren des Winkelbogens und nahm somit etwas mehr Zeit in Anspruch als die Vorbereitungen für Messungen mit dem Gerät der Firma Panasonic. Auch der Messvorgang an sich dauerte mit dem halbautomatisch messenden Gerät durchschnittlich länger, mit $11,2 \pm 2,8$ min im Vergleich zum vollautomatisch messenden Gerät mit $9,5 \pm 3,9$ min. Gründe hierfür sind, dass beim halbautomatisch messenden Aloka-Gerät sowohl die richtige Einstellung des Schallkopfes mit Hilfe des Meijer Carotid Arc im Gegensatz zu der vollautomatischen Winkelmessung des Schallkopfes der CardioHealth Station als auch das Positionieren der Messlinie in die Media der Gefäßwand mehr Sorgfalt und Zeit in Anspruch nahm als bei der vollautomatischen CardioHealth Station. Zudem war in dieser Studie deutlich zu beobachten, dass die cIMT-Messungen mit dem vollautomatisch messenden Gerät zeitlich gesehen große Ausreißer aufwiesen (längste Messdauer für eine Untersuchung: 29 min; Standardabweichung 3,9 min), da nur Messungen bei geeigneter Bildqualität vom Gerät ausgelöst werden. Dies könnte besonders für noch nicht ganz so geübte Untersucher ein Problem darstellen.

Bei drei Probanden dieser Studie, mit den kleinsten cIMT-Werten aller 40 Probanden (kleinster gemessener cIMT-Wert dieser Studie: 0,348 mm), war im Falle der CardioHealth Station keine Messung ohne die Fehlermeldung „Die Grenzen der Intima-Media können nicht genau bestimmt

werden. Bitte überprüfen Sie die Spuren und korrigieren diese mit der Spur Funktion falls nötig.“ (siehe Abbildung 34) möglich. Dies lässt darauf schließen, dass das vollautomatische System besonders bei kleineren cIMT-Werten Probleme hat, genau zu messen. Es könnte daher in Einsatzgebieten wie der Pädiatrie, wo kleine cIMT-Werte zu erwarten sind, nicht gut geeignet sein.



Abbildung 34: Fehlermeldung des Panasonic Ultrasound System/CardioHealth Station

Sehr sinnvoll erschien uns die Datei, die am Schluss der Messungen bei der CardioHealth Station erstellt wurde, die dem Patienten verdeutlichen soll, wie seine Werte im Bevölkerungsvergleich der gleichen Altersgruppe einzuordnen sind. Diese diente als Hilfestellung für die ärztlichen Erläuterungen und potentiell auch zur Verbesserung der Compliance des Patienten. Es ist jedoch darauf zu achten, dass das Alter der Studienkollektive, aus denen die Referenzwerte für die cIMT gewonnen werden, in etwa dem Alter der untersuchten Patienten entspricht. Dies ist besonders bei jungen Patienten relevant, da oft in älteren Kollektiven Werte erhoben werden, die dann lediglich durch Kurvenberechnungen auf jüngere Altersgruppen übertragen werden.

Es ist davon auszugehen, dass die Messdiskrepanz nicht nur von der Art des Messsystems abhängt, sondern auch vom individuellen Ultraschallgerät, da Vergleichsstudien mit einem halbautomatisch messenden Ultraschallgerät der Firma Philips zum Beispiel geringere Diskrepanzen ergaben.(Mac Ananey, Mellotte et al. 2014) Daher sollten idealerweise Normwerte des gleichen Fabrikats als Grundlage für Bewertungen des cIMT-Werts dienen.

Wie auch in einschlägigen Guidelines zur Messung der cIMT beschrieben, sollten Hilfsmittel wie der Meijer Carotid Arc verwendet werden, um die Messlokalisierung genauer zu definieren, wenn der Schallkopf nicht über eine integrierte Winkelmessung verfügt.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass die Messwerte auf der gegenüberliegenden Seite der Geräteposition exakter sind als die cIMT-Werte, die auf der gleichen Seite gemessen wurden. Es wäre deshalb in zukünftigen Studien, in denen es auf große Präzision der Messungen ankommt, zu überlegen, die Geräteposition für cIMT-Messungen an der jeweiligen Halsseite anzupassen.

4.10 Handlungsempfehlungen für cIMT-Messungen mit dem vollautomatisch messenden Gerät Panasonic Ultrasound System/CardioHealth Station

Portable Geräte wie die CardioHealth Station ermöglichen einen Einsatz außerhalb medizinischer Einrichtungen und können somit zum Beispiel Screenings in Schulen, in Sportvereinen oder zu Hause realisierbar machen. Vanoli et al. konnten zeigen, dass schon ein Training von vier Wochen ausreichte, um zuvor nicht geschulte Personen als Untersucher an der CardioHealth Station einzusetzen. Dies zeigt, dass adäquates Personal schnell auszubilden wäre. (Vanoli, Wiklund et al. 2014)

Entsprechend dem Ergebnis dieser Studie waren die cIMT-Werte, gemessen mit dem vollautomatischen Messsystem CardioHealth Station, signifikant kleiner als die cIMT-Werte, die mit dem halbautomatischen Gerät gemessen wurden.

Da die vollautomatische Methode, die cIMT zu messen, noch verhältnismäßig jung ist, wurden die meisten bestehenden Referenzwerte mit manuelleren Systemen gemessen. Dies ist zu beachten, wenn man gemessene Werte mit diesen Normwerten vergleicht.

4.11 Einschränkungen der Studie

Es nahmen 40 Probanden an der Studie teil. Studienpopulationen, mit denen die Daten verglichen wurden, waren teilweise deutlich größer. Es wurden nur bei 17 der 40 Probanden die Messungen von 2 Untersuchern bestimmt.

Da aus Gründen der Unverhältnismäßigkeit der Wert der cIMT anhand von invasiven Messungen nicht bestimmt werden konnte, blieb der wahre Wert der cIMT stets unbekannt.

Eine weitere Einschränkung stellte die stark vom Untersucher abhängige Entscheidung dar, welche Messung der Geräte zufriedenstellend war und welche nicht, und somit wiederholt werden musste. Des Weiteren kam beim Gerät der Firma Hitachi Aloka Medical die Entscheidung dazu, eine manuelle Korrektur vorzunehmen. Diese Problematik wurde auch in Kapitel 4.7 behandelt.

Die Untersucher bemühten sich, die wiederholten Messungen, aus denen dann die Wertepaare entstanden, möglichst unabhängig voneinander zu bestimmen. Leider war es technisch nicht möglich, die Messwerte der ersten Messung am Bildschirm zu verdecken. Die Untersucher achteten deswegen darauf, die angezeigten Werte ungesehen sofort abzuspeichern, um sich von diesen Werten in der zweiten Messung nicht beeinflussen zu lassen. Ebenso könnten die Messergebnisse mit dem ersten Gerät die Messungen mit dem zweiten Gerät beeinflusst haben, da dem Untersucher die Messergebnisse des ersten Geräts angezeigt wurden. Diesem Bias wurde aber vorgebeugt, indem die Gerätereihenfolge bei jedem Probanden dem Zufall überlassen wurde.

Da es bis jetzt zur Gerätepositionierung so gut wie keine Empfehlungen in der Literatur gibt, wurde willkürlich die Gerätepositionierung rechts des Probanden festgelegt. Leider konnten keine Vergleichsdaten mit einer anderen Gerätepositionierung erhoben werden.

4.12 Der zukünftige Stellenwert der cIMT-Wert-Bestimmung

Die cIMT-Messung ist mittlerweile eine anerkannte nicht-invasive Methode, um den Atherosklerosegrad der Gefäße eines Patienten sowie das Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse beurteilen zu können. Es wurde in vielen Studien gezeigt, dass die sonographisch bestimmte Dicke der cIMT positiv mit dem Schlaganfall- und Myokardinfarkttrisiko korreliert. Auf Grund dieser Erkenntnisse wurde das Verfahren - insbesondere bei älteren Patienten - bereits fest in den klinischen Alltag integriert, um diejenigen mit höherem Risiko zu identifizieren und dann intervenieren zu können. (Hodis, Mack et al. 1998, Simon, Garipey et al. 2002, Ludwig, von Petzinger-Kruthoff et al. 2003, Baber, Mehran et al. 2015)

Aktuelle Studien beschäftigen sich nun damit, für welche Kollektive die cIMT-Messung einen konkreten Nutzen bringt.

Atherosklerose ist ein Prozess, der bereits im Kindesalter beginnt. Ein gesunder Lebensstil als junger Erwachsener ist assoziiert mit einem geringeren späteren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. (Strong, Malcom et al. 1997, Berenson, Srinivasan et al. 1998, Spring, Moller et al. 2014) Die Prozesse im Körper, die zu späteren Erkrankungen führen, beginnen also schon sehr früh im Leben. Aber wäre ein cIMT-Screening bei asymptomatischen Jugendlichen und jungen Erwachsenen oder sogar schon im Kindesalter aussagekräftig? Kann man die Patienten bereits in diesen Altersgruppen in verschiedene Risikogruppen einteilen? Hierzu gibt es momentan noch zu wenig Literatur, um diese Fragen zur Gänze beantworten zu können.

Die moderne Medizin will Prävention betreiben, um früh handeln zu können, und im besten Fall Krankheiten vorbeugen. Die cIMT-Messung, als Screeningmethode für kardiovaskuläre Risikogruppen, verfolgt ebenfalls diese Ziele. Die Methode ist nicht invasiv, nicht gefährlich für den Patienten, schnell und einfach durchzuführen sowie kostengünstig. Singh et al. zeigten, dass auch im ländlichen Bereich die sonographische Untersuchung der Carotiden in der breiten Bevölkerung schnell und einfach möglich ist. (Singh, Nagra et al. 2013) Jedoch stellten Arbeitsgruppen wie Wallace et al. infrage, ob die cIMT-Messung wirklich asymptomatischen Erwachsenen mit durchschnittlichem Risiko Nutzen bringen kann. Wallace et al. führten Studien an, die zeigten, dass die cIMT-Messung nur einen geringen Beitrag zur Risikovorhersage hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen leisten kann. (Kavousi, Elias-Smale et al. 2012, Wallace, Ricco et al. 2014)

Es ist allerdings anzunehmen, dass der Stellenwert der cIMT-Messung durch größere Genauigkeit und geringere Interobservervariabilität noch weiter steigen wird und die cIMT-Messung als

Screeningmethode somit an Bedeutung gewinnen wird. Diese Studie zeigte, dass vollautomatische Geräte mit integrierter Winkelmessung im Schallkopf diese Voraussetzungen besser erfüllen als halbautomatische Geräte, da der Messvorgang an sich nicht mehr so stark vom Untersucher abhängt. Die Messlokalisierung ist durch die genauere Winkelbestimmung reproduzierbarer. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass sich der Vorteil einer Messung an einem präzisen Winkel in Studien beziehungsweise klinischen Szenarien, in denen zweizeitige Messungen durchgeführt werden, noch mehr auswirkt.

Daneben entstand aus den Ergebnissen dieser Studie die Frage nach der Notwendigkeit eigener Referenzwerte für jedes Ultraschallsystem. Denn es konnte gezeigt werden, dass die gemessenen cIMT-Werte der beiden untersuchten Geräte sich signifikant unterschieden. Das halbautomatische Gerät maß im Durchschnitt 0,050 mm größer als das vollautomatische Gerät. Es wäre also eine Aufgabe zukünftiger Studien, cIMT-Normwerte für einzelne Ultraschallgeräte in möglichst eng gefassten Altersintervallen zu erheben und die angewandte Messmethode, das verwendete Ultraschallgerät sowie das Studienkollektiv möglichst exakt zu beschreiben. Bisher ist es leider bei vielen Veröffentlichungen nicht möglich, den genauen Entstehungsprozess der erhobenen Daten nachzuvollziehen. (Dalla Pozza, Oberhoffer et al. 2014)

Saba et al. stellten in ihrer Publikation ein „cloud-basiertes“ Instrument vor, in das Ultraschallbilder hochgeladen werden können und dann ein externes Programm die IMT bestimmt. Sie postulierten, dass hiermit für multizentrische Studien vergleichbarere Daten gesammelt werden können. (Saba, Banchhor et al. 2016) Eine Studie aus Japan aus dem Jahr 2020, in welcher an einem Phantom IMT-Messungen durchgeführt wurden, ergab jedoch ein Defizit an Genauigkeit der Messungen mittels der Datenermittlungen von externen Programmen im Vergleich zu der sogenannten „on-board-software“ der Ultraschallgeräte. Als Hauptgrund hierfür vermutete die Arbeitsgruppe um Ishizu, dass bei den externen Programmen Bilddaten zur Messung anstatt Rohdaten, auf die die „on-board-software“ zu greifen kann, verwendet wurden. (Ishizu, Hamaguchi et al. 2020)

Kommende Studien und deren Erkenntnisse werden zeigen, welchen Stellenwert dem cIMT-Wert zukommt. Hierfür ist ein hoher Grad an Wiederholbarkeit der Messungen durch geringe Intra- und Interobservervariabilität des Ultraschallgeräts von essentieller Bedeutung. Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mit der Entwicklung von vollautomatischen Geräten ein großer Schritt in diese Richtung gemacht wurde.

Zusammenfassung

Atherosklerose beschreibt die pathologische Verdickung der innersten Schicht einer Arterienwand. Die Folgen von Atherosklerose, wie zum Beispiel ein Schlaganfall, stellen die häufigste Todesursache in Industrieländern dar. Die sonographische Messung der inneren und der mittleren Wandschicht von Arterien, die sogenannte Intima-Media-Dicken-Messung, hat sich als sehr effektive, non-invasive Methode herausgestellt, Atherosklerose zu diagnostizieren. Die Halsschlagader, Arteria carotis communis, ist hierfür ein sehr geeignetes Gefäß. Diese Messwerte, cIMT (carotid Intima Media Thickness) genannt, sind stark abhängig vom Messzeitpunkt im Herzzyklus, von der Messlokalisation und dem Messwinkel am Gefäß sowie vom Untersucher. Daher sind in den letzten Jahren neben halbautomatisch messenden auch vollautomatisch messende Ultraschallgeräte zur Messung der cIMT entwickelt worden, die diese Variablen minimieren sollen. Primäres Ziel der hier vorliegenden Studie war es, je einen Vertreter dieser Geräte, das Aloka ProSound alpha 7 (halbautomatisch) und die CardioHealth Station von Panasonic (vollautomatisch) hinsichtlich Intra- und Interobservervariabilität der cIMT-Messung zu vergleichen.

Es wurde bei 40 Probanden je zweimal mit beiden Ultraschallgeräten an beiden Halsschlagadern in je zwei Winkeln die cIMT gemessen. Bei 17 Probanden wurden diese Messungen zusätzlich noch von einem weiteren Untersucher durchgeführt. Zur statistischen Berechnung der Inter- und Intraobservervariabilität wurde die Bland-Altman-Methode und die Konkordanz-Korrelation nach Lin herangezogen.

Das Durchschnittsalter der kardiovaskulär-gesunden Studienpopulation lag bei $24 \pm 2,5$ Jahren. Die cIMT-Werte wurden bei der CardioHealth Station (Frauen $0,48 \pm 0,05$ mm, Männer $0,5 \pm 0,06$ mm) im Durchschnitt um $0,050 \pm 0,004$ mm kleiner gemessen als bei dem halbautomatisch messenden Gerät Aloka ProSound alpha 7 (Frauen $0,53 \pm 0,04$ mm, Männer $0,55 \pm 0,04$ mm). Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant. Bezüglich der Wiederholbarkeit der Messwerte bei Messungen durch den gleichen Untersucher ergab sich für das halbautomatische Gerät ein Wiederholbarkeitskoeffizient nach Bland-Altman von 0,200 (*Korrelationskoeffizient nach Lin*: 0,333) und bei dem vollautomatisch messenden Gerät ein Wiederholbarkeitskoeffizient von 0,118 (*Korrelationskoeffizient nach Lin*: 0,747). Bezüglich der Interobservervariabilität zeigte sich bei einer Mittelung der Werte aller vier Winkel zusammengenommen beim halbautomatisch messenden Aloka-Gerät ein Korrelationskoeffizient von 0,527 und beim vollautomatisch messenden Panasonic-Gerät ein Korrelationskoeffizient von 0,751.

Diese Studie konnte zeigen, dass die cIMT mit dem hier betrachteten halbautomatisch messenden Gerät um $0,05 \pm 0,004$ mm größer gemessen wird als mit dem vollautomatischen Gerät. Des Weiteren ergab sich in der vorliegenden Studie bei 95 % der Messungen bei beiden Geräten im

Vergleich, eine maximale Differenz von $0,131 \pm 0,006$ mm. In vorherigen Studien hatte sich gezeigt, dass eine Messungenauigkeit von $\geq 0,1$ mm als medizinisch relevant anzusehen ist. Eine Varianz um mehr als 0,1 mm in den Messungen der cIMT hat also erhebliche diagnostische Relevanz. Der Wiederholbarkeitskoeffizient der einzelnen Geräte war in unserer Studie bei der vollautomatisch messenden CardioHealth Station deutlich geringer als der des halbautomatischen Messsystems. Je geringer dieser Koeffizient ist, desto besser ist die Wiederholbarkeit der Messungen. Die Intraklassenkorrelation ergab ebenfalls eine bessere Wiederholbarkeit der Messungen der vollautomatischen CardioHealth Station. Die gleiche Tendenz fiel bei der Interobservervariabilität auf. Mit der vorliegenden Studie wird also gezeigt, dass mit der Entwicklung von vollautomatisch messenden Ultraschallgeräten die cIMT deutlich reproduzierbarer gemessen werden kann.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Gefäßwand	7
Abbildung 2: Phasen der Atherosklerose	9
Abbildung 3: Todesursachen nach Krankheitsarten 2020.....	12
Abbildung 4: sonographische cIMT-Messung von Pignoli et al.....	15
Abbildung 5: empfohlene Lokalisation zur Messung der cIMT.....	18
Abbildung 6: Ultraschallgerät ProSound alpha 7 der Firma Hitachi Aloka Medical	25
Abbildung 7: Ultraschallgerät Panasonic Diagnostic Ultrasound System GM-72P00A / CardioHealth Station der Firma Panasonic.....	27
Abbildung 8: Meijer Carotid Arc der Firma Meijer Medical Ultrasound als Winkelmessinstrument	29
Abbildung 9: Digitale Winkelmessung der CardioHealth Station	29
Abbildung 10: cIMT-Messung des Panasonic Diagnostic Ultrasound System/CardioHealth Station	31
Abbildung 11: schematische Darstellung der Daten, die benutzt wurden zur Berechnung der Intra- und Interobservervariabilität beziehungsweise der Wiederholbarkeit der Messungen der einzelnen Geräte	34
Abbildung 12: Normalverteilungsprüfung beider Geräte	43
Abbildung 13: Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmungen für jeden Winkel einzeln; berechnet aus den Mittelwerten der Wertepaare.....	46
Abbildung 14: Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmung für jede Seite einzeln; berechnet aus den Mittelwerten der Wertepaare.....	48
Abbildung 15: Sensitivitätsanalyse: Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmung ohne Ausreißer; berechnet aus den Mittelwerten der Wertepaare	51
Abbildung 16: Korrelations-Plots der Geräteübereinstimmungen für jeden Winkel einzeln; gebildet aus den Mittelwerten der Wertepaare.....	56
Abbildung 17: Korrelations-Plots der Geräteübereinstimmungen für jede Seite einzeln; gebildet aus den Mittelwerten der Wertepaare.....	57
Abbildung 18: Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte des Geräts Aloka ProSound alpha 7; berechnet aus den Einzelmesswerten der Wertepaare	59

Abbildung 19: Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte des Geräts Panasonic Diagnostic Ultrasound System; berechnet aus den Einzelmesswerten der Wertepaare.....	60
Abbildung 20: Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Aloka ProSound alpha 7; berechnet aus den Einzelwerten der Wertepaare	63
Abbildung 21 Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Panasonic Ultrasound System; berechnet aus den Einzelwerten der Wertepaare	64
Abbildung 22: Korrelations-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte für jeden Winkel einzeln des Geräts Aloka ProSound alpha 7; gebildet aus den Einzelmesswerten der Wertepaare.....	68
Abbildung 23: Korrelations-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte für jeden Winkel einzeln des Geräts Panasonic Ultrasound System; gebildet aus den Einzelmesswerten der Wertepaare	69
Abbildung 24: Korrelations-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Aloka ProSound alpha 7; gebildet aus den Einzelmesswerten der Wertepaare.....	70
Abbildung 25: Korrelations-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Panasonic Ultrasound System; gebildet aus den Einzelmesswerten der Wertepaare.....	70
Abbildung 26: Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte des Geräts Aloka ProSound alpha 7; berechnet aus den Mittelwerten der Wertepaare	72
Abbildung 27: Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte des Geräts Panasonic Ultrasound System; berechnet aus den Mittelwerten der Wertepaare.....	73
Abbildung 28: Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Aloka ProSound alpha 7; berechnet aus den Mittelwerten der Wertepaare ..	76
Abbildung 29: Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Panasonic Ultrasound System; berechnet aus den Mittelwerten der Wertepaare	76
Abbildung 30: Korrelations-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte für jeden Winkel einzeln des Geräts Aloka ProSound alpha 7; gebildet aus den Mittelwerten der Wertepaare.....	79
Abbildung 31: Korrelations-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte für jeden Winkel einzeln des Geräts Panasonic Ultrasound System; gebildet aus den Mittelwerten der Wertepaare	80
Abbildung 32: Korrelations-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Aloka ProSound alpha 7; gebildet aus den Mittelwerten der Wertepaare.....	81

Abbildung 33: Korrelations-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte für jede Seite einzeln des Geräts Panasonic Ultrasound System; gebildet aus den Mittelwerten der Wertepaare	81
Abbildung 34: Fehlermeldung des Panasonic Ultrasound System/CardioHealth Station	93
Abbildung 35: Patientenbogen des Panasonic Ultrasound System/CardioHealth Station	94

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Studienpopulation.....	41
Tabelle 2: IMT-Werte sortiert nach Gerät, Geschlecht und Seite	42
Tabelle 3: Daten zu Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmungen hinsichtlich der Messwerte für jeden Winkel einzeln (entsprechend Abbildung 13).....	47
Tabelle 4: Daten zu Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmungen hinsichtlich der Messwerte für jede Seite einzeln (entsprechend Abbildung 14)	49
Tabelle 5: Daten zu Bland-Altman-Plots der Geräteübereinstimmung mit und ohne Ausreißer im Vergleich (entsprechend Abbildung 15).....	52
Tabelle 6: Daten zu Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte des Geräts Aloka ProSound alpha 7 (entsprechend Abbildung 18).....	61
Tabelle 7: Daten zu Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte des Geräts Panasonic Diagnostic Ultrasound System (entsprechend Abbildung 19).....	62
Tabelle 8: Daten zu Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte jeder Seite zusammengenommen des Geräts Aloka ProSound alpha 7 (entsprechend Abbildung 20).....	65
Tabelle 9: Daten zu Bland-Altman-Plots der Wiederholbarkeit der Messwerte jeder Seite zusammengenommen des Geräts Panasonic Ultrasound System (entsprechend Abbildung 21)	66
Tabelle 10: Daten zu Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte des Geräts Aloka ProSound alpha 7 (entsprechend Abbildung 26).....	74
Tabelle 11: Daten zu Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte des Geräts Panasonic Ultrasound System (entsprechend Abbildung 27).....	75
Tabelle 12: Daten zu Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte jeder Seite zusammengenommen des Geräts Aloka ProSound alpha 7 (entsprechend Abbildung 28).....	77
Tabelle 13: Daten zu Bland-Altman-Plots der Interobservervariabilität der Messwerte jeder Seite zusammengenommen des Geräts Panasonic Ultrasound System (entsprechend Abbildung 29)	78

Literaturverzeichnis

(1995). "Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee." World Health Organ Tech Rep Ser **854**: 1-452.

Aboyans, V., M. H. Criqui, J. O. Denenberg, J. D. Knoke, P. M. Ridker and A. Fronck (2006). "Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels." Circulation **113**(22): 2623-2629.

Aldridge, M. E., K. Do, T. Oo and T. Z. Naqvi (2013). "Carotid intima-media thickness and plaque assessment by trained medical residents: validation and preliminary testing of a training protocol." J Am Soc Echocardiogr **26**(12): 1457-1464.

Asgary, S., A. Sahebkar, M. R. Afshani, M. Keshvari, S. Haghjooyjavanmard and M. Rafieian-Kopaei (2014). "Clinical evaluation of blood pressure lowering, endothelial function improving, hypolipidemic and anti-inflammatory effects of pomegranate juice in hypertensive subjects." Phytother Res **28**(2): 193-199.

Baber, U., R. Mehran, S. Sartori, M. M. Schoos, H. Sillesen, P. Muntendam, M. J. Garcia, J. Gregson, S. Pocock, E. Falk and V. Fuster (2015). "Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study." J Am Coll Cardiol **65**(11): 1065-1074.

Baenkler, H.-W., A. Keikavus and C. Bieber (2012). "Duale Reihe, Innere Medizin, 3. Auflage." Thieme.

Berenson, G. S., S. R. Srinivasan, W. Bao, W. P. Newman, 3rd, R. E. Tracy and W. A. Wattigney (1998). "Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study." N Engl J Med **338**(23): 1650-1656.

Bland, J. M. and D. G. Altman (1999). "Measuring agreement in method comparison studies." Stat Methods Med Res **8**(2): 135-160.

Boecker, W. and H. Denk (2012). "Pathologie, 5. Auflage." Elsevier.

Bohm, B., K. Hartmann, M. Buck and R. Oberhoffer (2009). "Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents." Atherosclerosis **206**(2): 458-463.

Bots, M. L., D. Baldassarre, A. Simon, E. de Groot, D. H. O'Leary, W. Riley, J. J. Kastelein and D. E. Grobbee (2007). "Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations?" Eur Heart J **28**(4): 398-406.

Bots, M. L., P. J. Breslau, E. Briet, A. M. de Bruyn, H. H. van Vliet, F. A. van den Ouweland, P. T. de Jong, A. Hofman and D. E. Grobbee (1992). "Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study." *Hypertension* **19**(6 Pt 2): 717-720.

Bots, M. L., G. W. Evans, W. A. Riley and D. E. Grobbee (2003). "Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view." *Stroke* **34**(12): 2985-2994.

Bots, M. L. and K. Sutton-Tyrrell (2012). "Lessons from the past and promises for the future for carotid intima-media thickness." *J Am Coll Cardiol* **60**(17): 1599-1604.

Buckley, D. I., R. Fu, M. Freeman, K. Rogers and M. Helfand (2009). "C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force." *Ann Intern Med* **151**(7): 483-495.

Caputo, A., L. Fahrmeier, R. Künstler, S. Lang and I. Pigeot-Kübler (2008). "Arbeitsbuch Statistik, 5. Auflage." *Springer*.

Chambless, L. E., G. Heiss, A. R. Folsom, W. Rosamond, M. Szklo, A. R. Sharrett and L. X. Clegg (1997). "Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993." *Am J Epidemiol* **146**(6): 483-494.

Chiu, J. J. and S. Chien (2011). "Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives." *Physiol Rev* **91**(1): 327-387.

Cobble, M. and B. Bale (2010). "Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice." *Postgrad Med* **122**(1): 10-18.

Dalla Pozza, R., D. Ehringer-Schetitska, P. Fritsch, E. Jokinen, A. Petropoulos, R. Oberhoffer and P. Association for European Paediatric Cardiology Working Group Cardiovascular (2015). "Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPCC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology." *Atherosclerosis* **238**(2): 380-387.

Dalla Pozza, R., R. Oberhoffer and A. Schmidt-Trucksass (2014). "Intima-media thickness in children--need for more parameters?" *Hypertension* **63**(5): e120.

Dawson, J. D., M. Sonka, M. B. Blecha, W. Lin and P. H. Davis (2009). "Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: the Muscatine Offspring Study." *J Am Coll Cardiol* **53**(24): 2273-2279.

Dean, N. and A. Shuaib (2007). "Transient ischaemic attacks: unstable, treatable, neglected." *Lancet* **370**(9596): 1398-1400.

Dogan, S., R. Duivenvoorden, D. E. Grobbee, J. J. Kastelein, C. L. Shear, G. W. Evans, F. L. Visseren, M. L. Bots, Radiance and G. Radiance 2 Study (2010). "Ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness in trials; comparison of reproducibility, rate of progression, and effect of intervention in subjects with familial hypercholesterolemia and subjects with mixed dyslipidemia." Ann Med **42**(6): 447-464.

Dogan, S., Y. Plantinga, J. R. Crouse, 3rd, G. W. Evans, J. S. Raichlen, D. H. O'Leary, M. K. Palmer, D. E. Grobbee, M. L. Bots and M. S. Group (2011). "Algorithms to measure carotid intima-media thickness in trials: a comparison of reproducibility, rate of progression and treatment effect." J Hypertens **29**(11): 2181-2193.

Dratva, J., N. Probst-Hensch, A. Schmidt-Trucksass, S. Caviezel, E. de Groot, R. Bettschart, L. Saleh, J. M. Gapoz, T. Rothe, C. Schindler, D. Stolz, A. Turk, T. Rochat, N. Kuenzli and E. Zemp (2013). "Atherogenesis in youth--early consequence of adolescent smoking." Atherosclerosis **230**(2): 304-309.

European Stroke, O., M. Tendera, V. Aboyans, M. L. Bartelink, I. Baumgartner, D. Clement, J. P. Collet, A. Cremonesi, M. De Carlo, R. Erbel, F. G. Fowkes, M. Heras, S. Kownator, E. Minar, J. Ostergren, D. Poldermans, V. Riambau, M. Roffi, J. Rother, H. Sievert, M. van Sambeek, T. Zeller and E. S. C. C. f. P. Guidelines (2011). "ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **32**(22): 2851-2906.

Fleiss, J. L. C., J. (1973). "The Equivalence of Weighted Kappa and the Intraclass Correlation Coefficient as Measures of Reliability." Educational and Psychological Measurement: 613-619.

Foerch, C., A. Buehler, S. von Kegler and M. Sitzer (2003). "Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery." Hypertension **42**(6): e17; author reply e18.

Frost, D., A. Friedl and W. Beischer (1998). "[Determination of intima-media thickness of the carotid artery: influences of methods, proband and examination variables]." Ultraschall Med **19**(4): 168-173.

Furberg, C. D., H. P. Adams, Jr., W. B. Applegate, R. P. Byington, M. A. Espeland, T. Hartwell, D. B. Hunninghake, D. S. Lefkowitz, J. Probstfield, W. A. Riley and et al. (1994). "Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group." Circulation **90**(4): 1679-1687.

Gallino, A., V. Aboyans, C. Diehm, F. Cosentino, H. Stricker, E. Falk, O. Schouten, J. Lekakis, B. Amann-Vesti, F. Siclari, P. Poredos, S. Novo, M. Brodmann, K. L. Schulte, C. Vlachopoulos, R. De Caterina, P. Libby, I. Baumgartner and C. European Society of Cardiology Working Group on Peripheral (2014). "Non-coronary atherosclerosis." Eur Heart J **35**(17): 1112-1119.

Gonzalez, J., J. C. Wood, F. J. Dorey, T. A. Wren and V. Gilsanz (2008). "Reproducibility of carotid intima-media thickness measurements in young adults." Radiology **247**(2): 465-471.

Granada, J. F. and S. B. Feinstein (2008). "Imaging of the vasa vasorum." Nat Clin Pract Cardiovasc Med **5 Suppl 2**: S18-25.

Gregg, E. W., Y. Li, J. Wang, N. R. Burrows, M. K. Ali, D. Rolka, D. E. Williams and L. Geiss (2014). "Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010." N Engl J Med **370**(16): 1514-1523.

Grobbee, D. E. and M. L. Bots (1994). "Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis." J Intern Med **236**(5): 567-573.

Hedblad, B., J. Wikstrand, L. Janzon, H. Wedel and G. Berglund (2001). "Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS)." Circulation **103**(13): 1721-1726.

Hirsch, A. T., Z. J. Haskal, N. R. Hertzler, C. W. Bakal, M. A. Creager, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, W. R. Murphy, J. W. Olin, J. B. Puschett, K. A. Rosenfield, D. Sacks, J. C. Stanley, L. M. Taylor, Jr., C. J. White, J. White, R. A. White, E. M. Antman, S. C. Smith, Jr., C. D. Adams, J. L. Anderson, D. P. Faxon, V. Fuster, R. J. Gibbons, S. A. Hunt, A. K. Jacobs, R. Nishimura, J. P. Ornato, R. L. Page, B. Riegel, S. American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular, A. Society for Cardiovascular, Interventions, M. Society for Vascular, Biology, R. Society of Interventional and A. A. T. F. o. P. Guidelines (2006). "ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)--summary of recommendations." J Vasc Interv Radiol **17**(9): 1383-1397; quiz 1398.

Hodis, H. N., W. J. Mack, L. LaBree, R. H. Selzer, C. R. Liu, C. H. Liu and S. P. Azen (1998). "The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events." Ann Intern Med **128**(4): 262-269.

Ishizu, T., H. Hamaguchi, N. Nitta, Y. Seo, H. Matsuo and T. Shiina (2020). "Intervendor variability of carotid intima-media thickness measurement: validation study using newly developed ultrasound phantom." J Med Ultrason (2001) **47**(2): 155-165.

Jongstra-Bilen, J., M. Haidari, S. N. Zhu, M. Chen, D. Guha and M. I. Cybulsky (2006). "Low-grade chronic inflammation in regions of the normal mouse arterial intima predisposed to atherosclerosis." J Exp Med **203**(9): 2073-2083.

Kanters, S. D., A. Algra, M. S. van Leeuwen and J. D. Banga (1997). "Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review." Stroke **28**(3): 665-671.

Kavousi, M., S. Elias-Smale, J. H. Rutten, M. J. Leening, R. Vliegenthart, G. C. Verwoert, G. P. Krestin, M. Oudkerk, M. P. de Maat, F. W. Leebeek, F. U. Mattace-Raso, J. Lindemans, A. Hofman, E. W. Steyerberg, A. van der Lugt, A. H. van den Meiracker and J. C. Witteman (2012). "Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study." Ann Intern Med **156**(6): 438-444.

Kozlov, K. L., V. M. Soldatov, E. M. Pal'tseva, E. V. Sedov, V. O. Poliakova and N. S. Lin'kova (2015). "[the Role of Endothelial Signal Molecules in Pathogenesis of Age-Associated Diseases]." Adv Gerontol **28**(1): 29-36.

Lebherz, C. and M. Lehrke (2015). "[Prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes]." Dtsch Med Wochenschr **140**(9): 645-649.

Li, Q., W. Zhang, X. Guan, Y. Bai and J. Jia (2014). "An improved approach for accurate and efficient measurement of common carotid artery intima-media thickness in ultrasound images." Biomed Res Int **2014**: 740328.

Lim, T. K., E. Lim, G. Dwivedi, J. Kooner and R. Senior (2008). "Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound." J Am Soc Echocardiogr **21**(2): 112-116.

Lin, L. I. (1989). "A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility." Biometrics **45**(1): 255-268.

Lorenz, M. W., H. S. Markus, M. L. Bots, M. Rosvall and M. Sitzer (2007). "Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis." Circulation **115**(4): 459-467.

Ludwig, M., A. von Petzinger-Kruthoff, M. von Buquoy and K. O. Stumpe (2003). "[Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint]." Ultraschall Med **24**(3): 162-174.

Mac Ananey, O., G. Mellotte and V. Maher (2014). "Comparison of semi-automated and manual measurements of carotid intima-media thickening." Biomed Res Int **2014**: 531389.

Magda, S. L., A. O. Ciobanu, M. Florescu and D. Vinereanu (2013). "Comparative reproducibility of the noninvasive ultrasound methods for the assessment of vascular function." Heart Vessels **28**(2): 143-150.

Marsch, E., J. C. Sluimer and M. J. Daemen (2013). "Hypoxia in atherosclerosis and inflammation." Curr Opin Lipidol **24**(5): 393-400.

Mathiesen, E. B., O. Joakimsen and K. H. Bonna (2001). "Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromso Study." Cerebrovasc Dis **12**(1): 44-51.

Matthews, M. J. and M. F. Stretanski (2020). Ultrasound Therapy. StatPearls. Treasure Island (FL).

Mookadam, F., S. E. Moustafa, S. J. Lester and T. Warsame (2010). "Subclinical atherosclerosis: evolving role of carotid intima-media thickness." Prev Cardiol **13**(4): 186-197.

Nagele, W. and N. J. (2015). "Sonographie der Karotis-Intima-Media-Dicke." Zeitschrift für Gefäßmedizin **12** (1): 5-9.

Naghavi, M., E. Falk, H. S. Hecht, M. J. Jamieson, S. Kaul, D. Berman, Z. Fayad, M. J. Budoff, J. Rumberger, T. Z. Naqvi, L. J. Shaw, O. Faergeman, J. Cohn, R. Bahr, W. Koenig, J. Demirovic, D. Arking, V. L. Herrera, J. Badimon, J. A. Goldstein, Y. Rudy, J. Airaksinen, R. S. Schwartz, W. A. Riley, R. A. Mendes, P. Douglas, P. K. Shah and S. T. Force (2006). "From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report." Am J Cardiol **98**(2A): 2H-15H.

Nahrendorf, M. and F. K. Swirski (2015). "Lifestyle effects on hematopoiesis and atherosclerosis." Circ Res **116**(5): 884-894.

Norgren, L., W. R. Hiatt, J. A. Dormandy, M. R. Nehler, K. A. Harris, F. G. Fowkes, R. B. Rutherford and T. I. W. Group (2007). "Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease." Int Angiol **26**(2): 81-157.

Novo, G., R. Di Miceli, D. Orlando, M. Lunetta, M. Pugliesi, M. Fiore, P. Spatafora and S. Novo (2013). "Carotid intima-media thickness measurement through semi-automated detection software and analysis of vascular walls." Int Angiol **32**(3): 349-353.

O'Leary, D. H. and M. L. Bots (2010). "Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness." Eur Heart J **31**(14): 1682-1689.

O'Leary, D. H., J. F. Polak, R. A. Kronmal, T. A. Manolio, G. L. Burke and S. K. Wolfson, Jr. (1999). "Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group." N Engl J Med **340**(1): 14-22.

Packard, R. R. and P. Libby (2008). "Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction." Clin Chem **54**(1): 24-38.

Peters, S. A., H. M. den Ruijter, M. L. Bots and M. S. Group (2012). "Measuring carotid intima-media thickness: extensive ultrasound protocols have value." J Am Soc Echocardiogr **25**(10): 1128-1130.

Pignoli, P., E. Tremoli, A. Poli, P. Oreste and R. Paoletti (1986). "Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging." Circulation **74**(6): 1399-1406.

Pitt, B., R. P. Byington, C. D. Furberg, D. B. Hunninghake, G. B. Mancini, M. E. Miller and W. Riley (2000). "Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators." Circulation **102**(13): 1503-1510.

Poredos, P. (2004). "Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis." Vasc Med **9**(1): 46-54.

Poredos, P. and M. Kaja Jezovnik (2015). "Markers of preclinical atherosclerosis and their clinical relevance." Vasa **44**(4): 247-256.

Rafieian-Kopaei, M., M. Setorki, M. Douidi, A. Baradaran and H. Nasri (2014). "Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes." Int J Prev Med **5**(8): 927-946.

Raiko, J. R., C. G. Magnussen, M. Kivimaki, L. Taittonen, T. Laitinen, M. Kahonen, N. Hutri-Kahonen, A. Jula, B. M. Loo, R. J. Thomson, T. Lehtimaki, J. S. Viikari, O. T. Raitakari and M. Juonala (2010). "Cardiovascular risk scores in the prediction of subclinical atherosclerosis in young adults: evidence from the cardiovascular risk in a young Finns study." Eur J Cardiovasc Prev Rehabil **17**(5): 549-555.

Raines, E. W. and N. Ferri (2005). "Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease." J Lipid Res **46**(6): 1081-1092.

Ridker, P. M., M. J. Stampfer and N. Rifai (2001). "Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease." JAMA **285**(19): 2481-2485.

Rocha, R., J. Silva and A. Campilho (2012). "Automatic segmentation of carotid B-mode images using fuzzy classification." Med Biol Eng Comput **50**(5): 533-545.

Rocha, V. Z. and P. Libby (2009). "Obesity, inflammation, and atherosclerosis." Nat Rev Cardiol **6**(6): 399-409.

Rodriguez Hernandez, S. A., A. A. Kroon, M. P. van Boxtel, W. H. Mess, J. Lodder, J. Jolles and P. W. de Leeuw (2003). "Is there a side predilection for cerebrovascular disease?" Hypertension **42**(1): 56-60.

Roman, M. J., T. Z. Naqvi, J. M. Gardin, M. Gerhard-Herman, M. Jaff, E. Mohler, E. American Society of, M. Society for Vascular and Biology (2006). "American society of echocardiography report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk

stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology." Vasc Med **11**(3): 201-211.

Rosenson, R. S., H. B. Brewer, Jr., M. J. Chapman, S. Fazio, M. M. Hussain, A. Kontush, R. M. Krauss, J. D. Otvos, A. T. Remaley and E. J. Schaefer (2011). "HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events." Clin Chem **57**(3): 392-410.

Saba, L., S. K. Banchhor, H. S. Suri, N. D. Londhe, T. Araki, N. Ikeda, K. Viskovic, S. Shafique, J. R. Laird, A. Gupta, A. Nicolaidis and J. S. Suri (2016). "Accurate cloud-based smart IMT measurement, its validation and stroke risk stratification in carotid ultrasound: A web-based point-of-care tool for multicenter clinical trial." Comput Biol Med **75**: 217-234.

Salonen, J. T. and R. Salonen (1993). "Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression." Circulation **87**(3 Suppl): II56-65.

Sanz, J. and Z. A. Fayad (2008). "Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease." Nature **451**(7181): 953-957.

Schäberle, W. (2010). "Ultraschall in der Gefäßdiagnostik." 1-47.

Schlegel, W., C. Karger and O. Jäkel (2018). "Medizinische Physik Grundlagen-Bildgebung-Therapie-Technik." 285-295.

Secil, M., C. Altay, A. Gulcu, H. Cece, A. Y. Goktay and O. Dicle (2005). "Automated measurement of intima-media thickness of carotid arteries in ultrasonography by computer software." Diagn Interv Radiol **11**(2): 105-108.

Simon, A., J. Gariepy, G. Chironi, J. L. Megnien and J. Levenson (2002). "Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk." J Hypertens **20**(2): 159-169.

Singh, S., A. Nagra, P. Maheshwari, R. Panwar, H. Hecht, T. Fukumoto, M. Bansal, D. Panthagani, G. Lammertin, R. Kasliwal, H. Mishra, L. Hofstra, M. P. Singh, V. Fuster, P. P. Sengupta and J. Narula (2013). "Rapid Screening for Subclinical Atherosclerosis by Carotid Ultrasound Examination: The HAPPY (Heart Attack Prevention Program for You) Substudy." Glob Heart **8**(2): 83-89.

Spring, B., A. C. Moller, L. A. Colangelo, J. Siddique, M. Roehrig, M. L. Daviglius, J. F. Polak, J. P. Reis, S. Sidney and K. Liu (2014). "Healthy lifestyle change and subclinical atherosclerosis in young adults: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study." Circulation **130**(1): 10-17.

Springall, R., L. M. Amezcua-Guerra, H. Gonzalez-Pacheco, J. Furuzawa-Carballeda, L. Gomez-Garcia, R. Marquez-Velasco, A. M. Mejia-Dominguez, J. Cossio-Aranda, C. Martinez-Sanchez and R. Bojalil (2013). "Interferon-gamma increases the ratio of matrix

metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in peripheral monocytes from patients with coronary artery disease." PLoS One **8**(8): e72291.

Stein, J. H., C. E. Korcarz, R. T. Hurst, E. Lonn, C. B. Kendall, E. R. Mohler, S. S. Najjar, C. M. Rembold, W. S. Post and F. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task (2008). "Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine." J Am Soc Echocardiogr **21**(2): 93-111; quiz 189-190.

Strong, J. P., G. T. Malcom, M. C. Oalman and R. W. Wissler (1997). "The PDAY Study: natural history, risk factors, and pathobiology. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth." Ann N Y Acad Sci **811**: 226-235; discussion 235-227.

Tabas, I., G. Garcia-Cardena and G. K. Owens (2015). "Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis." J Cell Biol **209**(1): 13-22.

Tajik, P., R. Meijer, R. Duivenvoorden, S. A. Peters, J. J. Kastelein, F. J. Visseren, J. R. Crouse, 3rd, M. K. Palmer, J. S. Raichlen, D. E. Grobbee and M. L. Bots (2012). "Asymmetrical distribution of atherosclerosis in the carotid artery: identical patterns across age, race, and gender." Eur J Prev Cardiol **19**(4): 687-697.

Terwey, B., H. Gahbauer, M. Montemayor, A. Proussalis and G. Zollner (1984). "[B-image sonography of carotid bifurcation]." Ultraschall Med **5**(5): 190-201.

Touboul, P. J., D. E. Grobbee and H. den Ruijter (2012). "Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid intima media thickness: technical issues." Eur J Prev Cardiol **19**(2 Suppl): 18-24.

Touboul, P. J., M. G. Hennerici, S. Meairs, H. Adams, P. Amarenco, N. Bornstein, L. Csiba, M. Desvarieux, S. Ebrahim, R. Hernandez Hernandez, M. Jaff, S. Kownator, T. Naqvi, P. Prati, T. Rundek, M. Sitzer, U. Schminke, J. C. Tardif, A. Taylor, E. Vicaut and K. S. Woo (2012). "Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011." Cerebrovasc Dis **34**(4): 290-296.

Touboul, P. J., P. Prati, P. Y. Scarabin, V. Adrai, E. Thibout and P. Ducimetiere (1992). "Use of monitoring software to improve the measurement of carotid wall thickness by B-mode imaging." J Hypertens Suppl **10**(5): S37-41.

Urbina, E. M., R. V. Williams, B. S. Alpert, R. T. Collins, S. R. Daniels, L. Hayman, M. Jacobson, L. Mahoney, M. Mietus-Snyder, A. Rocchini, J. Steinberger, B. McCrindle, H. American Heart Association Atherosclerosis and Y. Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the (2009). "Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for

clinical research: a scientific statement from the American Heart Association." Hypertension **54**(5): 919-950.

van der Worp, H. B. and J. van Gijn (2007). "Clinical practice. Acute ischemic stroke." N Engl J Med **357**(6): 572-579.

Vanhoutte, P. M. (2009). "Endothelial dysfunction: the first step toward coronary atherosclerosis." Circ J **73**(4): 595-601.

Vanoli, D., P. Lindqvist, U. Wiklund, M. Henein and U. Naslund (2013). "Fully automated on-screen carotid intima-media thickness measurement: a screening tool for subclinical atherosclerosis." J Clin Ultrasound **41**(6): 333-339.

Vanoli, D., U. Wiklund, P. Lindqvist, M. Henein and U. Naslund (2014). "Successful novice's training in obtaining accurate assessment of carotid IMT using an automated ultrasound system." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **15**(6): 637-642.

Virmani, R., E. R. Ladich, A. P. Burke and F. D. Kolodgie (2006). "Histopathology of carotid atherosclerotic disease." Neurosurgery **59**(5 Suppl 3): S219-227; discussion S213-213.

Wallace, M. L., J. A. Ricco and B. Barrett (2014). "Screening strategies for cardiovascular disease in asymptomatic adults." Prim Care **41**(2): 371-397.

Welch, B. L. (1947). "The generalization of "Student's" problem when several different population variances are involved." Biometrika **34** (1-2): 28-35.

Welsch, U. and T. Deller (2010). "Lehrbuch Histologie, 1. Auflage." Elsevier.

Wikstrand, J. (2007). "Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter." Clin Physiol Funct Imaging **27**(6): 341-345.

Wikstrand, J. and I. Wendelhag (1994). "Methodological considerations of ultrasound investigation of intima-media thickness and lumen diameter." J Intern Med **236**(5): 555-559.

Willems, S., A. Vink, I. Bot, P. H. Quax, G. J. de Borst, J. P. de Vries, S. M. van de Weg, F. L. Moll, J. Kuiper, P. T. Kovanen, D. P. de Kleijn, I. E. Hoefer and G. Pasterkamp (2013). "Mast cells in human carotid atherosclerotic plaques are associated with intraplaque microvessel density and the occurrence of future cardiovascular events." Eur Heart J **34**(48): 3699-3706.

Zernecke, A., E. Shagdarsuren and C. Weber (2008). "Chemokines in atherosclerosis: an update." Arterioscler Thromb Vasc Biol **28**(11): 1897-1908.

Zizek, B. and P. Poredos (2002). "Dependence of morphological changes of the carotid arteries on essential hypertension and accompanying risk factors." *Int Angiol* **21**(1): 70-77.

Websites:

http://vignette1.wikia.nocookie.net/vroniplag/images/3/35/Pew_02_diss.png/revision/latest?cb=20140529213818&path-prefix=de

http://www.pflegeportal.ch/pflegeportal/pub/entwicklung_arteriosklerose_1989_0.jpg

https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html

<http://circ.ahajournals.org/content/74/6/1399.long>

[http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(14\)01651-7/abstract](http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(14)01651-7/abstract)

<http://www.hitachi-aloka.com/assets/img/products/ProSound/ProSound-Alpha-7.jpg>

http://www.biomedical.panasonic.co.uk/sites/default/files/biomedical/files/styles/product_main/public/product-thumbnails/chs.jpg?itok=3Q093ofk

[http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(07\)00818-8/abstract](http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(07)00818-8/abstract)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Renate Oberhoffer-Fritz, der Leiterin des Lehrstuhls für Präventive Pädiatrie der Technischen Universität München, die mir die Möglichkeit gegeben hat diese Arbeit zu verfassen.

Danken möchte ich auch für die Betreuung durch Frau Dr. phil. Birgit Böhm, die mich in die Untersuchungsmethoden zu dieser Studie einführte und stets für die verschiedensten Fragen zur Verfügung stand.

Ohne die Probanden und Probandinnen wäre die vorliegende Studie nicht möglich gewesen. Auch hier möchte ich mich ausdrücklich bedanken.

Ich bedanke mich desweiteren ganz herzlich bei meinen Eltern, bei meiner Schwester und meinem Ehemann, die mich während des Studiums und der Entstehung dieser Dissertation stets unterstützt haben.

München, April 2023