

**Reproduzierbarkeit von B-mode sonographischen
In-vivo- und In-vitro-Vermessungen der Intima-
Media der Arteria carotis communis.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von Stefan Trapp
aus Neunkirchen

2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Ludwig
2. Gutachter: Prof. Dr. med. D. Klingmüller

Tag der Mündlichen Prüfung: 02.05.2008

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Vetter

Vermerk: Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der
ULB Bonn http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch
publiziert.

Meinen Eltern in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungs-Verzeichnis	9
1. EINLEITUNG	10
1.1 Definition, Stadien der Arteriosklerose und Zusammenhang von Arteriosklerose-Risikofaktoren und Intima-Mediadicke	10
1.2 Beziehung zwischen Arteriosklerose-Risikofaktoren und Intima-Mediadicke im Bereich der Arteria carotis	13
1.3 Frühdiagnose arteriosklerotischer Gefäßwand-Veränderungen mittels Ultraschall und physikalisches Grundprinzip des Verfahrens	16
1.4 Sonographisches Erscheinungsbild der Intima-Media im Bereich der Arteria carotis communis	19
1.5 Softwaregestützte Methode zur Bestimmung der Intima-Mediadicke an der sonographisch dargestellten Karotis-Gefäßwand	22
1.6 Off-line-Analysen am Beispiel von Videoband-Dokumentationen der sonographisch dargestellten Karotis-Gefäßwand	25
1.7 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	25
2. PATIENTENKOLLEKTIV, MATERIAL, METHODE	27
2.1 Bestimmung der Reproduzierbarkeit von manuellen in-vivo-Messungen an der Intima-Media der Arteria carotis communis von 26 Patienten	27
2.1.1 Beschreibung des in der vorliegenden Arbeit genutzten Duplex-Ultraschall-System	28
2.1.2 Untersuchungsablauf von duplexsonographischen In-vivo-Messungen an der Intima-Media der Karotis-Gefäßwand	29

2.1.3	Bestimmung der Intra- und Intersonographer-Variabilität	30
2.2	Reproduzierbarkeit von manuellen Nachvermessungen am Beispiel von 50 auf Videoband dokumentierten Karotis-Gefäßwand-Einstellungen	31
2.2.1	Untersuchungsablauf von off-line durchgeführten manuellen Nachvermessungen an der Intima-Media der Karotis-Gefäßwand	33
2.2.2	Bestimmung der Intra- und Interreader-Variabilität	34
2.3	Statistik	36
3.	ERGEBNISSE	38
3.1	Bestimmung der Intra- und Intersonographer-Variabilität von manuell durchgeführten duplexsonographischen In-vivo-Messungen am Beispiel der Intima-Media der Arteria carotis communis von 26 Patienten	38
3.2	Bestimmung der Intra- und Interreader-Variabilität von manuellen Nachvermessungen am Beispiel von 50 auf Videoband dokumentierten Karotis-Gefäßwand-Einstellungen	43
4.	DISKUSSION	50
4.1	Echo-Kardiographie zum Nachweis hypertonie- und medikamenten-induzierter Veränderungen am interventrikulären Herzseptum	50
4.1.1	Bedeutung der hochauflösenden zweidimensionalen Ultraschall-B-mode-Sonographie in Untersuchungen der arteriellen Intima-Mediadicke sondennaher Arterien	57
4.1.2	Untersuchungsziele und Fragestellungen in der vorliegenden Arbeit	59
4.2	Bestimmung der Reproduzierbarkeit von manuellen In-vivo-Vermessungen an der Intima-Media der Arteria carotis	

communis von 26 Patienten in der vorliegenden Arbeit:	
Diskussion der unter 4.1.2 formulierten Fragen 1 und 2	60
4.2.1 Mögliche Einflüsse auf die Untersucher-Variabilitäten.	63
4.2.2 Intra- und Interuntersucher-Variabilität sonographischer Messungen der Intima-Mediadicke der Arteria carotis communis - Vergleiche der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denjenigen anderer Autoren und Diskussion der unter 4.1.2 formulierten Frage Nr.3.	66
4.3 Die Bedeutung zentraler Nachvermessungen von Intima-Mediadicken.	78
4.4 Reproduzierbarkeit von manuellen Nachvermessungen am Beispiel von 50 auf Videoband dokumentierten Karotis-Gefäßwand-Einstellungen – Diskussion der unter 4.1.2 gestellten Fragen vier bis sechs.	80
4.4.1 Bestimmung der Intra- und Interreader-Variabilität für manuelle Nachvermessungen an der sondenfernen Intima-Media der Arteria carotis communis unter Verwendung eines computergestützten Meßprogramms in der vorliegenden Arbeit - Beantwortung der unter 4.1.2 gestellten vierten Frage.	81
4.4.2 Bewertung und Vergleiche der Meßwert-Variabilitäten des ersten und zweiten Readers – Diskussion der unter 4.1.2 gestellten Frage fünf.	82
4.4.3 Vergleich der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse aus manuellen In-vivo-Messungen und manuellen Off-line-Analysen.	83
4.4.4 Bewertung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu denjenigen anderer Autoren – Diskussion der unter 4.1.2 gestellten sechsten Frage.	84
4.5 Beantwortung der in der vorliegenden Arbeit formulierten	

Fragen.	91
4.6 Abschließende Beurteilungen	95
5. ZUSAMMENFASSUNG	99
6. ANHANG	101
7. LITERATURVERZEICHNIS	127
8. DANKSAGUNG	141
9. CURRICULUM VITAE	142

Abkürzungs- Verzeichnis:

absol.	absolut
ACC	Arteria carotis communis
ant.	anterior
arithm.	arithmetisch
CCA	Common carotid artery
dist.	distal
IM	Intima-Media
IMD	Intima-Mediadicke
L	linke Karotisarterie
lat.	lateral
MaD	<u>M</u> ittelwert <u>a</u> bsoluter Meßwert- <u>D</u> ifferenzen
MArD	<u>M</u> ittelwert <u>a</u> rithmetischer <u>D</u> ifferenzen
Max.	Maximum
Mess.	Messung(en)
mittlerer MaD	Durchschnitt von zwei oder mehr Mittelwerten absoluter Meßwert-Differenzen
n	Stichprobenanzahl; Anzahl der Patienten
o.a.	oder andere
o.ä.	oder ähnliche(s)
post.	posterior
prox.	proximal
R	rechte Karotisarterie
r	Korrelations-Koeffizient
R+L	rechte und linke Karotisarterie
SD	Standardabweichungen
VK	Variations-Koeffizient
x	Mittelwert

1. EINLEITUNG

Zur möglichst frühzeitigen Erfassung der Gefäßarteriosklerose finden Messungen der Intima-Mediadicke im Bereich der Arteria Carotis mittels hochauflösender Ultraschall-Technik breite Anwendung in Klinik und Forschung (Burke et al., 1995, Nichols et al., 1999, Ricotta et al., 1987, Ward et al., 1991, Salonen und Salonen, 1993, Smilde et al., 1997, Agabiti-Rosei et al., 2005, Tang et al., 2000, Espeland et al., 1996).

Die vorliegende Arbeit befaßt sich einerseits mit der Frage der Untersucherabhängigkeit von Wiederholungs-Messungen der Intima-Mediadicke im Bereich der Arteria carotis communis. Andererseits soll mittels eines computergestützten Meßprogramms die Variabilität untersucherunabhängiger Nachvermessungen am Beispiel von Videoband-Dokumentationen der arteriellen Intima-Mediadicke überprüft werden.

1.1 Definition, Stadien der Arteriosklerose und Zusammenhang von Arteriosklerose-Risikofaktoren und Intima-Mediadicke

Laut Definition der Welt-Gesundheits-Organisation ist die Arteriosklerose eine „unterschiedliche Kombination von Veränderungen, die in herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, Kohlenhydraten, Blutbestandteile, fibrösem Gewebe und Kalkablagerungen in der arteriellen Intima-Schicht besteht und mit Veränderungen der Media verknüpft ist“ (WHO, 1958).

Nach derzeitigem Forschungsstand sind für die Entstehung der Arteriosklerose fünf Faktoren ätiopathogenetisch von entscheidender Bedeutung: Neben Endothelzellen sind glatte Muskelzellen der Arterienwandwand, Monozyten / Makrophagen, Blutplättchen und Lipoproteine des Plasmas an der Atherogenese beteiligt.

Einen einheitlichen pathogenetischen Ablauf der Atherombildung gibt es wahrscheinlich nicht. Vielmehr wird sie durch eine Vielzahl pathogenetischer

Mechanismen ausgelöst in Abhängigkeit von der Art des einwirkenden Risikofaktors (Boger et al., 1997, Greten et al., 1998, Ross et al., 1993).

Pathophysiologisch spielen hauptsächlich drei Phänomene eine Rolle:

- die Anreicherung von Lipiden in der Gefäßwand
- eine gesteigerte Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen und
- die Bildung extrazellulärer Matrix.

Das Endothel nimmt eine physiologische Barrierefunktion zwischen dem Blut und der Gefäßwand ein. Ferner reguliert das Endothel durch Sekretion vasokonstriktiver oder vasorelaxierender Substanzen den lokalen Gefäßtonus. Eine Hypercholesterinämie, eine Hypertonie oder andere Arteriosklerose-Risikofaktoren wie z.B. der Nikotinabusus führen zu einer veränderten Sekretion dieser endothelialen Substanzen oder zu einer mechanischen Veränderung der Endothelbarriere. Dabei können vermehrt Substanzen des Blutes - wie beispielsweise Entzündungszellen (Makrophagen) und/oder Lipoproteine (LDL) - in die Gefäßwand einwandern und mit den glatten Gefäßmuskelzellen in Kontakt kommen. Hierdurch kommt es u.a. zu einer veränderten Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen, Lipidaufnahme sowie Zytokinfreisetzung durch Mastzellen bzw. Makrophagen und alterierter Bildung extrazellulärer Matrixproteine. Alle erwähnten Faktoren führen zu einer Verdickung des Intima-Media-Komplexes (Davies, 1996, Libby, 1995, Pearson, 1996). Der Prozeß der Arteriosklerose-Entstehung und -Entwicklung wird von Sary in acht Arteriosklerose-Typen eingeteilt (Sary, 1992). Diese Einteilung erfolgt in Abhängigkeit von einerseits den mikroskopisch erfaßbaren strukturellen Veränderungen der arteriellen Gefäßwand und andererseits der chemisch analysierbaren Zusammensetzung dieser Veränderungen. Eine ausführliche Beschreibung dieser Typisierung kann Sarys Originalpublikation „Composition and classification of human atherosclerotic lesions“ entnommen werden (Sary, 1992). Im Folgenden werden in der Tabelle 1 die wesentlichen Aspekte dieser Arteriosklerose-Klassifikation wiedergegeben:

Table 1: Einteilung des Prozesses der Arteriosklerose-Entstehung und –Entwicklung in acht Arteriosklerose-Typen nach Sary (Sary, 1992).

Bezeichnung der Arteriosklerosestadien	Beschreibung	Beschreibung, basierend auf dem makroskopischen Erscheinungsbild	Kommentar
Typ 1 (Initiale Läsion)	Lipoproteinakkumulation in der Intimaschicht; Lipidansammlung in Makrophagen; diese Veränderungen sind nur mikroskopisch oder chemisch nachweisbar; keine Gewebeschäden	Keine	Typ 1 und Typ 2 werden in Kombination auch als „Frühläsionen“ bezeichnet!
Typ 2 (Fettstreifen) 2a (Progressions-tention) 2b (Progressions-resistent)	Lipoproteinakkumulation in der Intima; Lipidansammlung in den Makrophagen und den glatten Muskelzellen; quantitativ genug um makroskopisch erfaßt zu werden; jedoch immer noch kein Gewebeschaden	Fettstreifen	
Typ 3 (Proatherom)	Alle Veränderungen vom Typ 2a in Kombination mit multiplen extrazellulären Lipiddepots; makroskopisch sichtbare Gewebestrukturveränderungen und Gewebeschäden	Keine ?	Mutmaßliche Zwischenläsion
Typ 4 (Atherom)	Alle Veränderungen vom Typ 2a in Verbindung mit konfluierenden extrazellulären Lipidmassen (Lipidcore) und massiven Schäden an der Intima-Struktur	Fibröse Plaque; Fibrolipid-Plaque; Plaque	Typ-3- und Typ-4-Läsion werden in Kombination auch als Fortgeschrittene Läsion bezeichnet
Typ 5 (Fibroatherom)	Alle Veränderungen vom Typ 4 in Verbindung mit der Entwicklung von Kollagen und der Proliferation von glatten Muskelzellen oberhalb des Lipidcores		
Typ 6 (kompliziertes Fibroatherom) 6 a (Thrombo-hämorrhagisch) 6 b (Thrombotisch) 6 c (Hämorrhagisch)	Alle Veränderungen vom Typ 5 in Verbindung mit der Ansammlung thrombotischen Materials und/oder Hämorrhagie und/oder Erosion oder Fissur	Komplizierte Plaque	
Typ 7 (Kalzifizierte Läsion)	Jeder fortgeschrittene Läsionstyp mit Calcium als vorherrschende Substanz in der Zusammensetzung der arteriosklerotischen Veränderung ; substanzielle Strukturdeformität	Kalzifizierte Plaque	
Typ 8 (Fibrotische Läsion)	Jeder fortgeschrittene Läsionstyp mit Kollagen als vorherrschende Substanz in der Zusammensetzung der arteriosklerotischen Veränderung ; Lipide können fehlen	Fibröse Plaque	

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich klinisch gesunde Probanden untersucht, die entweder keine oder initiale Läsionen vom Typ 1 - entsprechend der Typisierung nach Sary - aufwiesen.

1.2 Beziehung zwischen Arteriosklerose-Risikofaktoren und Intima-Mediadicke im Bereich der Arteria carotis

Die Kenntnis der Intima-Mediadicke unter physiologischen Bedingungen ist die Voraussetzung für die Beurteilung von Gefäßwand-Veränderungen im Bereich des Intima-Media-Komplexes unter pathologischen Bedingungen:

Im Rahmen mehrerer klinischer Untersuchungen wurden Messungen an der Intima-Media von Karotis-Gefäßwänden zahlreicher Patienten durchgeführt, bei denen entweder keine oder nur wenige kardiovaskuläre Risikofaktoren vorlagen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der Tabelle zwei zusammengefaßt:

Tabelle 2: Ergebnisse von Intima-Mediadicken-Bestimmungen in der Arteria carotis communis beim Vorliegen weniger oder keiner kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Autor und Jahr der Untersuchung	IMD [mm]	Alter [Jahre]	n (%Männer)	Chol [mmol/l]	LDL-C [mmol/l]	Blutdruck	Diabetiker [%] (BZ [mmol/l])	Raucher [%] (ehemalige Raucher)
Howard et al., 1993	(0,5 – 1,0)	(45 bis 65)	11605 (54)	-	-	-	-	-
Garipey et al., 2000	0,51 ± 0,08	40	80 (100)	5,14 ± 0,69	-	133/82	0 (5,4 ± 0,5)	0
Garipey et al., 2000	0,49 ± 0,07	40	164 (0)	4,97 ± 0,66	-	130/79	0 (5,19 ± 0,5)	0
Ferrara et al., 1994	0,57	47	30 (60)	5,69 ± 1,34	4,05 ± 0,88	127/77	(4,50 ± 0,8)	40
Wendelhag et al., 1992	0,72 ± 0,13	53	53 (57)	5,64 ± 0,92	3,65 ± 0,82	125/74	0	22 (22)
Willinek et al., 2000	0,78 ± 0,19	49	75 (59)	-	4,0 ± 1,1	137/85	-	29,3
Suurkula et al., 1994	0,83 ± 0,15	66	37 (100)	5,99 ± 0,98	4,03 ± 0,86	137/ 78	0	13,5 (40,5)
Ludwig, 1994	0,668 ± 0,018	44	110 (75)	Normal	normal	normoton	0	0
Poli et al., 1988	0,548 ± 0,065	45	31 (58)	4,97 ± 0,75	3,14 ± 0,66	<95/<155	0 (< 6,1)	29 (12,9)
Irribaren et al., 1997	0,6 ± 0,1	58	231 (60)	5,2 ± 0,9	-	24 % Hypertonie	7	16 (42)

Mittelwerte ± Standardabweichung

Abkürzungen: IMD: Intima-Media-Dicke, n: Anzahl, Chol: Gesamtcholesterin, LDL-C: LDL-Cholesterin, BZ: Blutzucker

Um eine exakte Aussage über die „normale Intima-Mediadicke“ eines Gesunden machen zu können, sind groß angelegte Studien mit sehr hohen Patientenzahlen erforderlich. Diese müßten altersabhängig und geschlechtsspezifisch durchgeführt werden, wobei die Patienten keine kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen dürften. Bis heute liegen solche Studien immer noch nicht vor.

Zahlreiche epidemiologische Arbeiten haben gezeigt, daß für die Entstehung und für das Fortschreiten der Arteriosklerose peripherer, cerebraler und koronarer Gefäße eine Vielzahl von Faktoren, sogenannte kardiovaskuläre Risikofaktoren, verantwortlich gemacht werden kann. Das Alter, die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie, der Diabetes mellitus, aber auch exogene Noxen wie z.B. das Nikotin spielen dabei eine wesentliche Rolle (Dawber, 1980, Salberg et al., 1983, Beisiegel und Weber, 1986, Krolewski et al., 1987, Kannel et al., 1979, Otterstad et al., 1997). In einer Vielzahl klinischer Untersuchungen konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen den einzelnen oben genannten Arteriosklerose-Risikofaktoren und einer Intima-Mediadicken-Zunahme von arteriellen Gefäßwänden festgestellt werden (Dawber, 1980, Salberg et al., 1983, Norden und Heine, 1988, Salonen et al., 1991, Heiss et al., 1991, Wendelhag et al., 1992, Sosef et al., 1994, Pauciullo et al., 1994, Salonen und Salonen, 1993) wobei das Alter (Kanters et al., 1997, Mercuri et al., 1993, Bots et al., 1994), die arterielle Hypertonie (Pearson, 1996, Wendelhag et al., 1992, Sosef et al., 1994) und die Hypercholesterinämie (Wendelhag et al., 1992, Mercuri et al., 1993, Widmer et al., 1966) den stärksten Einfluß auf die Intima-Mediadicke haben:

Alter

In einer Arbeit von Ludwig konnte an 82 Männern und 28 Frauen, die im Mittel 43,9 +/- 16,4 Jahre alt waren und keine kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen, eine jährliche Zunahme der Intima-Mediadicke von 0,007 mm festgestellt werden (Ludwig, 1994).

Ähnliches ergab sich aus den von Howard und Mitarbeitern im Rahmen der „Atherosclerosis Risk in Communities Study“ (ARIC-Studie) durchgeführten Untersuchungen (Howard et al., 1993). Die Autoren ermittelten eine jährliche Zunahme der Intima-Mediadicke bei Frauen und Männern für die Arteria carotis communis von im Mittel 0.010 und 0.010 mm.

Hypertonie

Mercuri und Mitarbeiter konnten im Rahmen der „Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study“ (MIDAS) bei 878 Patienten mit milder bis moderater arterieller Hypertonie (diastolischer Blutdruck > 90 mmHg, mittleres Alter 58.7 Jahre, Body-Mass-Index im Mittel 27,9 kg/m²) deutlich verdickte Gefäßwände im Bereich der Karotiden feststellen (Mercuri et al., 1993). So betragen die mittleren Intima-Mediadicken, welche an den sondennahen und -fernen Wänden der Arteria carotis communis, des Bulbus und der Arteria carotis interna im Mittel 0.98 +/- 0.19 mm, 1,45 +/- 0.32 mm und 1.08 +/- 0.33 mm.

Zanchetti kam im Rahmen der „European Lacidipine Study on Atherosclerosis“ (ELSA) zu vergleichbaren Ergebnissen (Zanchetti, 1996). Für 82% der insgesamt 1965 untersuchten Patienten mit diastolischen und systolischen Blutdruckwerten zwischen 95 und 115 mmHg bzw. 150 und 210 mmHg wurde eine mittlere Intima-Mediadicke an der sondenfernen Gefäßwand der Arteria carotis communis und des Bulbus von mehr als 1,3 mm ermittelt. 16% der Probanden hatten eine Intima-Mediadicke, die zwischen 1,0 und 1,3 mm lag und nur 1% hatten Gefäßwanddicken von weniger als 1,0 mm und somit laut Definition im Protokoll „normale Gefäßwände“.

Hypercholesterinämie

Smilde und Mitarbeiter untersuchten in ihrer Arbeit, die im Rahmen der „Atorvastatin-versus-Simvastatin-on-Atherosclerosis-Study“ (ASAP-Studie) durchgeführt wurde, insgesamt 325 Patienten mit normalen Blutdruckwerten, einem erhöhten mittleren Cholesterin- und LDL-Serumkonzentrationen (10,1 mmol/l bzw. 8,2 mmol/l) und einem Body-Mass-Index von 26 kg/m². 32% der

untersuchten Probanden waren Raucher (Smilde et al, 2001). Die Mittelwerte aus den Intima-Mediadicken, welche an der sondennahen und -fernen Wand der Arteria carotis communis, am Bulbus caroticus und an der Arteria carotis interna ermittelt wurden, betragen $0,86 \pm 0,16$ mm, $1,09 \pm 0,32$ mm und $0,84 \pm 0,37$ mm.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Wiklund und Mitarbeiter in einer placebokontrollierten Untersuchung zur Wirkung von Metoprolol auf die Intima-Mediadicke der Arteria carotis communis und des Bulbus caroticus von 92 Patienten mit Hypercholesterinämie [mittlere Cholesterin- sowie LDL-Serumkonzentrationen $9,2 \pm 2,1$ mmol/l bzw. $7,01 \pm 2,13$ mmol/l] (Wiklund et al., 2002). Der Blutdruck und der Body-Mass-Index dieser Patienten lagen im Normbereich. Der Raucher-Anteil betrug 12,5%. Unter Verwendung eines automatischen Meßprogramms wurde für die mittlere Intima-Mediadicke der sondennahen und -fernen Wand der Arteria carotis communis und des Bulbus caroticus im Mittel $0,895 \pm 0,2$ mm und $1,35 \pm 0,44$ mm ermittelt.

1.3 Frühdiagnose arteriosklerotischer Gefäßwand-Veränderungen mittels Ultraschall und physikalisches Grundprinzip des Verfahrens

Mit der Einführung der hochauflösenden B-mode-Sonographie gelang es erstmals pathologische Gefäßwand-Veränderungen von Arterien im Bereich der Intima-Media wie Verdickungen, Plaques und Stenosen unterschiedlichen Grades schnell, einfach und kostengünstig zu erfassen.

Die zweidimensionale Ultraschall-Technik erlaubt sowohl die Darstellung der Gefäßwand als auch diejenige des Gefäßlumens in allen Untersuchungsebenen. Darüber hinaus ist sie nicht-invasiv, komplikationslos und nebenwirkungsarm.

Zahlreiche Autoren konnten zeigen, daß sich diese Methode zur Verlaufskontrolle von sehr frühen arteriosklerotischen Gefäßwand-Veränderungen, die mit einer Zunahme der Intima-Mediadicke der Arterien

einhergeht, eignet (Hennerici und Steinke, 1987, Widder, 1989, Ludwig et al., 1982, Ludwig, 1988).

Das physikalische Grundprinzip dieser Technik kann wie folgt beschrieben werden:

Von einer Ultraschall-Sonde ausgesandte kurze Ultraschall-Impulse werden an Gewebegrenzflächen unterschiedlicher Untersuchungstiefe reflektiert, von der Sonde wieder empfangen und den (ursprünglich analog, heute ganz überwiegend digital und computergestützt arbeitenden) Systemkomponenten für Signalverarbeitung und Bildgebung zugeführt. In der Betriebsart B-mode wird das Schallbündel über dem Untersuchungsgebiet seitlich bewegt und geschwenkt.

Das System erfaßt die Laufzeitunterschiede ausgesandter und empfangener Ultraschallwellen und aus der Zeitdifferenz wird - unter Berücksichtigung der Richtung der Ultraschallwellen zum Reflektor - die räumliche Lage der Gewebegrenzflächen im Untersuchungsgebiet erschlossen.

Die einzelnen Echosignale werden elektronisch so umgeformt, daß sie auf dem Bildschirm einer Kathodenstrahlröhre oder auf einem Monitor als Punkt unterschiedlicher Helligkeit dargestellt werden können, auf einem Schwarz-Weiß-Monitor als Punkt unterschiedlicher Grauabstufung (Wells, 1978, Trier, 2005).

Bei der *mechanischen Einzelement-Sonde* entsteht das zweidimensionale Bild durch Bewegung des Ultraschall-Wandlers in der Sonde mittels eines Elektromotors, wohingegen es bei einer *elektronischen Multielement-Sonde* durch eine phasenverzögerte elektronische Ansteuerung (*phased-linear-array*) der einzelnen, in Reihe angeordneten Piezo-Elemente entsteht (Petzold, 1991, Haerten, 1980, Trier, 2005).

Die Bildqualität des zweidimensionalen B-Bildes ist unter anderem von der Fokussierung - d.h. von der Bündelung der ausgesandten Ultraschallwellen abhängig (Petzold, 1991).

Bei mechanischen Duplex-Sonden ist die Fokussierung fest eingestellt, kann aber über eine entsprechende Oberflächengestaltung des Ultraschall-Wandlers optimiert werden und in bestimmten Tiefen die (variable, oft mitlaufende) Fokussierung der phased-array-Sonden übertreffen. Bei letzteren ist die Fokussierung der Ultraschallwellen auf elektronischem Wege hingegen schwieriger und kann mit unerwünschten Artefakten einhergehen (Petzold, 1991, Trier, 2005).

Voraussetzung für das Erkennen früher Veränderungen der Intima-Mediaschicht ist ein hohes axiales Auflösungsvermögen der hierzu genutzten bildgebenden Technik.

Als axiales Auflösungsvermögen wird der - in Millimeter gemessene – Mindestabstand bezeichnet, den zwei - in der Schallausbreitungsrichtung (meist die Sondenlängsachse), hintereinander gelegene - Grenzflächen haben müssen, um noch getrennt dargestellt werden zu können. Besonders bei nicht senkrechtem Auftreffen auf Grenzflächen, z.B. bei gekrümmten Gefäßwänden, ist das seitliche Auflösungsvermögen von Bedeutung (Trier, 2005).

Oberflächlich gelegene Arterien wie die Arteria carotis communis werden gewöhnlich mit Frequenzen zwischen 7,5 und 10 MHz beschallt.

Das axiale Auflösungsvermögen ist dabei von der Sendefrequenz und der dadurch bestimmten Pulsdauer des Sendesignals der verwendeten Sonde abhängig. Die Meßgüte hochfrequenter 7,5-10-MHz-Ultraschall-Sonden wurde bereits in mehreren Arbeiten an speziellen Meßphantomen überprüft (Pignoli et al., 1986, Salonen und Salonen, 1991, Salonen und Salonen, 1993, Graf et al., 1999).

Bezogen auf das Fokus-Optimum der jeweiligen Ultraschall-Sonden wurde in diesen Arbeiten das axiale Auflösungsvermögen für 7,5-, 8- bis 10-MHz-Wandler zwischen 0,4 mm, 0,38 mm bis 0,15 mm angegeben, wobei das axiale Auflösungsvermögen von niederfrequenten 2,5-MHz-Sonden in anderen Arbeiten mit ca. 1,0 mm angegeben wurde (Haerten, 1980, Poli et al., 1988).

Das Auflösungsvermögen steigt mit zunehmender Schallfrequenz jedoch unter Verlust an Eindringtiefe (reziproker Zusammenhang) (Haerten, 1980, Poli et al., 1988, Trier, 2005).

1.4 Sonographisches Erscheinungsbild der Intima-Media im Bereich der Arteria carotis communis

Mittels der oben skizzierten B-mode-Sonographie-Technik lassen sich Arterien abhängig von der Ultraschallkopf-Haltung sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt darstellen.

Intima-Mediadicken-Messungen werden im Gefäß-Längsschnitt durchgeführt.

Die sondennahe und -ferne Gefäßwand der Arteria carotis communis stellen sich im Ultraschallbild jeweils als eine in horizontaler Richtung verlaufende Doppelkontur dar. In jeder Doppelkontur wird eine mittlere, echoarme Linie von zwei echoreichen Linien umsäumt (Abb. 1 und Abb. 2):

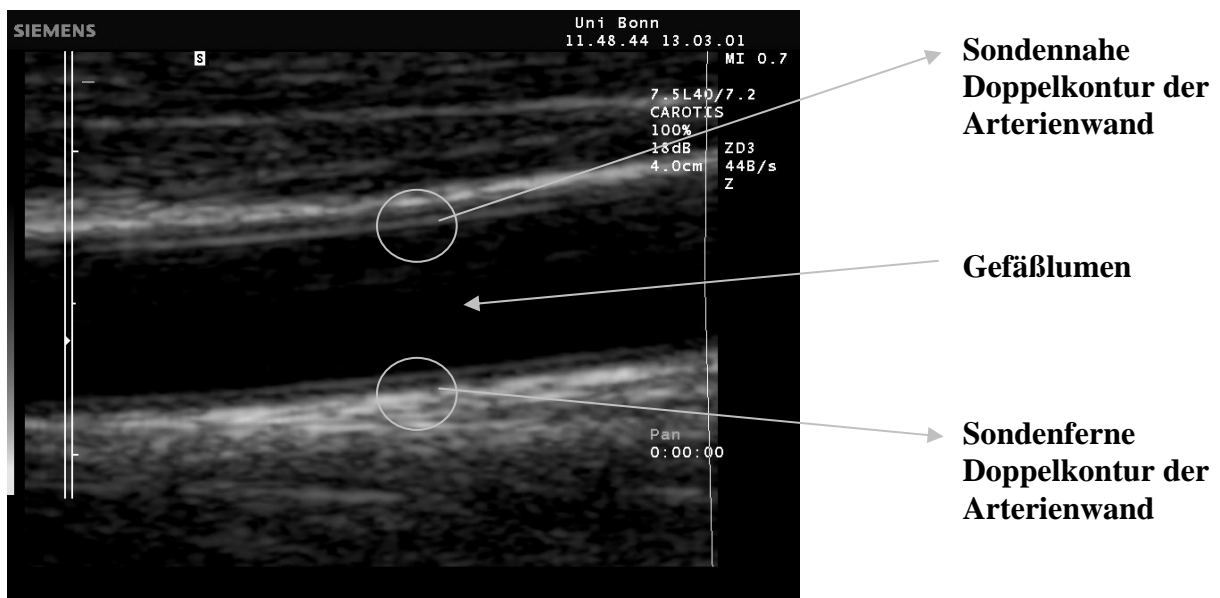


Abb.1: Digitalisierte B-mode-sonographische Darstellung der Arteria carotis communis im Längsschnitt. Zu sehen sind das Gefäßlumen, die sondennahe und -ferne Karotis-Gefäßwand. Die Intima-Media, als Teil der Gefäßwand, stellt sich jeweils als eine Doppelkontur dar (am Beispiel eines Duplex-Ultraschall-Systems der Firma Siemens).

In einer vergleichenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß die Gesamtdicke von innerer echoreicher und mittlerer echoarmer Linie ein Maß für die Dicke der tatsächlichen histologischen Intima-Media darstellt (Ludwig et al., 1995).

Pignoli wies in einem 1990 publizierten Buchbeitrag jedoch erstmals darauf hin, daß die sonographisch bestimmte Intima-Mediadicke an der *sondenfernen Karotis-Gefäßwand* nicht mit derjenigen der *sondennahen* übereinstimmt (Pignoli, 1990). Ursache hierfür ist, daß die für die *sondenferne Arterienwand* ultraschall-typische Grenzflächen-Reihenfolge Lumen-Intima und Media-Adventitia an der *sondennahen Arterienwand* umgekehrt abläuft:

Im Echogramm der *sondennahen Karotis-Gefäßwand* (Abb. 2) wird die äußere echoreiche Linie durch die Reflexion von Ultraschallwellen an der Grenzfläche bzw. dem Impedanzsprung, der vom Übergang des Gewebes zur Adventitiaschicht ausgelöst wird, hervorgerufen. Die innere lumenseitige echoreiche Linie hat ihren Ursprung in der Grenzfläche der zwei Gewebeschichten Media und Intima. Aus Gründen der Ultraschall-Physik (verstärkungsabhängiger Projektion heller Adventitia-Echos in die Media und heller Intima-Echos in das Gefäßlumen) und aufgrund der technischen Auslegung der heutigen Geräte kann die Adventitia-Media-Grenzschicht sowie die Intima-Gefäßlumen-Grenzschicht im Ultraschallbild nicht definiert werden.

Im Ultraschallbild der *sondennahen Arterienwand* reflektiert daher die Gesamtdicke von innerer echoreicher und mittlerer echoarmer Linie nicht die tatsächliche histologische Intima-Mediadicke. Das heißt, daß im Gegensatz zur *sondenfernen Arterienwand* aufgrund des Fehlens genau definierter sonographischer Grenzen zwischen Media und Adventitia sowie Intima und Gefäßlumen quantitative Bestimmungen der Intima-Mediadicke an der *sondennahen Wand* nicht möglich sind (Kanters et al., 1997, Ludwig et al., 2003, Trier, 2005).

Daher erfolgten alle in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Vermessungen an der Intima-Media der sondenernen Gefäßwand der Arteria carotis communis.

Desweiteren ist die Abgrenzung der Intima von der Media mit den üblichen Ultraschall-Systemen des Markts unmöglich (Kanters et al., 1997, Ludwig et al., 2003, Trier, 2005), was wie folgt erklärt werden kann:

Beim Durchtritt des Ultraschalls durch Medien unterschiedlicher Dichte wird abhängig vom Wellenwiderstand ein Teil der Ultraschallwellen reflektiert. Es kann angenommen werden, daß von der Intimagrenze eine starke Reflexion der senkrecht einfallenden Ultraschallwellen ausgeht. Das hat zur Folge, daß die von der Blut-Intima-Grenzfläche ausgehende „Hyperreflexion“ in den Bereich der Media artefaktartig hineinreicht. Auf dem Bildschirm des Ultraschall-Gerätes erscheint daher die sondenerne, innere, echoreiche Linie dicker und die sondenerne, echoarme Linie dünner als tatsächlich in-vivo (Ludwig, 1994, Trier, 2005).

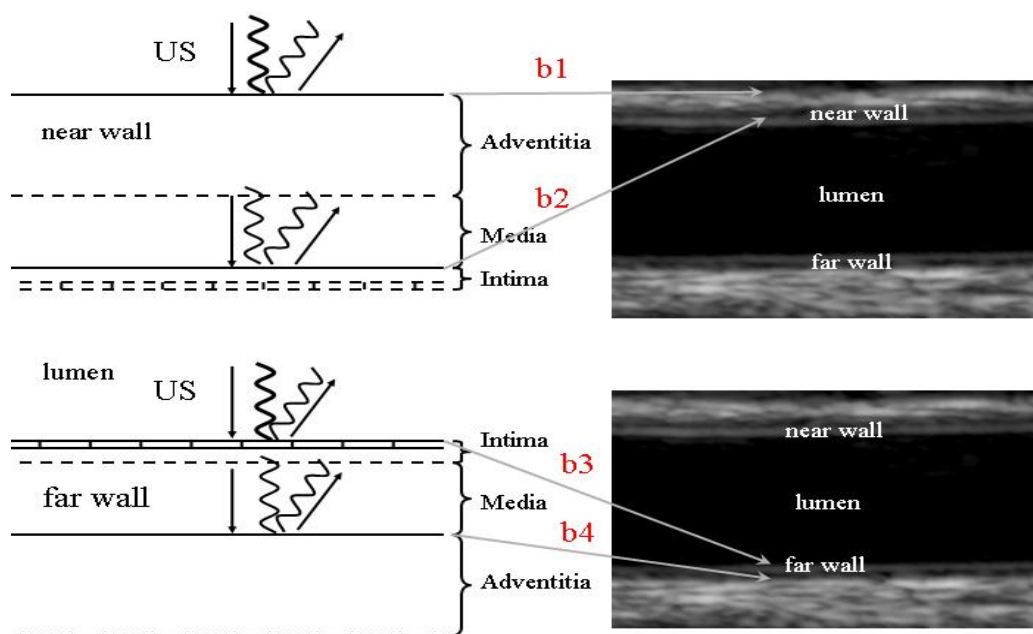


Abb.2:

Schematische Darstellung des Verlaufs und der Reflexion der von einer Sonde ausgesandten Ultraschallwellen (US) durch den Längsschnitt einer Arterie (linke Hälfte der Abbildung) und sonographische Bilder der sondennahen (rechte obere Bildhälfte) und sondenernen Gefäßwand (rechte untere Bildhälfte) einschließlich der Doppelkonturen der sondennahen und -fernen Wände (near wall, far wall).

In der linken Bildhälfte sind die Gewebeschichten der sondennahen und -fernen Gefäßwand, an deren Grenzflächen (durchgezogene Linien b1-b4) die Ultraschallwellen reflektiert werden, dargestellt. An

der sondennahen Wand entsteht die äußere echoreiche Linie durch die Reflexion von Ultraschallwellen an der Grenzfläche des Gewebes zur Adventitiaschicht (b1).

Die innere lumenseitige, echoreiche Linie hat ihren Ursprung von der Grenzfläche der zwei Gewebeschichten Media und Intima (b2). Die erste innere echoreiche Linie der sondenfernen Wand wird durch die Reflexion von Ultraschallwellen an der Grenzfläche bzw. dem Impedanzsprung Gefäßlumen zur Intimaschicht (b3) hervorgerufen. Die zweite äußere echoreiche Linie entspricht der Grenzfläche der zwei Gewebeschichten Media und Adventitia (b4).

1.5 Softwaregestützte Methode zur Bestimmung der Intima-Mediadicke an der sonographisch dargestellten Karotis-Gefäßwand

Die Intima-Media wird mittels *spezieller Vermessungsprogramme* nach der leading-edge-Methode vermessen (Abb. 3a).

In Abhängigkeit von der Art des verwendeten Programms erfolgt die Vermessung dabei entweder *manuell* trackingball-/mausgesteuert („computerized-manual-tracing-analysing-Method“) oder *semi- bzw. vollautomatisch-computerisiert* („computerized-automated-analysing-Method“) (Wendelhag et al., 1991, Schmidt und Wendelhag, 1999).

Als Trackingball wird eine Art auf dem Rücken liegende Computermaus bezeichnet, welche im Bedienungsfeld des Ultraschall-Gerätes integriert ist.

Vermessungen können dabei sowohl „in-vivo“ während des klinischen in-vivo-Untersuchungsablaufs *am Ultraschall-System* als auch „off-line“ unabhängig von der klinischen in-vivo-Untersuchung in einer als *Reading-Einheit* bezeichneten *Vermessungseinheit* (siehe 2.2.) durchgeführt werden:

1. Die Intima-Mediadicke kann einerseits *manuell* nach dem leading-edge-Verfahren vermessen werden (Abb.3a): Dabei werden wahlweise mehrfache (3-5 oder mehr) Intima-Mediadicken-Messungen an der sondennahen bzw. -fernen Karotis-Gefäßwand eines oder mehrerer Gefäß-Segmente durchgeführt (Abb.3b), wobei die Meßkreuze *manuell* trackingball- bzw. mausgesteuert an die entsprechenden Stellen positioniert werden (Wendelhag et al., 1991, Frost et al., 1998).
2. A) Die Intima-Mediadicke kann des Weiteren auch *semiautomatisch* ermittelt werden: In dem zu vermessenden Gefäßwand-Intervall erfolgt,

entsprechend der leading-edge-Methode, zunächst eine *manuelle* Platzierung einiger Meßkreuzpaare (mindestens jedoch zwei: am Anfang und am Ende des Intervalls) an die Intima-Media der sondennahen bzw. -fernen Karotis-Gefäßwand. Im Anschluß daran werden die lumenwärts gerichteten Meßkreuze *automatisch-computerisiert* mittels Linie interpolierend miteinander verbunden und die mittlere Intima-Mediadicke entsprechend eines vermessungsprogramminternen Algorithmus errechnet. Eine detaillierte Beschreibung dieser Vermessungsmethode ist u.a. in Arbeiten von Wendelhag, Selzer, Persson, und ihren Mitarbeitern zu finden (Wendelhag et al., 1991, Selzer et al., 1994, Persson et al., 1992

B) Im Unterschied zu der unter A) genannten Methode entfällt bei der Methode der *vollautomatisch computerisierten Vermessung* die Notwendigkeit der manuellen Platzierung von Meßkreuzpaaren, da dies entsprechend des Algorithmus einer speziellen Vermessungs-Software vollautomatisch-computerisiert erfolgt (Schmidt und Wendelhag, 1999, Wendelhag et al., 1997).

In der vorliegenden Arbeit erfolgten alle In-vivo-Vermessungen am Ultraschall-PC ebenso wie sämtliche off-line durchgeführten Nachvermessungen an der Reading-Einheit in manueller Weise.

Die Reading-Einheit beschreibt ein Untersuchungslabor. In diesem werden die auf bildgebende Speichermedien jedweder Art (Videoband, eine CD-ROM, eine DVD o.ä.) gesicherten In-vivo-Messungen, nachvermessen.

Die Person, welche die Untersuchungen in der Reading-Einheit durchführt, bezeichnet man als Reader.

Sondenferne Gefäßwand der A. carotis communis

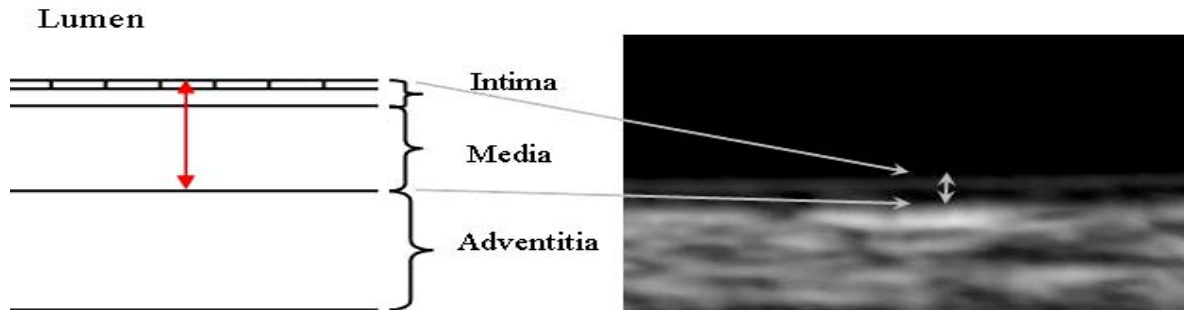


Abb. 3a: Schematische Darstellung der sonographischen Doppelkontur der sondenfernen Arterienwand der Arteria carotis communis. Der Doppelpfeil markiert die Messpunkte der leading-edge-Vermessung der arteriellen Intima-Mediadicke.

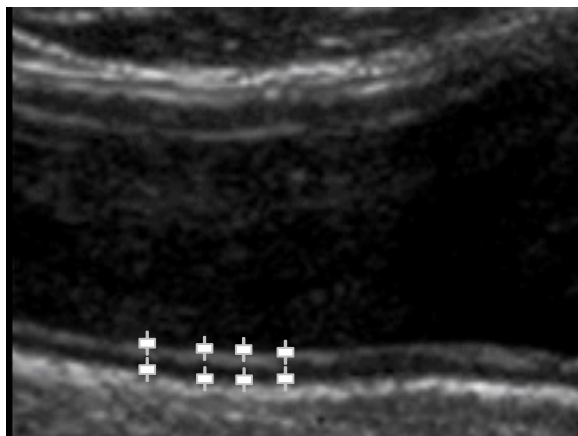


Abb. 3b zeigt ein digitalisiertes B-mode-sonographisches Bild: Zu sehen sind die Arteria carotis communis mit dem Bulbus im Längsschnitt. Die auf dem Bild erkennbaren Messkreuze sind manuell mausgesteuert an die Intima-Media positioniert worden.

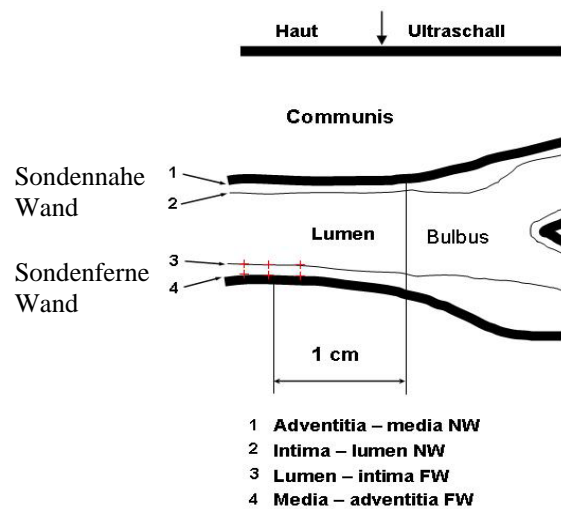


Abb. 3c: Vereinfachte schematische Darstellung der in der Abbildung 3b dargestellten Arteria carotis communis.

1.6 Off-line-Analysen am Beispiel von Videoband-Dokumentationen der sonographisch dargestellten Karotis-Gefäßwand

Die auf einem Speichermedium dokumentierten duplexsonographischen In-vivo-Messungen können mittels spezieller Vermessungs-Programme, welche den zentralen Bestandteil einer *Reading-Einheit* darstellen, *off-line* nachvermessen werden.

Man nennt diesen Vorgang auch Off-line-Analyse.

In Abhängigkeit von der genutzten Software ist dabei die Vermessung - wie bereits unter 1.5 beschrieben - auf *manuelle, semi- bzw. vollautomatisch-computerisierte* Weise möglich.

Die Methode der Off-line-Nachvermessung ermöglicht, daß die orts- und untersucherabhängige Bestimmung von Intima-Mediadicken an videoband-dokumentierten Karotis-Gefäßwand-Einstellungen orts- und untersucherunabhängig von einem oder mehreren *Readern* nachvermessen und auf ihre Korrektheit hin überprüft werden kann.

Das Verfahren der Nachvermessung ermöglicht die Kontrolle bereits erhobener Meßwerte und wird daher im Rahmen von groß angelegten klinischen und epidemiologischen Studien zur Qualitätssicherung eingesetzt.

1.7 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

In einem ersten Teil befaßt sich die vorliegende Arbeit zunächst mit der Untersucherabhängigkeit von Wiederholungs-Messungen der Intima-Mediadicke im Bereich der Arteria carotis communis unter klinischen Bedingungen.

Im zweiten Teil der Arbeit wird unter Verwendung eines computergestützten Vermessungsprogrammes die Variabilität untersucherunabhängiger Nachvermessungen am Beispiel von Videoband-Dokumentationen der arteriellen Intima-Mediadicken überprüft.

Im Einzelnen interessieren dabei folgende Fragen:

- (1) Wie groß ist die Intra- und Interoperator-Variabilität von Intima-Mediadicken-Messungen an der sondenfernen Wand der Arteria carotis communis unter in-vivo Untersuchungs-Bedingungen?
- (2) Bestehen unter in-vivo Untersuchungs-Bedingungen hinsichtlich der Intra- und Interoperator-Variabilität von Intima-Mediadicken-Messungen an der Arteria carotis communis Unterschiede zwischen einem erfahrenen und einem wenig erfahrenen Sonographen?
- (3) Wie sind die in der vorliegenden Arbeit unter in-vivo Untersuchungs-Bedingungen erhobenen Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen aus In-vivo-Untersuchungen anderer wissenschaftlicher Arbeiten zu bewerten?
- (4) Wie groß ist die Intra- und Interreader-Variabilität für manuelle Off-line-Analysen an der sondenfernen Intima-Media der Arteria carotis communis unter Verwendung eines computergestützten Meßprogramms?
- (5) Bestehen bei den Ergebnissen computergestützter Nachvermessungen hinsichtlich der Intra- und Interreader-Variabilität von Intima-Mediadicken-Messungen an der Arteria carotis communis Unterschiede zwischen einem wenig erfahrenen und einem erfahrenen Reader?
- (6) Wie sind die Ergebnisse videobandgestützter, manueller Off-line-Analysen der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu den Ergebnissen aus Off-line-Analysen anderer wissenschaftlicher Arbeiten zu bewerten?

2. PATIENTENKOLLEKTIV, MATERIAL, METHODE

2.1 Bestimmung der Reproduzierbarkeit von manuellen In-vivo-Vermessungen an der Intima-Media der Arteria carotis communis von 26 Patienten

Die Reproduzierbarkeit basiert auf der Bestimmung der Intra- und Intersonographer-Variabilität.

Die *Intrasonographer-Variabilität* gibt die Abweichung von wiederholten Intima-Mediadicken-Messungen eines Sonographeurs am gleichen Probanden wieder, während die *Intersonographer-Variabilität* die Abweichungen von Intima-Mediadicken-Messungen verschiedener Sonographere am gleichen Probanden reflektiert.

Für den ersten Teil dieser Arbeit wurden an insgesamt 26 männlichen und weiblichen Probanden (16 Frauen, 10 Männer) duplexsonographische In-vivo-Messungen an der sondenfernen Gefäßwand der linken und rechten Arteria carotis communis von 2 Sonographuren mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad durchgeführt.

Der erste wenig erfahrene Sonographeur hatte eine etwa vierwöchige, der erfahrene zweite eine etwa siebenjährige Empirie mit der Sonographie von Karotiden.

Das Alter der klinisch gesunden Probanden lag zwischen 21 und 79 Jahren. Es wurde darüber hinaus darauf geachtet, daß kein Proband pathologische Gefäßwand-Veränderungen im Untersuchungsgebiet aufwies.

Die Untersuchung der Probanden erfolgte auf einer Untersuchungsliege mit verstellbarer Kopfstütze. Zur Sonographie der Karotis-Gefäßwand wurde der Kopf zusätzlich mittels eines Kissens stabilisiert. Mittels einer elektronischen 10-7,5-MHz-Linear-Ultraschall-Sonde (LA 523 Linear 10-7,5 Sonde) erfolgte die sonographische Darstellung der Arteria carotis communis.

Im Duplex-Ultraschall-System war das Vermessungsprogramm integriert, mit dem die Intima-Mediadicken an der sondenfernen Karotis-Gefäßwand bestimmt werden konnten. Mittels eines s-VHS Videogeräts der Marke Sony, Modell SVO 9500 MDP (Sony Business, Europe), welches über eine serielle Schnittstelle mit dem Duplex-Ultraschall-System in Verbindung stand, wurden die am Probanden durchgeführten Ultraschall-Untersuchungen an der sondenfernen Karotis-Gefäßwand auf s-VHS-Band der Marke TDK dokumentiert.

2.1.1 Beschreibung des in der vorliegenden Arbeit genutzten Duplex-Ultraschall-Systems

Das zur Sonographie der rechten und linken Arteria carotis communis aller 26 klinisch gesunden Probanden eingesetzte Duplex-Ultraschall-System der Firma ESAOTE, Modell Technos MP (ESAOTE BIOMEDICA Deutschland GmbH, München) bestand aus einer Echo-Bildeinheit und einem gepulsten Dopplersystem und der dazugehörigen elektronischen 10-7,5-MHz-Linear-Ultraschall-Sonde (LA 523 Linear 10-7,5 Sonde).

In der Echo-Bildeinheit wurden die von den Piezokristallen der Duplex-Sonde zuvor ausgesandten Ultraschallwellen wieder empfangen, verarbeitet und in Form eines zweidimensionalen Bildes (B-mode) auf dem Bildschirm dargestellt. Die für die zweidimensionale Darstellung der Arteria carotis communis gewählte Sendefrequenz der elektronischen Linear-Duplex-Sonde (LA 523 Linear 10-7,5-MHz-Sonde) betrug 7,5 MHz.

Der in der Duplex-Sonde integrierte, gepulste Doppler-Schallkopf arbeitete mit einer Sendefrequenz von 3,5 MHz und ermöglichte das Ableiten von Doppler-Strömungssignalen, welche im Duplex-Gerät analysiert und in Form eines Doppler-Frequenzspektrums auf dem Monitor abgebildet wurden.

Der Doppler-Teil wurde in dieser Arbeit dazu verwendet, um die Arteria carotis communis zu identifizieren. Die Identifikation erfolgte mittels des für diese Arterie charakteristischen Doppler-Frequenzspektrums.

2.1.2 Untersuchungsablauf von duplexsonographischen In-vivo-Messungen an der Intima-Media der Karotis-Gefäßwand

Der Untersuchungsablauf war für beide Sonographen bezüglich der Probanden gleich. Die Probanden wurden auf einer Untersuchungsfläche in Rückenlage untersucht. Der Kopf war leicht zur kontralateralen, untersucherabgewandten Seite gedreht und ruhte, mittels Kissen stabilisiert, auf der ca. 30° zur Horizontalen geneigten, verstellbaren Kopfstütze der Untersuchungsfläche.

Zur Bestimmung der Intima-Mediadicke der Arteria carotis communis wurde die Duplex-Sonde senkrecht auf die laterale Halsseite so aufgesetzt, daß der Querschnitt der Arterie entlang einer axialen Linie im Zentrum des Ultraschallbildes zur Abbildung kam. Dann wurde die Sonde in einem Winkel von 90° um ihre Längsachse gedreht, bis sich die sondenferne Gefäßwand im Longitudinalschnitt horizontal und mit parallelen Gefäßwandkonturen darstellte.

Die Einstellung der Verstärkung, Helligkeit und Vergrößerung wurde einmalig optimiert und dann für alle Untersuchungen beibehalten.

Die Helligkeit wurde so gewählt, daß die informationslose Fläche des Bildschirms gerade schwarz war und der Bildschirmkontrast so reguliert, daß in der Grauwertskala eine optimale Differenzierung der einzelnen Grauwerte ohne Überstrahlung möglich war.

Mit Hilfe des in der Sonde integrierten, gepulsten Doppler-Systems konnte die Arterie identifiziert werden. Anschließend vergrößerte der Untersucher das Ultraschallbild zweifach, wählte die Einstellung, in der die Gefäßwandkonturen bestmöglich dargestellt wurden, und fixierte diese durch Betätigen der auf der Tastaturfläche angebotenen „Freeze-Taste“ (Fixier-Taste). Durch Betätigen einer weiteren Funktionstaste auf der Bedienungsfläche des Ultraschall-Gerätes

wurde das Meßprogramm angewählt. Mit diesem konnte nun rechnergestützt der Abstand zweier Bildpunkte manuell unter der Verwendung eines Trackingballs (eine Art auf dem Rücken liegende Computermaus) am Monitor bestimmt werden:

Es erschien daraufhin ein Markierungskreuz, welches trackingball-gesteuert an die gewünschte Stelle positioniert werden konnte. Entsprechend der „leading-edge“-Methode wurde das erste Meßkreuz deckungsgleich mit der Oberkante der inneren echoreichen Linie an die Blut-Intima-Grenzfläche gesetzt und durch Tastendruck an dieser Stelle fixiert. Ein zweites Meßkreuz wurde im Lot zum ersten deckungsgleich mit der Oberkante der äußeren echoreichen Linie an der Trennfläche zwischen Media und Adventitia gesetzt und per erneuten Tastendruck fixiert. In einem gesonderten Datenfeld gab der Computer daraufhin automatisch den Abstand beider im Lot zueinander liegenden Meßpunkte in der Maß-Einheit mm an.

Um den statistischen Fehler möglichst gering zu halten wurde die Intima-Mediadicke aus einer gemittelten Dreifachmessung bestimmt. Die Meßkreuze weiterer Messungen wurden dabei dicht neben denen des ersten plaziert.

Die auf diese Weise von einem ersten und einem zweiten Untersucher durchgeführten duplexsonographischen Intima-Mediadicken-Bestimmungen an den insgesamt 52 vermessenen Karotiden wurden auf Videoband dokumentiert.

2.1.3 Bestimmung der Intra- und Inter-sonographer-Variabilität

Um die *Intrasonographer-Variabilität* von duplexsonographischen in vivo-Messungen an der arteriellen Intima-Mediadicke zu bestimmen, wurde an den o.g. Probanden untersucht, inwieweit die Ergebnisse der sonographischen Messungen, die von demselben Sonographen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben wurden, voneinander abwichen.

Hierzu bestimmten beide Sonographeure nach- und unabhängig voneinander in einwöchigem Abstand die Intima- und Mediadicke der rechten und der linken Arteria carotis communis bei allen 26 Untersuchungspersonen.

Zur Ermittlung der *Intersonographer-Variabilität* wurde untersucht, inwieweit die Ergebnisse der duplexsonographischen Messungen beider Sonographeure, die in zeitlich unmittelbar hintereinander geschalteten Untersuchungen durchgeführt wurden, voneinander abwichen.

Hierzu wurde zunächst die Intima-Mediadicke der rechten und linken Arteria carotis communis der beiden Arterien vom ersten Untersucher bestimmt. Unmittelbar im Anschluß an die ersten Messungen wurden Wiederholungsmessungen vom zweiten Untersucher an den gleichen Stellen der Arterien durchgeführt.

Die Messungen des zweiten Untersuchers erfolgten dabei jeweils in Unkenntnis der Meßergebnisse des ersten Untersuchers.

2.2 Reproduzierbarkeit von manuellen Nachvermessungen am Beispiel von 50 auf Videoband dokumentierten Karotis-Gefäßwand-Einstellungen

Die Reproduzierbarkeit basiert auf der Bestimmung der Intrareader- und Interreader-Variabilität.

Die Intrareader-Variabilität gibt die Abweichung von wiederholten Intima-Mediadicken-Nachvermessungen von auf Videoband dokumentierten In-vivo-Messungen eines Readers am gleichen Probanden wieder, während die Interreader-Variabilität die Abweichungen von Intima-Mediadicken-Messungen verschiedener Reader am gleichen Probanden reflektiert.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 50 videobanddokumentierte duplexsonographische In-vivo-Vermessungen in einem als „*Reading-Einheit*“ bezeichneten Vermessungslabor von zwei als „*Reader*“ bezeichnete Untersucherpersonen off-line nachvermessen:

Die „*Reading-Einheit*“ beschreibt ein Untersuchungslabor, in dem Nachvermessungen von in-vivo durchgeführte Intima-Mediadicken-Messungen vorgenommen werden können, die auf ein bildgebendes Speichermedium jedweder Art - wie beispielsweise einem Videoband , einer CD-ROM, einer DVD o.a. - gesichert wurden.

Diejenige(n) Untersucherperson(en), welche in der Reading-Einheit die manuellen Nachvermessungen dieser auf Videoband dokumentierten In-vivo-Messungen an der Intima-Media vornimmt/vornehmen, wurden in dieser Arbeit als „*Reader*“ bezeichnet.

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich In-vivo-Messungen in der Reading-Einheit nachvermessen, die auf Videobändern dokumentiert waren.

Die in der vorliegenden Arbeit herangezogenen Videobänder rekrutierten sich aus einer Sammlung von auf Videobändern dokumentierten duplexsonographischen Untersuchungen aus den Jahren zwischen 1997 bis 2000, welche von unterschiedlichen Sonographen in verschiedenen Kliniken im Raum der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt wurden.

Die Reading-Einheit der vorliegenden Arbeit bestand im Einzelnen aus folgender Hardware und Software:

Fernseh-Apparat der Marke Tatung, Modell G 37 TD 47 (Tatung Ltd., GB), einem s-VHS-Videogerät der Marke Panasonic, Modell AG 4700 (Matsushita Electric Industrial Co. Ltd, Japan), einem PC Pentium 166 MHz mit 32 MB RAM, einer 26 GB Festplatte der Marke Bluechip (Bluechip GmbH, 04610 Menselwitz, Deutschland) und einer „PC-Pilot® Wheel Mouse“ der Marke Logitech (Logitech Inc. Corporate Headquarters, Fremont, CA 94555 USA).

Ein weiterer Bestandteil war das Nachvermessungs-Programm „SonoWin®“ Version 3.3.3 (Ingenieurbüro med. Software, Deutschland), das mit Hilfe der Videokarte des Typs „MiroVIDEO 20 TD live“ (Miro GmbH Braunschweig, Deutschland) und des auf der Videokarte integrierten PC-controlled-frame-

grabber aus einer Video-Aufzeichnung der Intima-Mediadicken-Untersuchung der Arteria carotis communis ein Standbild erzeugen konnte. Die Aktivierung der Videokarte erfolgte mittels Fußtaster (Herga Electric Ltd., GB), der über eine serielle Schnittstelle mit dem PC verbunden war.

2.2.1 Untersuchungsablauf von off-line durchgeführten manuellen Nachvermessungen an der Intima-Media der Karotis-Gefäßwand

Die Intima-Mediadicke wurde mit Hilfe des manuellen Vermessungsprogramms „SonoWin®“ (MESO Vertrieb Medizinischer Software GmbH, Wichertstraße 19, D-10439 Berlin) off-line entsprechend der „computerized-manual-tracing-analysing-Method“ vermessen:

Mit Hilfe des oben genannten Video-Gerätes suchten beide Reader nach- und unabhängig voneinander jene duplexsonographische Bildeinstellung auf, in welcher die sondenferne Karotis-Gefäßwand bestmöglich dargestellt erschien. Mittels eines Fußtasters, der mit dem PC in Verbindung stand und einer Videokarte, die das Video-Gerät mit dem Computer verband, wurde ein Standbild erzeugt.

Der PC-controlled-frame-grabber transformierte das Standbild in ein digitales Bild, welches seinerseits, innerhalb eines zu Beginn auf dem Ultraschall-PC gestarteten Vermessungsprogramms, automatisch in Bilddateiformat auf Festplatte gespeichert wurde.

Bei der normalen Einstellung der Intima-Mediadicke entfielen ca. 20 von 400 verwertbaren Bildzeilen auf die „Region-of-Interest“ (Zielgebiet). Dies entspricht einer erreichbaren Auflösung von ca. 0,05 mm im Falle einer Intima-Mediadicke von 1,0 mm.

Die auf dem Monitor im Längsschnitt sichtbare, digitalisierte Bildeinstellung der Arteria carotis communis konnte nun vermessen werden.

In der Abbildung Nummer zwei sind zwei parallele, horizontal zueinander liegende Doppelkonturen deutlich zu erkennen. Diese stellen sich im Echogramm jeweils als eine mittlere, echoarme Linie, welche von zwei echoreichen Linien umsäumt wird, dar. Die obere der beiden Doppelkonturen repräsentiert die näher zur Haut gelegene sondennahe, die untere hingegen die sondenferne Arterienwand. Gemessen wurde nach der „leading-edge“-Methode einen Zentimeter kaudalwärts des Bulbus an der Intima-Media der sondenfernen Gefäßwand der Arteria carotis communis (Abb. 3c).

Durch Betätigen der auf der Benutzeroberfläche angebotenen Option „Measuring“ erschien das erste Markierungskreuz auf dem Monitor, welches mausgesteuert an die gewünschte Stelle positioniert werden konnte.

Gemäß der unter 2.1.2 erläuterten manuellen Vermessungstechnik wurde das erste Meßkreuz deckungsgleich mit der Oberkante der inneren echoreichen Linie an die Blut-Intima-Grenzfläche gesetzt und durch Tastendruck an dieser Stelle fixiert. Ein zweites Meßkreuz wurde im Lot zum ersten deckungsgleich mit der Oberkante der äußeren echoreichen Linie an der Trennfläche zwischen Media und Adventitia gesetzt und per erneuten Tastendruck fixiert. In einem gesonderten Datenfeld gab der Computer daraufhin automatisch den Abstand beider im Lot zueinander liegenden Meßpunkte in der Maß-Einheit mm an.

Um den statistischen Fehler möglichst gering zu halten, wurde die Intima-Mediadicke aus einer gemittelten Dreifachmessung bestimmt. Die Meßkreuze weiterer Messungen wurden dabei dicht neben denen des ersten plaziert.

2.2.2 Bestimmung der Intra- und Interreader-Variabilität

Um die Reproduzierbarkeit von off-line durchgeführten manuellen Nachvermessungen an der Intima-Media der Arteria carotis communis zu bestimmen, wurden 50 videobanddokumentierte, duplexsonographische In-vivo-

Messungen von zwei Readern mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad in der Reading-Einheit nachvermessen.

Der wenig erfahrene erste Reader verfügte über eine ca. vierwöchige, der zweite hingegen über eine ca. siebenjährige Erfahrung mit der manuellen Nachvermessungsmethode off-line.

Zur Ermittlung der *Intrareader-Variabilität* wurde untersucht, inwieweit die Ergebnisse von Intima-Mediadicken-Messungen, die von ein und demselben Reader zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben wurden, voneinander abwichen.

An einem ersten Tag wurde hierzu zunächst die sondenferne Intima-Media von allen 50 videobanddokumentierten Karotis-Gefäßwand-Einstellungen von dem ersten und zweiten Reader vermessen.

Eine Woche später erfolgte an einem zweiten Tag von beiden Readern jeweils eine Wiederholungsmessung.

Um die *Interreader-Variabilität* zu bestimmen, wurde untersucht, inwieweit die Ergebnisse von Intima-Mediadicken-Messungen, die vom ersten und zweiten Reader in zeitlich unmittelbar hintereinander geschalteten Untersuchungen durchgeführt wurden, voneinander abwichen.

Dazu wurde die Intima-Media der rechten und linken Arteria carotis communis von beiden Readern in abwechselnder Reihenfolge vermessen. Der erste Reader bestimmte zunächst die Intima-Mediadicke auf der einen Patientenseite. Unabhängig vom ersten, führte daran anschließend der zweite Reader Intima-Mediadicken-Messungen auf der gleichen Patientenseite durch.

Die Messungen des zweiten Readers erfolgten dabei jeweils in Unkenntnis der Meßergebnisse des ersten.

2.3 Statistik

Mit dem Tabellen-Kalkulationsprogramm Excel erfolgte die statistische Auswertung der Meßwerte der duplexsonographischen In-vivo-Messungen aller 26 Probanden und der Meßwerte, die aus den Vermessungen der 50 auf Videoband dokumentierten Karotiswand-Darstellungen ermittelten wurden.

Die *Signifikanz-Berechnung* erfolgte sowohl für die In-vivo-Messungen als auch für die in der Reading-Einheit durchgeführten Vermessungen unter Anwendung des *Student-t-Tests* für unpaarige Stichproben. Die Tests wurden zweiseitig bei einer Irrtums-Wahrscheinlichkeit von 1% durchgeführt.

Der *Mittelwert absoluter Meßwertpaar-Differenzen (MaD)* gab in der vorliegenden Arbeit die Intra- und Intersonographer- bzw. Intra- und Interreader-Variabilität an.

Es wurden die *arithmetischen* (vorzeichenbehafteten) und *absoluten Meßwertpaar-Differenzen* ermittelt und angegeben. Um die arithmetischen Differenzen zu bilden, wurde definitionsgemäß der ermittelte Meßwert der Zweitmessung von der Erstmessung subtrahiert.

Als zusätzliche Vergleichsparameter wurden die *Variations-Koeffizienten* errechnet und angegeben. Um die Variations-Koeffizienten (VK) zu bestimmen, wurden für die Datenreihen der Meßwerte, die zum 1. und 2. Untersuchungs-Termin von zwei Untersuchern bzw. vom 1. und 2. Untersucher zu einem Untersuchungs-Termin erhoben wurden, der Mittelwert (\bar{x}) und die Standardabweichung (SD) bestimmt. Der Variations-Koeffizient (VK) errechnete sich dann aus dem Quotienten von der Standardabweichung der absoluten Meßwert-Differenzen und dem Mittelwert der gemittelten Intima-Mediadicke aus beiden Meßreihen, multipliziert mit der Zahl einhundert (Riley et al., 1992).

Ebenso wurden die *Korrelations-Koeffizienten nach Pearson* bestimmt und die Einzelmessungen der einen gegen die Einzelmessungen der anderen Meßreihe

mit der jeweiligen *Regressionsgeraden* in einem Diagramm (4-11) dargestellt (Piess et al., 1989).

3. ERGEBNISSE

Alle Tabellen, auf die in diesem Abschnitt der Arbeit Bezug genommen wird, befinden sich im Anhang.

3.1 Bestimmung der Intra- und Intersonographer-Variabilität von manuell durchgeführten duplexsonographischen In-vivo-Messungen am Beispiel der Intima-Media der Arteria carotis communis von 26 Patienten

Um in der vorliegenden Arbeit die Intra- und Intersonographer-Variabilität zu bestimmen, wurde die rechte und linke Karotisgefäßwand von insgesamt 26 klinisch gesunden Probanden (16 Frauen, 10 Männer) von zwei Sonographen mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad mit einer 7,5-MHz-Ultraschallsonde dargestellt und die Intima-Mediadicke sonographisch vermessen. Beide Sonographen führten dazu an einem ersten Untersuchungstermin Erst- und Wiederholungsmessungen und zu einem zwei Wochen später gelegenen zweiten Untersuchungstermin Zweitmessungen durch.

Intrasonographervariabilität

Die Ergebnisse aus den in-vivo durchgeführten Erst- und Wiederholungsmessungen des wenig erfahrenen ersten und des erfahrenen zweiten Sonographen sind in der Tabelle 3 des Anhangs jeweils in zwei Meßreihen zusammengefaßt wiedergegeben.

In der vorliegenden Arbeit betrug die Intima-Mediadicke der Arteria carotis communis, die vom wenig erfahrenen ersten Sonographen in den Erstmessungen bestimmt wurde, im Mittel $0,575 \pm 0,101$ mm [Tabelle 4]. In den Wiederholungsmessungen bestimmte der wenig erfahrene erste Sonograph eine mittlere Intima-Mediadicke von $0,557 \pm 0,103$ mm [Tabelle 4]. Im Vergleich zu den Wiederholungsmessungen ermittelte dieser die Intima-Media somit in den Erstmessungen im Mittel um 0.018 mm unbedeutend dicker.

Der Mittelwert aus den Mittelwerten von Erst- und Wiederholungs-Messungen betrug 0.566 mm und der Mittelwert der vorzeichenbehafteten Differenzen 0.018 +/- 0.082 mm [Tabelle 4].

Für den wenig erfahrenen ersten Sonographen errechnete sich ein Variations-Koeffizient von 9,53 % und eine Intravariabilität in Höhe des Mittelwertes der absoluten Meßwert-Differenzen von 0,07 +/- 0,54 mm.

Abbildung 4 zeigt, daß die Meßergebnisse aus den In-vivo-Untersuchungen des wenig erfahrenen ersten Sonographen für die Erst- und Wiederholungs-Messungen bei einer Irrtums-Wahrscheinlichkeit von $p < 0.001$ und einem Korrelations-Koeffizienten von $r = 0.67$ hochsignifikant miteinander korrelierten.

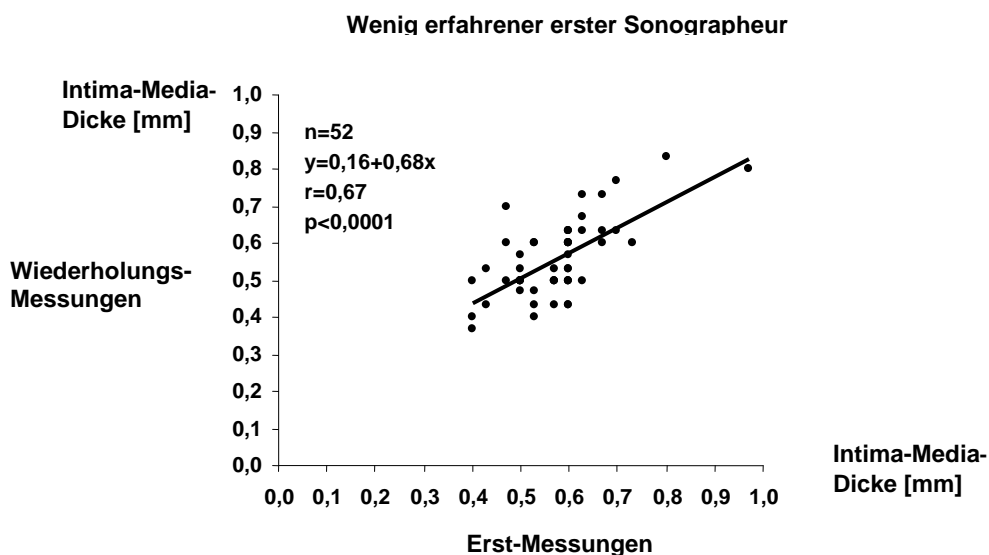


Abb.4: Korrelationen zwischen den in-vivo durchgeführten Erst- und Wiederholungs-Messungen des wenig erfahrenen ersten Sonographen. Die Werte der Wiederholungs-Messungen sind über die der Erst-Messungen in der Maß-Einheit Millimeter aufgetragen. Die graphische Darstellung zeigt die durch eine Punktwolke gelegte Regressionsgerade. Jede Abbildung beinhaltet die Funktionsgleichung und den Korrelations-Koeffizienten.

Abkürzungen: n=Anzahl der Messungen; jeweils die rechte und linke A. carotis communis von 26 Patienten; y=Funktionsgleichung; r=Korrelationskoeffizient; p=Irrtumswahrscheinlichkeit.

Der erfahrene zweite Sonographen bestimmte in den Erst-Messungen eine Intima-Mediadicke, die im Mittel 0,582 +/- 0,106 mm und in den Wiederholungs-Messungen eine Intima-Mediadicke, die im Durchschnitt 0,574 +/- 0,117 mm dick war [Tabelle 5]. Im Vergleich zu den Wiederholungs-

Messungen bestimmte dieser die Intima-Media bei den Erst-Messungen im Mittel um 0.008 mm unwesentlich dicker.

Der Mittelwert aus den Mittelwerten von der Erst- und der Zweitmessung betrug 0.578 mm und der Mittelwert der vorzeichenbehafteten Differenzen 0.008 mm +/- 0.076 mm [Tabelle 5].

Für den erfahrenen zweiten Sonographeur errechnete sich ein Variations-Koeffizient von 8,3 % und eine Intravariabilität in Höhe des Mittelwertes absoluter Meßwert-Differenzen von 0,06 +/- 0,048 mm.

Abbildung 5 zeigt, daß die vom erfahrenen zweiten Sonographeur in den Erst- und Wiederholungs-Messungen ermittelten Intima-Mediadicken, bei einem Korrelations-Koeffizienten von $r = 0,77$ und einer Irrtums-Wahrscheinlichkeit von $p < 0,0001$ hochsignifikant miteinander korrelierten.

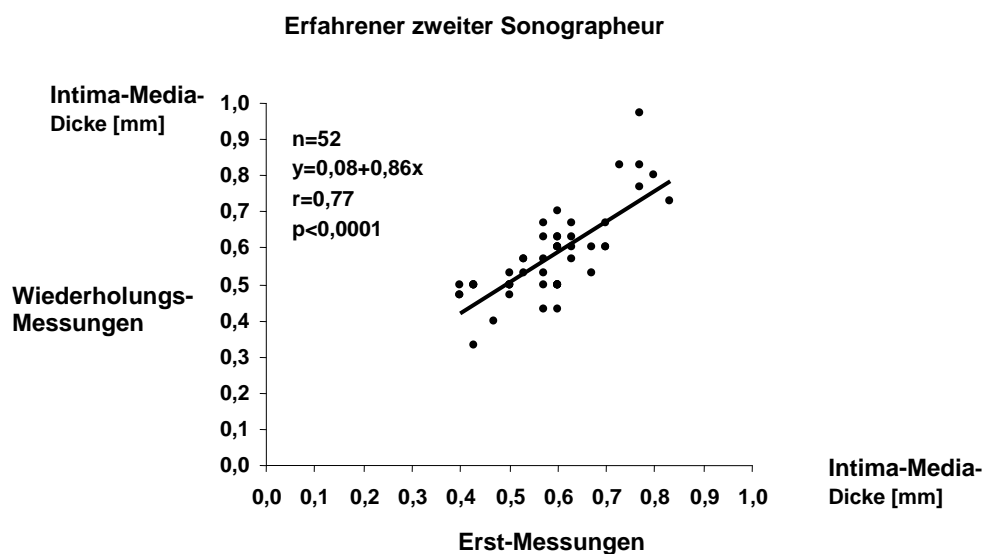


Abb.5: Korrelation zwischen den in-vivo durchgeführten Erst- und Wiederholungs-Messungen des erfahrenen zweiten Sonographeurs. Die Werte der Wiederholungs-Messungen sind über die der Erst-Messungen in der Maß-Einheit Millimeter aufgetragen. Die graphische Darstellung zeigt die durch eine Punktwolke gelegte Regressionsgerade. Jede Abbildung beinhaltet die Funktionsgleichung und den Korrelations-Koeffizienten.

Abkürzungen: n=Anzahl der Messungen; jeweils die rechte und linke A. carotis communis von 26 Patienten; y=Funktionsgleichung; r=Korrelationskoeffizient; p=Irrtumswahrscheinlichkeit.

Intersonographervariabilität

Für die am ersten Untersuchungstermin von beiden Sonographuren insgesamt jeweils 52 vermessenen Karotiden, errechnete sich für den ersten Sonographeur eine mittlere Intima-Mediadicke von 0.58 ± 0.101 mm und für den zweiten Sonographeur eine Intima-Mediadicke, die im Durchschnitt 0.58 ± 0.106 mm betrug [Tabelle 6]. Beide Sonographure bestimmten somit die Intima-Media im Durchschnitt gleich dick.

Der Mittelwert aus den Mittelwerten von der Erst- und der Zweitmessung betrug 0.58 mm und der Mittelwert der vorzeichenbehafteten Differenzen -0.01 mm mit einer Standardabweichung von ± 0.079 mm [Tabelle 6].

Für In-vivo-Vermessungen, die vom wenig erfahrenen ersten und erfahrenen zweiten Sonographeur am ersten Untersuchungs-Termin durchgeführt wurden, errechnete sich ein Variations-Koeffizient von $8,6\%$ und eine Intersonographervariabilität in Höhe des Mittelwertes absoluter Meßwert-Differenzen in Höhe von $0,06 \pm 0,055$ mm.

Die Meßwerte, die vom wenig erfahrenen ersten und vom erfahrenen zweiten Sonographeur zum ersten Untersuchungs-Termin ermittelt wurden, korrelierten bei einer Irrtums-Wahrscheinlichkeit von $p < 0.0001$ und einem Korrelations-Koeffizienten von $r = 0.71$ hochsignifikant miteinander (Abb. 6).

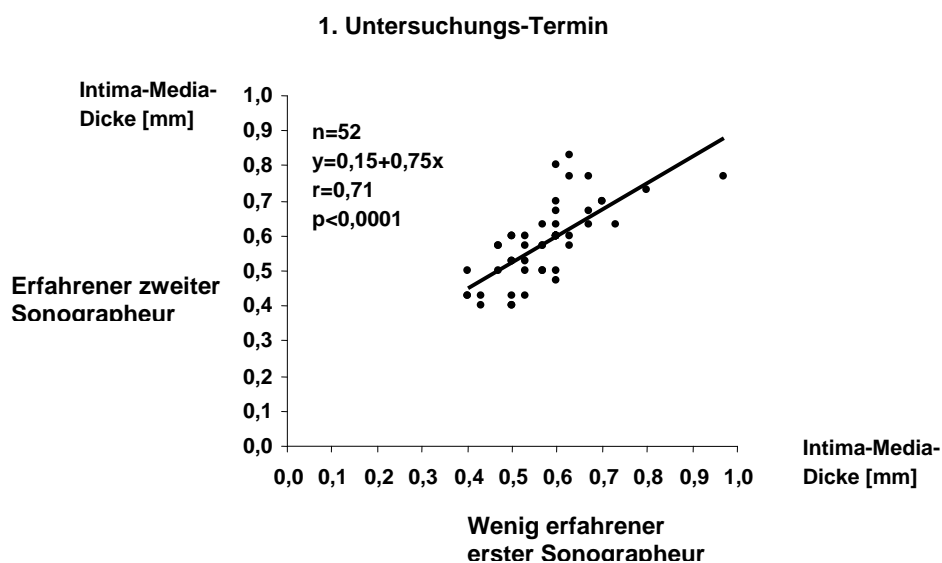


Abb.6: Korrelation zwischen den zum 1. Untersuchungstermin in-vivo durchgeführten Erst-Messungen des wenig erfahrenen ersten und des erfahrenen zweiten Sonographeurs. Die Meßwerte der Erst-Messungen des zweiten Sonographeurs sind über die Meßwerte der Erst-Messungen des ersten Sonographeurs in der Maßeinheit Millimeter aufgetragen. Die graphische Darstellung zeigt die durch eine Punktwolke gelegte Regressionsgerade. Jede Abbildung beinhaltet die Funktionsgleichung und den Korrelations-Koeffizienten.

Abkürzungen: n=Anzahl der Messungen; jeweils die rechte und linke A. carotis communis von 26 Patienten; y=Funktionsgleichung; r=Korrelationskoeffizient; p=Irrtumswahrscheinlichkeit; [mm]=Maßeinheit Millimeter

Für die von beiden Sonographuren am zweiten Untersuchungstermin durchgeführten in-vivo-Vermessungen, errechnete sich für den ersten Sonographeur eine mittlere Intima-Mediadicke von 0.56 ± 0.103 mm und für den zweiten Sonographeur eine Intima-Mediadicke, die im Durchschnitt 0.58 ± 0.106 mm betrug [Tabelle 7]. Beide Sonographure bestimmten somit die Intima-Media im Durchschnitt nahezu gleich [Tabelle 7].

Der Mittelwert, der sich aus den Meßwerten der 52 vermessenen Karotiden ergab, betrug für den ersten Untersucher 0.56 ± 0.103 mm und für den zweiten Untersucher 0.58 ± 0.106 mm. Der Mittelwert aus den Mittelwerten von der ersten und der zweiten Messung betrug 0.57 mm und der Mittelwert der vorzeichenbehafteten Differenzen -0.03 ± 0.078 mm [Tabelle 7].

Für die vom ersten und zweiten Sonographeur am zweiten Untersuchungstermin durchgeführten In-vivo-Vermessungen, errechnete sich ein Variations-Koeffizient von $8,6 \%$ und eine Interpersonographur-Variabilität in Höhe des Mittelwertes absoluter Meßwert-Differenzen in Höhe von $0,07 \pm 0,049$ mm.

Die Intima-Mediadicken, die vom ersten und zweiten Sonographeur zum zweiten Untersuchungs-Termin ermittelt wurden, korrelierten bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.0001$ mit einem Korrelations-Koeffizienten von $r = 0.72$ hochsignifikant miteinander (Abb. 7).

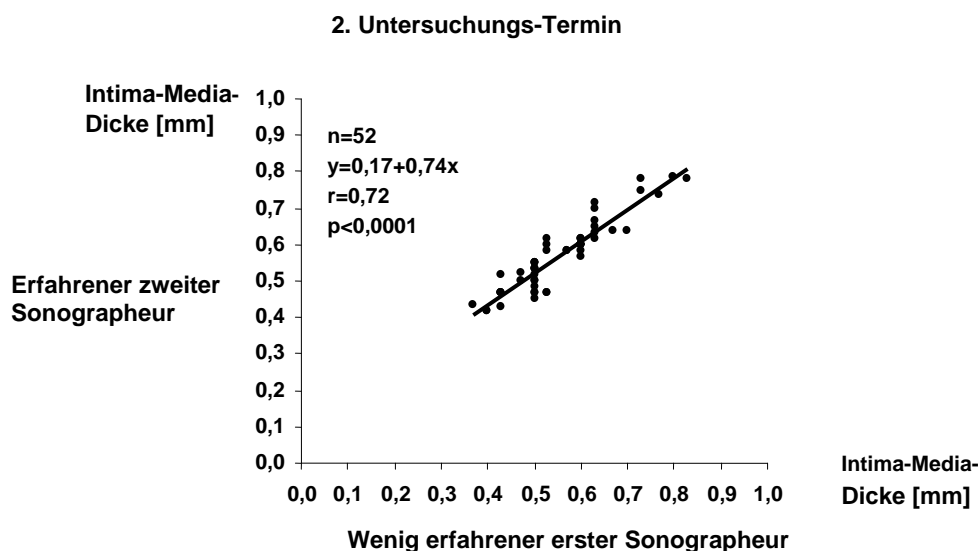


Abb.7: Korrelation zwischen den zum 2. Untersuchungstermin in-vivo durchgeführten Zweit-Messungen des wenig erfahrenen ersten und des erfahrenen zweiten Sonographeurs. Die Meßwerte der Zweit-Messungen des zweiten Sonographeurs sind über die Meßwerte der Zweit-Messungen des ersten Sonographeurs in der Maßeinheit Millimeter aufgetragen. Die graphische Darstellung zeigt die durch eine Punktwolke gelegte Regressionsgerade. Jede Abbildung beinhaltet die Funktionsgleichung und den Korrelations-Koeffizienten.

Abkürzungen: n=Anzahl der Messungen; jeweils die rechte und linke A. carotis communis von 26 Patienten; y=Funktionsgleichung; r=Korrelationskoeffizient; p=Irrtumswahrscheinlichkeit.

Bezugnehmend auf die unter 1.7 der Einleitung der vorliegenden Arbeit gestellten Fragen 1 und 2 kann folgendes festgehalten werden:

Die Intrasonographer-Variabilität des wenig erfahrenen ersten Sonographeurs betrug $0,065 \pm 0,054$ mm und die des erfahrenen zweiten $0,060 \pm 0,048$ mm.

Die zum ersten und zweiten Untersuchungs-Termin bestimmten Interasonographer-Variabilitäten lagen im Durchschnitt in Höhe des Mittelwertes absoluter Differenzen von $0,065$ mm.

In der vorliegenden Arbeit konnte somit für In-vivo-Messungen an der Intima-Media der Arteria carotis communis kein Unterschied zwischen einem wenig erfahrenen ersten und einem erfahrenen zweiten Sonographeur festgestellt werden.

3.2 Bestimmung der Intra- und Interreader-Variabilität von manuellen Off-line-Analysen am Beispiel von 50 auf Videoband dokumentierten Karotis-Gefäßwand-Einstellungen

Um in der vorliegenden Arbeit die Intra- und Interreader-Variabilität zu bestimmen, wurde die Intima-Media von 50 auf Videoband dokumentierte B-mode-sonographische Karotis-Gefäßwand-Untersuchungen von zwei Readern mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad off-line vermessen. Beide Reader führten dazu an einem ersten Untersuchungstermin Erst- und Wiederholungsmessungen und zu einem eine Woche später gelegenen zweiten Untersuchungstermin Zweitmessungen durch.

Intrareadervariabilität

Die Ergebnisse aus den off-line durchgeführten Erst- und Wiederholungsnachvermessungen des wenig erfahrenen ersten und des erfahrenen zweiten Readers sind in jeweils zwei Meßreihen zusammengefaßt in der Tabelle 8 im Anhang wiedergegeben.

Am ersten Untersuchungs-Termin ermittelte der wenig erfahrene erste Reader bei seinen Erst-Messungen eine Intima-Mediadicke von im Mittel $0,782 \pm 0,165$ mm und bei seinen Wiederholungs-Messungen eine Intima-Mediadicke, die im Durchschnitt $0,756 \pm 0,156$ mm betrug [Tabelle 9]. Am ersten Untersuchungs-Termin wurde die Intima-Media bei den Erst-Messungen im Vergleich zu den Wiederholungs-Messungen durchschnittlich um 0.026 mm und somit unbedeutend dicker vermessen.

Der Mittelwert aus den Mittelwerten von Erst- und Wiederholungs-Messungen betrug 0.769 mm und der Mittelwert der vorzeichenbehafteten Differenzen 0.027 ± 0.076 mm [Tabelle 9].

Für den wenig erfahrenen ersten Reader errechnete sich ein Variationskoeffizient von 7,5 % und eine Intravariabilität in Höhe des Mittelwertes der absoluten Meßwert-Differenzen von 0,056 +/- 0,58 mm.

Die Intima-Mediadicken aus den vom wenig erfahrenen ersten Reader off-line durchgeführten Erst- und Wiederholungs-Nachvermessungen, korrelierten bei einem Korrelations-Koeffizient von $r = 0,89$ und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,0001$ hochsignifikant miteinander (Abb. 8).

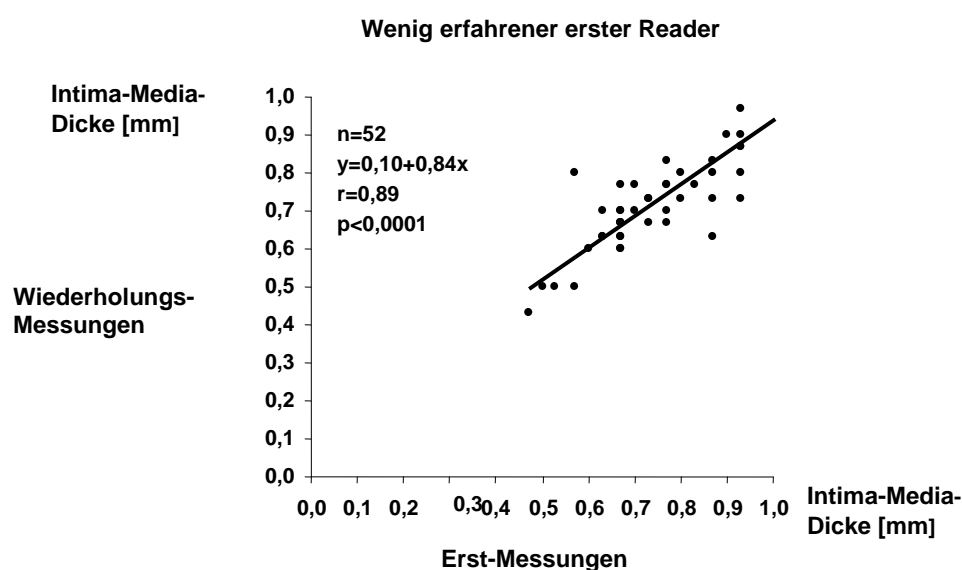


Abb.8: Korrelation zwischen den off-line durchgeführten Erst- und Wiederholungs-Nachvermessungen des wenig erfahrenen ersten Readers. Die Werte der Wiederholungs- sind über die der Erst-Nachvermessungen in der Maß-Einheit Millimeter aufgetragen. Die graphische Darstellung zeigt die durch eine Punktelwolke gelegte Regressionsgerade. Jede Abbildung beinhaltet die Funktionsgleichung und den Korrelations-Koeffizienten.

Abkürzungen: n=Anzahl der Messungen; jeweils die rechte und linke A. carotis communis von 26 Patienten; y=Funktionsgleichung; r=Korrelationskoeffizient; p=Irrtumswahrscheinlichkeit.

Der erfahrene zweite Reader ermittelte bei den Erst-Messungen des ersten Untersuchungs-Termins eine Intima-Mediadicke von durchschnittlich 0,785 +/- 0,147 mm und bei seinen Wiederholungs-Messungen eine Intima-Mediadicke, die im Durchschnitt bei 0,779 +/- 0,154 mm lag [Tabelle 10]. Die Intima-Media wurde bei den Erst-Messungen im Mittel um 0,006 mm und somit unwesentlich dicker vermessen als bei den Wiederholungs-Messungen.

Der Mittelwert aus den Mittelwerten von Erst- und Wiederholungs-Messungen betrug 0,782 mm und der Mittelwert der vorzeichenbehafteten Differenzen 0,006 +/- 0,048 mm [Tabelle 10].

Für den erfahrenen zweiten Reader errechnete sich ein Variations-Koeffizient von 3,9 % und eine Intravariabilität in Höhe des Mittelwertes der absoluten Meßwert-Differenzen von 0,038 +/- 0,31 mm.

Die vom erfahrenen zweiten Reader in den Erst- und Wiederholungs-Messungen ermittelten Intima-Mediadicken, korrelierten bei einem Korrelations-Koeffizienten von $r = 0,95$ und einer Irrtums-Wahrscheinlichkeit von $p < 0.0001$ hochsignifikant miteinander (Abb. 9).

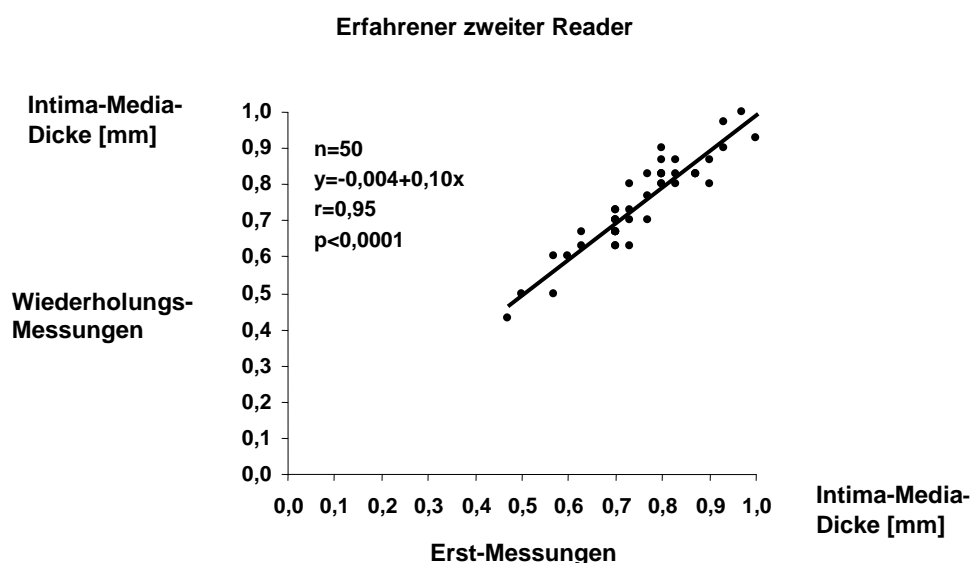


Abb.9: Korrelation zwischen den off-line durchgeführten Erst- und Wiederholungs-Nachvermessungen des erfahrenen zweiten Readers. Die Werte der Wiederholungs- sind über die der Erst-Nachvermessungen in der Maß-Einheit Millimeter aufgetragen. Die graphische Darstellung zeigt die durch eine Punktwolke gelegte Regressionsgerade. Jede Abbildung beinhaltet die Funktionsgleichung und den Korrelations-Koeffizienten.

Abkürzungen: n=Anzahl der Messungen; jeweils die rechte und linke A. carotis communis von 26 Patienten; y=Funktionsgleichung; r=Korrelationskoeffizient; p=Irrtumswahrscheinlichkeit.

Interreadervariabilität

Für die am ersten Untersuchungstermin von beiden Readern jeweils 50 durchgeführten Intima-Media-Off-line-Analysen, errechnete sich für den wenig erfahrenen ersten Reader eine mittlere Intima-Mediadicke von 0.782 +/- 0.165 mm und für den erfahrenen zweiten Reader eine Intima-Mediadicke, die im Durchschnitt 0.785 +/- 0.147 mm betrug [Tabelle 12]. Somit ermittelten beide Reader im Durchschnitt eine nahezu gleich dicke Intima-Media.

Der Mittelwert aus den Mittelwerten der Erst-Messungen beider Reader betrug 0.784 +/- 0.152 mm und der Mittelwert der vorzeichenbehafteten Differenzen - 0.003 +/- 0.068 mm [Tabelle 12].

Für Off-line-Analysen, die vom wenig erfahrenen ersten und vom erfahrenen zweiten Reader am ersten Untersuchungs-Termin durchgeführt wurden, errechnete sich ein Variations-Koeffizient von 5,7 % und eine Interreader-Variabilität in Höhe des Mittelwertes absoluter Meßwert-Differenzen von 0,05 +/- 0,045 mm.

Die Meßwerte, die vom wenig erfahrenen ersten und vom erfahrenen zweiten Reader zum ersten Untersuchungs-Termin ermittelt wurden, korrelierten mit einem Korrelations-Koeffizienten von $r = 0.91$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.0001$ hochsignifikant miteinander (Abb. 10).

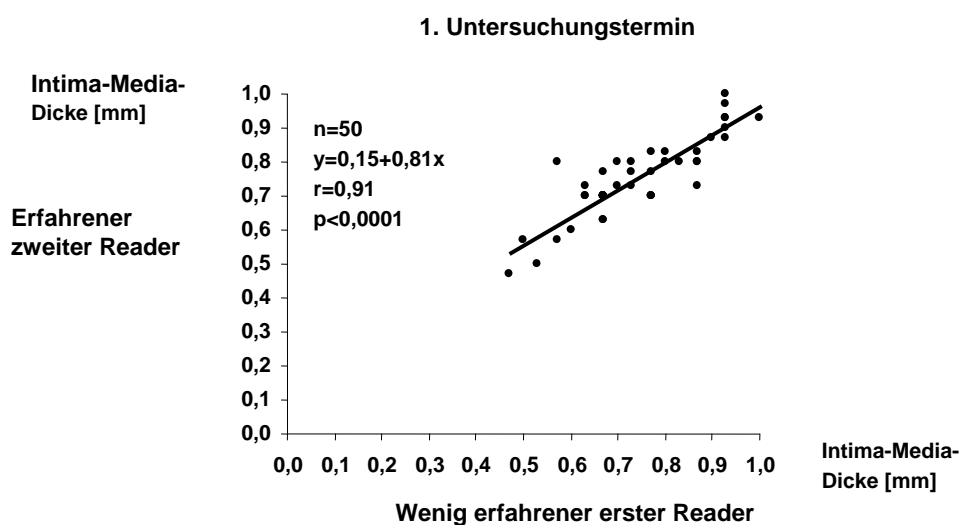


Abb.10: Korrelation zwischen den zum 1. Untersuchungstermin off-line durchgeführten Erst-Nachvermessungen des wenig erfahrenen ersten und des erfahrenen zweiten Readers. Die Meßwerte der Erst-Nachvermessungen des zweiten Readers sind über die Meßwerte der Erst-Nachvermessungen des ersten Readers in der Maß-Einheit Millimeter aufgetragen. Die graphische Darstellung zeigt die durch eine Punktwolke gelegte Regressionsgerade. Jede Abbildung beinhaltet die Funktionsgleichung und den Korrelations-Koeffizienten.

Abkürzungen: n =Anzahl der Messungen; jeweils die rechte und linke A. carotis communis von 26 Patienten; y =Funktionsgleichung; r =Korrelationskoeffizient; p =Irrtumswahrscheinlichkeit; [mm]=Maßeinheit Millimeter

Für die am zweiten Untersuchungstermin von beiden Readern jeweils 50 off-line durchgeführten Intima-Mediadicken-Nachvermessungen, errechnete sich für den wenig erfahrenen ersten Reader eine mittlere Intima-Mediadicke von 0.756 +/-

0.156 mm und für den erfahrenen zweiten Reader eine Intima-Mediadicke, die im Durchschnitt 0.779 ± 0.154 mm betrug [Tabelle 12]. Die Intima-Mediadicken wurden somit vom wenig erfahrenen ersten Reader im Durchschnitt um 0.023 mm unbedeutend dünner vermessen.

Der Mittelwert aus den Mittelwerten beider Reader betrug 0.767 ± 0.150 mm und der Mittelwert der vorzeichenbehafteten Differenzen -0.023 ± 0.074 mm [Tabelle 12].

Für die Off-line-Analysen, die vom wenig erfahrenen ersten und vom erfahrenen zweiten Reader am zweiten Untersuchungs-Termin durchgeführt wurden, errechnete sich ein Variations-Koeffizient von 6,2 % und eine Interreader-Variabilität in Höhe des Mittelwertes absoluter Meßwert-Differenzen in Höhe von $0,06 \pm 0,048$ mm.

Die Meßwerte, die vom wenig erfahrenen ersten und vom erfahrenen zweiten Reader zum zweiten Untersuchungs-Termin ermittelt wurden, korrelierten mit einem Korrelations-Koeffizienten von $r = 0.88$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.0001$ hochsignifikant miteinander (Abb. 11).

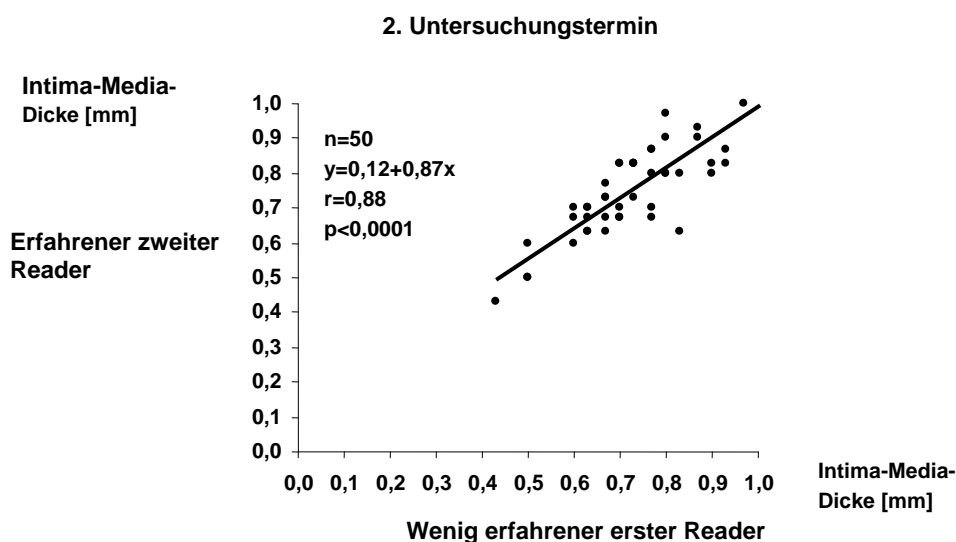


Abb.11: Korrelation zwischen den zum 2. Untersuchungstermin off-line durchgeführten Zweit-Nachvermessungen des wenig erfahrenen ersten und des erfahrenen zweiten Readers. Die Meßwerte der Zweit-Nachvermessungen des zweiten Readers sind über die des ersten Readers in der Maß-Einheit Millimeter aufgetragen. Die graphische Darstellung zeigt die durch eine Punktwolke gelegte Regressionsgerade. Jede Abbildung beinhaltet die Funktionsgleichung und den Korrelations-Koeffizienten. Abkürzungen: n=Anzahl der Messungen; jeweils die rechte und linke A. carotis communis von 26 Patienten; y=Funktionsgleichung; r=Korrelationskoeffizient; p=Irrtumswahrscheinlichkeit; [mm]=Maßeinheit Millimeter

Zu den unter 1.7 der Einleitung der vorliegenden Arbeit formulierten Fragen 4 und 5 kann nun wie folgt Stellung genommen werden:

Die Intrareader-Variabilität betrug für den wenig erfahrenen ersten Reader 0,056 +/- 0,08 mm und für den erfahrenen zweiten 0,038 +/- 0,031 mm. Die Interreader-Variabilität betrug für den ersten und zweiten Untersuchungstermin im Durchschnitt 0,055 mm.

Der erfahrene zweite Reader ermittelte zwar im Durchschnitt eine um 0,018 mm geringfügig dünnere Intima-Media als der wenig erfahrene erste. Diese Differenz, welche auf eine in diesen Graden höhere Reproduzierbarkeit des erfahrenen zweiten Readers hindeutet, wäre mit dem Effekt einer antrainierten Verfahrensweise (ähnlich eines Vermessungs-Algorithmus) erklärbar.

Vor dem Hintergrund eines anzunehmenden, maximal erreichbaren Auflösungsvermögens von etwa 0,1 mm für die Systemkomponenten „Gesamt-Ultraschall-System mit Datenspeicher, Bildschirm und Meßcursor“ des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Ultraschall-Systems kann folgendes ergänzt werden: Die Differenz von 0,018 mm liegt deutlich unterhalb dieses Auflösungsvermögens. Sie stellt ein Leistungsmerkmal der Einheit „Reader mit Cursor und Software“ als Teil der gesamten Informationskette „Mensch mit Maschine“ - im Sinne eines der möglichen Gütemaße ihrer auf die spezifische Aufgabe gerichteten Fertigkeiten - dar. Es handelt sich aber nicht um eine Kennzahl für die Meßgenauigkeit der Gesamtmethode der davorliegenden Komponenten „Ultraschall-System mit Datenspeicher“ oder der gesamten Informationskette. Da die wahren Intima-Mediadicken aus den Untersuchungsreihen aber im strengen Sinne nicht genau bekannt sind - wie meist in der Ultraschall-Diagnostik - kann nicht festgestellt werden, welcher der beiden Reader richtig oder falsch bzw. genauer gemessen hat.

4. DISKUSSION

In westlichen Industrienationen sind Herzinfarkt und Schlaganfall die Hauptursachen der Morbidität und Mortalität in der Bevölkerung. Sie sind die Folge von degenerativen, arteriosklerotischen Gefäßwand-Veränderungen, welche laut der Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) eine „unterschiedliche Kombination von Veränderungen darstellen, die in herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, Kohlenhydraten, Blutbestandteilen, fibrösem Gewebe und Kalkablagerungen in der arteriellen Intimaschicht bestehen und mit Veränderungen der Media verknüpft sind“ (WHO, 1958).

Die arterielle Hypertonie, der Nikotinabusus, die Hypercholesterinämie, der Diabetes mellitus und die Homocysteinämie sind die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von arteriosklerotischen Gefäßwand-Veränderungen: Dabei fördert die arterielle Hypertonie im Speziellen nachweislich eine Hypertrophie des interventrikulären Herzseptums (Burke et al., 1995, Nichols et al., 1999, Salonen und Salonen, 1993, Pearson, 1996, Espeland et al., 1996) und der arteriellen Intima-Mediadicke im Sinne einer Mediahyperplasie (Burke et al., 1995, Nichols et al., Ross, 1993, Stary, 1992).

4.1 Echo-Kardiographie zum Nachweis hypertonie- und medikamenten-induzierter Veränderungen am interventrikulären Herzseptum

Kardiale Veränderungen versuchten zahlreiche Autoren mittels der Echo-Kardiographie am Beispiel der Dicke des interventrikulären Herzseptums bei Hypertonie-Patienten mit und ohne blutdrucksenkende Medikation zu untersuchen und quantitativ zu erfassen (Klingbeil et al., 2003, Cuspidi et al., 2001, Cuspidi et al., 2004).

Beispielsweise konnte in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studie von Klingbeil und Mitarbeitern, in der der Einfluß von fünf verschiedentlich antihypertensiv wirkenden pharmakologischen Substanzen auf das interventrikuläre Herzseptum von insgesamt über 4000 an essentieller

Hypertonie leidenden Patienten erprobt wurde, bei allen Teilnehmern vor Behandlungsbeginn (*Baseline*), eine mittlere Septumdicke von 11,6-12,3 +/- 1,1-1,7 mm ermittelt werden (Klingbeil et al., 2003).

Im Vergleich zu der placebokontrollierten Behandlungsgruppe (n=346 Patienten) konnte nach einer mindestens vier Wochen andauernden Behandlung der insgesamt 3767 Patienten, die einer antihypertensiven Therapie unterzogen wurden, abhängig vom jeweiligen Medikament im Mittel eine Regression der interventrikulären Septumdicke um 3-10 % festgestellt werden.

Im Einzelnen wurden bei insgesamt fünf Patientengruppen jeweils ein Diuretikum, ein Beta-Blocker, ein Calcium-Antagonist, ein ACE-Inhibitor oder ein Angiotensin-II-Rezeptorantagonist auf die Wirksamkeit hin überprüft: Dabei wurde in jeder einzelnen Behandlungsgruppe ein unterschiedliches Antihypertensivum getestet.

Es stellte sich heraus, daß das Diuretikum mit im Mittel 3% die geringste Regression der interventrikulären Septumdicke induzierte, gefolgt von Abnahme der Septumdicke unter Therapie von Beta-Blocker, ACE-Inhibitor und dem Calcium-Antagonisten von im Mittel 5%, 6% und 7%. Die deutlichste Reduktion der interventrikulären Septumdicke erzielte in dieser Untersuchung der Angiotensin-II-Rezeptorantagonist mit im Mittel 10%.

Ebenfalls mit der Echo-Kardiographie wurde in der „European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA)“ von Agabiti-Rosei und Mitarbeitern die Wirksamkeit des Calciumantagonisten Lacidipine im Vergleich zu einem Beta-Blocker getestet (Agabiti-Rosei et al., 2005). Zielparameter der Wirksamkeit war in dieser Untersuchung jedoch nicht - wie in der Arbeit von Klingbeil und Mitarbeitern - die Dicke des interventrikulären Septums, sondern der linksventrikuläre Massenindex (Left Ventricular Mass Index, LVMI), in dessen Berechnung die interventrikuläre Septumdicke indirekt mit einfließt.

Bei beiden Medikamenten konnte eine signifikante Reduktion des LVMI festgestellt werden: Nach einer vierjährigen Behandlung wurde in der

Lacidipine-Behandlungsgruppe, die 96 Patienten umfasste, eine Reduktion um im Mittel 12,5% und bei der 78 Patienten umfassenden Atenolol-Behandlungsgruppe eine Reduktion um sogar 13,9% ermittelt.

Im Rahmen derartiger echokardiographischer Untersuchungen befaßten sich zahlreiche Autoren mit der Intra- und Interuntersucher-Variabilität von Messungen der interventrikulären Kammerseptumdicke.

In diesen Arbeiten konnte gezeigt werden, daß die Werte für die Intrauntersucher-Variabilität zwischen 10 und 24% und für die Interuntersucher-Variabilität zwischen 15 und 28% lagen (Pietro et al., 1981, Tremel et al., 1995, Otterstad et al., 1997, Agabiti-Rosei et al., 2005).

Die Intra- bzw. Interuntersucher-Variabilität reflektiert den systematischen Meßfehler, dessen Entstehung im Wesentlichen vom verwendeten Instrumentarium, vom Untersucher selbst und von den Patienten abhängig ist.

Die echokardiographisch nachgewiesenen Reduktionen von interventrikulären Herzseptumdicken an Personen mit einer antihypertensiven Behandlung lag mit 3 bis 13,9 % deutlich unterhalb der im Mittel bestimmten o.g. Intra- und Interuntersucher-Variabilitäten. Die erzielten Therapie-Ergebnisse müssen daher in Frage gestellt werden. Nur Veränderungen der echokardiographisch bestimmten Herzwanddicke oder der linksventrikulären Massenindices, die oberhalb der Intra- und Intervariabilität des Ultraschallverfahrens liegen, sind signifikant.

Aufgrund der geschilderten Umstände ist die Echo-Kardiographie zu quantitativen Untersuchungen der Herzwanddicke oder des LVMI mit und ohne Therapie für wissenschaftliche Untersuchungen nur bedingt geeignet.

Zur untersucherabhängigen Meßungenauigkeit des Ultraschalls und jener, die patientenbedingt entsteht, kommt insbesondere noch die physikalisch-technische Kenngröße der verwandten Ultraschall-Sonde, deren Sondenfrequenz ihr axiales

Auflösungsvermögen und damit ihre Meßgenauigkeit bestimmt (Salonen et al., 1991):

Die zur Echo-Kardiographie genutzten Sonden sind niederfrequent (2-3 MHz), damit die zweidimensionale Darstellung der anatomisch tief im Thorax gelegenen Herzstrukturen gut möglich ist. Der Nachteil von niederfrequenten gegenüber hochfrequenten Sonden ist jedoch deren niedriges Auflösungsvermögen.

Bei einer Echo-Frequenz von beispielsweise 2 MHz beträgt diese etwa 0,578 Millimeter. Bei einer Nennfrequenz (Schallfrequenz) von 2 MHz ist die Wellenlänge in einem Medium mit einer Schallgeschwindigkeit von 1540 m/sec (menschliches Gewebe) 0,77 mm. Bei der Annahme einer optimalen - d.h. sehr starken - Dämpfung im Piezo-Wandlerelement, durch welche die Schwingung nach 1,5 Wellenlängen bis auf einen Wert von -10 dB unter das Amplituden-Maximum abgeklungen wäre, ist die Impulslänge $1,5 \times 0,77 = 1,155$ mm in diesem Medium (Trier, 1977, Tippler, 2004).

In axialer Ausbreitungsrichtung des Schallbündels entspricht der minimal auflösbare Grenzflächenabstand der Gewebestruktur - das so genannte „*Minimum separabile*“ – im Echo-Verfahren dann $0,5 \times 1,155 = 0,578$ mm. Analog dazu würde das „*Minimum separabile*“ bei einer Nennfrequenz von 10 MHz etwa 0,115 mm betragen (Trier, 1977, Tippler, 2004).

Je niedriger also die theoretisch gewählte Nennfrequenz ist, desto größer ist die Eindringtiefe, allerdings unter Abnahme des axialen Auflösungsvermögens (Tippler, 2004).

Im Falle der Nutzung niederfrequenter Herzultraschall-Sonden kommt es somit in Folge des geringen Auflösungsvermögens zu einer erhöhten, physikalisch-technisch bedingten Meßwert-Variabilität.

Im Hinblick auf die maximal erzielbare Auflösung einer histologischen Gewebestruktur mittels einer Ultraschall-Sonde im „B-mode“ muß neben dem geschilderten Sachverhalt des „*Minimum separabile*“ noch eine weitere Definition - das so genannte „Inkrement der Auflösung“, die „*Inkrementale Auflösung*“, mit der die Distanz beider Echos voneinander bestimmt werden kann - angewandt werden.

Für das „*Minimum separabile*“ und für die „*Inkrementale Auflösung*“ sind dabei zwei verschiedene Definitionen über zwei Größen einzusetzen, die an der *axialen Auflösung* von Grenzflächen-Abständen in Gewebestrukturen beteiligt sind (Trier, 1977, Tippler, 2004):

- (a) Die Impulslänge des im Medium abgestrahlten akustischen Schwingungszuges, die typischerweise in Mikrosekunden angegeben wird. Nach Multiplikation mit der Schallgeschwindigkeit im betreffenden Medium ergeben sich hieraus Strecken, die typischerweise in Mikrometern gemessen werden.

Sie definiert das „*Minimum separabile*“.

- (b) Die Genauigkeit bzw. Auflösung der Laufzeitmessung von der Aussendung des Impulses bis zum Erscheinen des Echos, die typischerweise in Mikrosekunden angegeben wird. Nach Multiplikation mit der Schallgeschwindigkeit im betreffenden Medium ergeben sich hieraus Strecken, die typischerweise in Mikrometern angegeben werden.

Sie definiert die „*Inkrementale Auflösung*“.

Das *Wellenlängen-Kriterium* und die *Impulslänge* entscheiden über die minimal auflösbare Schichtdicke. Sie sind aber an der Genauigkeit der Laufzeitmessung nicht mehr beteiligt, wenn das Intervall zwischen zwei Grenzflächen größer als $\frac{1}{2} \times$ Pulslänge ist! In diesem Fall wird die erzielbare Genauigkeit der *Laufzeitmessung* für die theoretisch erzielbare Auflösung einer histologischen

Doppelstruktur wie z.B. die der Intima-Media der Arteria carotis communis entscheidend (Trier, 1977, Tippler, 2004).

Zahlreiche Parameter beeinflussen das axiale Auflösungsvermögen von Ultraschall-Sonden in Ultraschall-Geräten, die auf der Basis analoger und digitaler Technik arbeiten (Trier, 1977, Tippler, 2004):

Einflußgrößen der *Analogtechnik* sind Nennfrequenz, Schallkopfkonstruktion, Charakteristik (Kennlinien) von Empfänger-Verstärker-Bildschirm, Wahl von Amplitudenanzeige (A-Mode) oder Helligkeitsanzeige (B-mode), Demodulator-Eigenschaften, maximal einstellbare Dehnung („Bildvergrößerung“) der Zeilendarstellung, Linearität der Zeilendarstellung am Oszillographenschirm oder Fernsehbildschirm, Genauigkeit der Kalibrierung für die Laufzeitmessung und Nachvergrößerung am Bilddokument (z.B. optisch, elektronisch).

In der *Digitaltechnik* existieren grundsätzlich die bei der Analogtechnik beschriebenen Einflußgrößen, jedoch wird je nach Bau des Geräts bereits zu Beginn des Signalwegs oder später - z.B. nach dem Demodulator - das Signal einem Analog-zu-Digital-Converter (ADC) zugeführt. Die zeitliche Auflösung des ADC (Datenrate und Taktrate je nach Güteanforderung z.B. im Bereich 100kHz bis 250MHz) ist oft entscheidend für die mit späteren Schritten erreichbare Güte. Die Genauigkeit der Laufzeitmessung hängt von der Datenrate des ADC ab!

Die ADC-Rate bestimmt die „Pixelgröße“ des Echogramms im Speicher des Systems und damit die wahre Qualität der erreichbaren Auflösung. Wie allgemein auch in der Computer-Technik kann mit keiner wie auch immer gearteten Auswertung, auch nicht mit einer speziellen Auswertesoftware für B-mode-Echogramme, diese Auflösung übertroffen werden. Dies gilt auch für Auswertesoftware für B-mode-Echogramme mit Interpolation der Daten.

Bei einigen kommerziellen Ultraschall-Systemen kann allerdings die „wahre Pixel-Größe“ des digitalen Speichers nur über Anschluß eines externen

Monitors erschlossen bzw. wiedergegeben werden, der eine höhere Zeilen- und Punktauflösung besitzt als der eingebaute Bildschirm. Solche Zusatz oder Auswerteeinheiten werden auch für wissenschaftliche Analysen aus Echogrammen benutzt.

Je nach Hersteller und Baujahr von Ultraschall-Systemen des Marktes liegt die mit systeminternem Cursor optimal erreichbare Meßgenauigkeit soweit bekannt bei etwa 0,1 mm (Trier, 2005).

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß aus der Definition des „Minimum separabile“ hervorgeht, welche minimale Schichtdicke vom System aufgelöst dargestellt werden kann, während aus der Definition der „Inkrementalen Auflösung“ hervorgeht, wie genau die Distanz beider Grenzflächen-Echos voneinander bestimmt werden kann.

Ist eine Doppelstruktur größer oder gleich $1/2$ x der Pulslänge im betreffenden Medium, dann wird sie also vom System als getrennt wiedergegeben („Minimum separabile“). Der genaue Abstand der beiden Echos kann dann mittels der Laufzeitmessung mit potentiell hoher Auflösung bestimmt werden („Inkrement der Auflösung“): Dabei können zahlreiche der oben aufgeführten Einflußgrößen in der Analog- und Digitaltechnik zu einer Einschränkung der theoretisch erzielbaren Auflösung einer mittels der B-mode-Sonographie dargestellten Doppelschicht-Struktur führen.

4.1.1 Bedeutung der hochauflösenden zweidimensionalen Ultraschall-B-mode-Sonographie in Untersuchungen der arteriellen Intima-Mediadicke sondennaher Arterien

Mit der Einführung der hochauflösenden B-mode-Sonographie (Nennfrequenzen bis zu 10 MHz) gelang es erstmals, pathologische Gefäßwand-Veränderungen im Bereich der Intima-Media von sondennah gelegenen Arterien wie Verdickungen, Plaques oder gar Stenosen unterschiedlichen Grades schnell,

einfach und kostengünstig zu erfassen. Das Verfahren ist komplikationslos und nebenwirkungsarm und eignet sich zu quantitativen Untersuchungen der Gefäßwand mit und ohne Therapie.

So konnten zahlreiche Autoren zeigen, daß diese Methode zur Verlaufskontrolle sehr früher arteriosklerotischer Gefäßwand-Veränderungen, die mit einer Zunahme der Intima-Mediadicke der Arterien einhergeht, geeignet ist (Hennerici und Steinke, 1987, Widder, 1989, Ludwig et al., 1989, Ludwig, 1988).

Die hochauflösende B-mode-Sonographie fand demnach bereits in zahlreichen groß angelegten, prospektiven klinischen Studien Anwendung, in denen entweder Intima-Mediadicken-Bestimmungen beim Vorliegen weniger oder keiner kardiovaskulärer Risikofaktoren durchgeführt wurden (Wendelhag et al., 1992, Gariepy et al., 2000, Howard et al., 1993, Poli et al., 1988, Ferrara et al., 1994, Willinek et al., 2000, Suurkula et al., 1994, Iribarren et al., 1997) oder in denen man den Einfluß blutdruck- / blutfettsenkender Medikamente auf die Progression bzw. Regression der Intima-Mediadicke untersuchte (Furberg et al., 1994, Mercuri et al., 1993, Wiklund et al., 2002, Hedblad et al., 2001, Pitt et al., 2000, Lonn et al., 2001, Ludwig et al., 2002, Stumpe et al., 2002, Simon et al., 2001, de Groot et al., 1998, Smilde et al., 2001, Salonen et al., 1995).

So konnte beispielsweise in einer Arbeit von Howard und Mitarbeitern, bei der 11605 Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren untersucht wurden, eine altersabhängige mittlere Intima-Mediadicke von 0,5-1,0 mm festgestellt werden (Howard et al., 1993).

Dagegen wiesen sonographische Messungen der Intima-Mediadicke von Personen mit arterieller Hypertonie deutlich erhöhte Werte auf, wie die Basisdaten der im Rahmen der „European Lacidipine Study on Atherosclerosis“ (ELSA-Studie) durchgeführten Untersuchungen von insgesamt 1965 Patienten zeigten (Zanchetti, 1996). Die diastolischen und systolischen Blutdruckwerte

lagen bei diesen Patienten zwischen 95 bis 115 mmHg und 150 bis 210 mmHg. Die mittlere Intima-Mediadicke gemessen an den sondenfernen Gefäßwänden der Arteria carotis communis und des Bulbus lag in 82% der untersuchten Patienten oberhalb von 1,3 mm und bei 16% der untersuchten Patienten zwischen 1,0 und 1,3 mm. Lediglich in 1% der Fälle lag die Intima-Mediadicke unterhalb von 1 mm und somit laut Protokoll in den Normgrenzen.

Durch Einsatz des hochauflösenden zweidimensionalen Ultraschalls konnte gezeigt werden, daß sich unter Therapie die Intima-Mediadicken der Arteria Carotis von Patienten mit hohen arteriellen Blutdruckwerten oder Blutfettspiegeln verringern lassen.

So konnte in einer Arbeit von Ludwig und Mitarbeitern, die im Rahmen der Doppelblind-Studie „Losartan Atenolol Atherosclerosis Regression Study“ (LAARS) durchgeführt wurde, innerhalb von zwei Jahren eine Regression der Intima-Mediadicke von im Mittel $0,038 \pm 0,004$ mm in der mit dem Blutdrucksenker Losartan behandelten Gruppe und eine nahezu identische Rückbildung der arteriellen Intima-Media in der Atenolol-Gruppe mit im Mittel $0,037 \pm 0,004$ mm ermittelt werden. Bei dieser Untersuchung nahmen insgesamt 280 Patienten teil, die jeweils die tägliche Therapiedosis von 50 mg Losartan bzw. Atenolol erhielten (Ludwig et al., 2002).

In einer Arbeit von de Groot und Mitarbeitern, die im Rahmen der Doppelblind-Studie „Regression Groth Evaluation Statine Study“ (REGRESS) zur Überprüfung des Effekts des Blutfettsenkers Pravastatin versus Placebos auf die Intima-Mediadicke durchgeführt wurde, konnte nach einer insgesamt zwei Jahre andauernden Behandlungsdauer in der Therapiegruppe eine signifikante Regression der Intima-Mediadicke von im Mittel $0,05 \pm 0,2$ mm festgestellt werden. In der Kontrollgruppe hingegen blieb die Intima-Mediadicke mit im Mittel $0,00 \pm 0,2$ mm unverändert. An dieser Studie nahmen insgesamt 254 Patienten teil: Die Patienten dieser Therapiegruppe bekamen täglich 40 mg

Pravastatin und jene in der Kontrollgruppe ein Placebo verabreicht (de Groot et al., 1998).

In zahlreichen Untersuchungen anderer Autoren wurden zur Überprüfung der Validität dieser Methode Intra- und Interuntersucher-Variabilitätsmessungen bestimmt, die zwischen 0,9 und 13,3 % lagen [Tabellen 13a-13d, Anhang]. In Untersuchungen mit einer 10 MHz-Sonde lagen die Meßwert-Variabilitäten deutlich niedriger (0,9-5,7%) als mit einer 7,5-MHz-Sonde verwendet wurde (7,3-13,3%) [Tabellen 13a-13d, Anhang].

Das bessere Auflösungsvermögen hochfrequenter Sonden erlaubt eine genauere Vermessung der Doppelstruktur der arteriellen Intima-Mediaschicht der Gefäßwand und erklärt demnach die signifikant geringeren Meßwert-Variabilitäten in den o.g. zahlreichen Arbeiten.

4.1.2 Untersuchungsziele und Fragestellungen in der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollte zum einen die Reproduzierbarkeit von *untersucherabhängigen*, manuell durchgeführten B-mode-sonographischen In-vivo-Vermessungen an der Intima-Media der arteriellen Karotis-Gefäßwand ermittelt werden.

Zum anderen sollte die Reproduzierbarkeit von *untersucherunabhängigen, off-line durchgeführten manuellen Nachvermessungen* an der Intima-Media der arteriellen Karotis-Gefäßwand überprüft werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich auf Videobändern dokumentierte In-vivo-Vermessungen *off-line nachvermessen*.

Im Speziellen sollten dabei folgende Fragen beantwortet werden:

- 1.) Wie groß ist die Intra- und Intersonographer-Variabilität von Intima-Mediadicken-Messungen an der sondenfernen Wand der Arteria carotis communis unter in-vivo Untersuchungs-Bedingungen?

-
- 2.) Bestehen unter in-vivo Untersuchungs-Bedingungen hinsichtlich der Intra- und Inter-sonographer-Variabilität von Intima-Mediadicken-Messungen an der Arteria carotis communis Unterschiede zwischen einem wenig erfahrenen und einem erfahrenen Sonographeur?
 - 3.) Wie sind die in der vorliegenden Arbeit unter in-vivo Untersuchungs-Bedingungen erhobenen Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen aus In-vivo-Untersuchungen anderer wissenschaftlicher Arbeiten zu bewerten?
 - 4.) Wie groß ist die Intra- und Interreader-Variabilität für manuelle Off-line-Analysen an der sondenfernen Intima-Media der Arteria carotis communis unter Verwendung eines computergestützten Meßprogrammes?
 - 5.) Bestehen bei den Ergebnissen computergestützter Nachvermessungen hinsichtlich der Intra- und Interreader-Variabilität von Intima-Mediadicken-Messungen an der Arteria carotis communis Unterschiede zwischen einem wenig erfahrenen und einem erfahrenen Reader?
 - 6.) Wie sind die Ergebnisse videobandgestützter, manueller Off-line-Analysen der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu den Ergebnissen aus Off-line-Analysen anderer wissenschaftlicher Arbeiten zu bewerten?

4.2 Bestimmung der Reproduzierbarkeit von manuellen In-vivo-Vermessungen an der Intima-Media der Arteria carotis communis von 26 Patienten in der vorliegenden Arbeit: Diskussion der unter 4.1.2 formulierten Fragen 1 und 2

Im ersten Abschnitt der vorliegenden Arbeit wurden die in-vivo-Abweichungen von an zwei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten durchgeführten

Intima-Mediadicken-Messungen eines Sonographeurs am gleichen Probanden (Intrasonographer-Variabilität) und die in-vivo-Abweichungen von Intima-Mediadicken-Messungen, die von zwei verschiedenen Sonographuren am gleichen Probanden an einem einzigen Untersuchungs-Termin durchgeführt wurden (Intersonographer-Variabilität), bestimmt.

Die in-vivo-Ultraschalluntersuchungen erfolgten an 26 klinisch gesunden Probanden, die keine pathologischen Gefäßwand-Veränderungen aufwiesen: Dabei wurde jeweils sowohl die linke als auch die rechte Arteria carotis communis duplexsonographisch vermessen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden im Folgenden mit den Ergebnissen aus anderen wissenschaftlichen Arbeiten verglichen:

Zahlreiche in den Tabellen 13-16 a-d des Anhangs gelisteten Autoren gaben die in ihren klinischen Untersuchungen bestimmte Intra- und/oder Interuntersucher-Variabilität mittels des Variations-Koeffizienten „VK“ an. Dieser wurde jedoch nicht von allen einheitlich auf der Grundlage von ein und derselben mathematischen Formel errechnet. Er machte so einen direkten Vergleich der Variations-Koeffizienten untereinander schwierig oder unmöglich.

Einige andere Autoren drückten die ermittelten Meßwert-Variabilitäten mittels des Korrelations-Koeffizienten nach Pearson „ r “ aus. Dieser allein läßt jedoch keine Rückschlüsse auf die Güte von Messungen an der Intima-Media der Arteria carotis und somit auch nicht auf die Qualität der Methode zu. Erst die Angabe von zusätzlichen statistischen Parametern - wie Varianz und Standardabweichung - machen den Korrelations-Koeffizienten interpretierbar.

Zahlreiche weitere Autoren gaben die Meßwert-Variabilität mittels des Mittelwertes der absoluten Meßwert-Differenzen (MaD) an, wobei die Variabilität seltener über die Angabe des Errors (E) oder des Zuverlässigkeits-Koeffizienten „ R “ erfolgt ist.

Zur Angabe der Meßwert-Variabilität ist insbesondere der Mittelwert absoluter Meßwert-Differenzen (MaD+/-SD) geeignet. Der Korrelations- und Variations-Koeffizient hingegen sind als Variabilitätsmaß wenig geeignet.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher die Intra- und Interasonographer- bzw. die Intra- und Interreader-Variabilität durch den Mittelwert absoluter Meßwert-Differenzen (MaD) angegeben.

Aus den oben dargelegten Gründen folgt, daß ein Vergleich der Untersuchungsergebnisse aus den bis dato durchgeführten klinischen Untersuchungen zahlreicher Autoren wegen der Diversität des Ausdrucks der Meßwert-Variabilitäten über verschiedene mathematische Größen (*Variations-Koeffizient (VK)*, *Korrelations-Koeffizient „r“*, *Mittelwert absoluter Meßwert-Differenzen (MaD) etc.*) und deren unterschiedlichen Berechnungsweisen nicht möglich ist.

In der vorliegenden Arbeit betrug die Intrasonographer-Variabilität in Form des Mittelwertes der absoluten Differenzen für den wenig erfahrenen ersten Untersucher 0,065 +/- 0,054 mm. Für ihn wurde ein Variations-Koeffizient von 9,53% und eine signifikant gute Korrelation ($p < 0,0001$) mit einem Koeffizienten von 0,67 ermittelt.

Für den erfahrenen zweiten Untersucher betrug die Intrasonographer-Variabilität in Form des Mittelwertes absoluter Differenzen 0,06 +/- 0,048 mm. Der Variations-Koeffizient des zweiten Untersuchers war mit 8,3% unwesentlich geringer als der des wenig erfahrenen Ersten. Die Korrelation war ebenso signifikant ($p < 0,0001$) und mit einem Korrelations-Koeffizienten von 0,77 etwas höher als die des ersten Untersuchers.

Die Interasonographer-Variabilität betrug für den ersten bzw. zweiten Untersuchungs-Termin 0,06 +/- 0,055 mm bzw. 0,07 +/- 0,049 mm. Die Ergebnisse sind somit im Vergleich zu den oben genannten Mittelwerten absoluter Differenzen für den ersten und zweiten Untersucher nahezu bzw. völlig identisch.

Der Variations-Koeffizient für die Intervariabilitäten betrug für den 1. und 2. Untersuchungs-Termin 9,5% bzw. 8,6% mit nahezu gleichgroßen Korrelations-Koeffizienten von 0,71 bzw. 0,72.

Die für die Intrasonographier-Variabilität des wenig erfahrenen ersten und des erfahrenen zweiten Sonographiers errechneten Mittelwerte absoluter Differenzen stimmten bei nur gering voneinander abweichenden Standardabweichungen auf einen hundertstel Millimeter genau überein.

Für sonographische In-vivo-Messungen an der Intima-Media der Arteria carotis communis konnte somit kein Unterschied zwischen einem wenig erfahrenen und einem erfahrenen Untersucher festgestellt werden. Folglich waren in der vorliegenden Untersuchung die Meßwert-Variabilitäten vom Erfahrungs- bzw. Ausbildungsstand der Untersucher in soweit unabhängig.

Die Mittelwerte der absoluten Differenzen der hier vorliegenden Arbeit deuten auf sehr gut reproduzierbare Intima-Mediadicken-Messungen im Bereich der Arteria carotis communis hin und sind darüber hinaus auch im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Autoren des gegebenen Vergleichsrahmens [Tabellen 13-14 a-d, Anhang] sehr niedrig.

Die Variations-Koeffizienten, die in der vorliegenden Arbeit ermittelt wurden, lagen geringfügig oberhalb des Durchschnitts der Variations-Koeffizienten aus den Arbeiten anderer Autoren des gegebenen Vergleichsrahmens [Tabellen 13-14 a-d, Anhang].

4.2.1 Mögliche Einflüsse auf die Untersucher-Variabilitäten

Wie bereits einleitend in der Diskussion der vorliegenden Arbeit erwähnt, drückt die Variabilität von Meßwerten den systematischen Fehler aus, welcher im Wesentlichen von der verwendeten Ultraschall-Sonde, vom Untersucher sowie von dem Arteriosklerosegrad der untersuchten Personen abhängig ist (Bots et al., 2003, Baldassare et al., 2000).

Die Tatsache, daß z.B. Untersuchungen an der Karotis-Gefäßwand nicht in standardisierter Weise durchgeführt werden, erklärt u.a. die Streubreite der Intra- bzw. Inter-sonographer-Variabilitäten der Arbeiten anderer Autoren, die in den Tabellen 13 und 14a-d im Anhang zitiert sind.

Darüber hinaus kann sich die zur In-vivo-Messungen im Ultraschall-System integrierte Software unterscheiden. So wurden Vermessungen entweder untersucherabhängig manuell, semiautomatisch oder untersucherunabhängig vollautomatisch durchgeführt (siehe 1.5).

Neben der Bildschirmauflösung des Monitors, an dem die manuellen Messungen in der vorliegenden Arbeit vorgenommen wurden, kann auch die Auflösung des in den softwareinternen Vermessungsprogrammen verwendeten Meßkreuzes (Meßcursor) deutlich variieren, mit dessen Hilfe man die Messungen durchführte. Wie bereits unter 4.1 ausgeführt, liegt die mittels systeminternen Meßcursors optimal erzielbare Meßgenauigkeit je nach Hersteller und Baujahr von Ultraschall-Systemen des Marktes soweit bekannt bei etwa 0,1 mm (Trier, 2005).

Bemerkenswert und von folgenswerer Bedeutung ist die Feststellung, daß in den Publikationen, in denen die Variabilität sonographischer Intima-Mediadicken der Arteria carotis untersucht wurde, unterschiedliche Kombinationen von untersuchtem Karotisabschnitt, Meßort und Beschallungsrichtung verwandt wurden. So wurden z.B. in der Literatur folgende Auswertparameter gewählt:

- Der Mittelwert aller Intima-Mediadicken, die an 2-12 Gefäßstellen (sondennahe und -ferne Wand der beidseitigen Arteria carotis communis, Arteria carotis interna und des Bulbus) gemessen werden (*mean IMD*).
- Der Mittelwert aller Intima-Mediadicken, die an 18-36 Gefäßstellen (sondennahe und/oder -ferne Wand der beidseitigen Arteria carotis

communis, Arteria carotis interna und des Bulbus von anterior, lateral und posterior (*mean IMD*)) ermittelt werden.

- Der Mittelwert der maximalen Intima-Mediadicken, die an 2-12 Stellen des Gefäßes bestimmt werden (*mean max IMD*).
- Der Mittelwert der maximalen Intima-Mediadicken, die an 18-36 Gefäßstellen (sondennahe und/oder –ferne Wand der beidseitigen Arteria carotis communis, Arteria carotis interna und des Bulbus von anterior/lateral/posterior (*mean max IMD*)) bestimmt werden.
- Die über 12 Karotissegmenten gemessene größte Intima-Mediadicke (*max. IMD*).

Für das Zustandekommen der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Meßwert-Variabilitäten war der Arteriosklerosegrad der Probanden zu vernachlässigen, da es sich um junge, gesunde Probanden handelte. Die Arteria carotis communis aller Probanden konnte duplexsonographisch mit guter Bildqualität dargestellt werden, was eine unkomplizierte Vermessung der Intima-Media zuließ. Am Meßort bestanden keine Intima-Media-Inhomogenitäten oder gar Plaques. Auf diese Weise betrug in der vorliegenden Arbeit die mittlere Intima-Mediadicke für Messungen des ersten Untersuchers 0,566 mm (minimale / maximale IMD: 0,40 mm / 0,885 mm) und die des zweiten Untersuchers 0,578 mm (minimale / maximale IMD: 0,38 mm / 0,87 mm).

Wie bereits zuvor für die vorliegende Arbeit festgestellt, waren auch hier die Meßwert-Variabilitäten vom Erfahrungs- bzw. Ausbildungsstand der Untersucher unabhängig.

Ein Aspekt, der die entstandenen, relativ geringen Meßwert-Variabilitäten in der vorliegenden Arbeit erklären könnte, ist die Tatsache, daß beide Untersucher ihre Wiederholungs-Messungen in einer von der ersten Untersuchung geringfügig abweichenden Beschallungsrichtung durchführten.

Als weitere Ursache könnte auch das axiale Auflösungsvermögen der in der vorliegenden Arbeit eingesetzten 7,5-MHz-Sonde von ca. 0,38 mm für das Zustandekommen der Untersucher-Variabilitäten verantwortlich sein. In diesem Zusammenhang wiesen Salonen und Mitarbeiter in ihrer Arbeit darauf hin, daß die Reproduzierbarkeit von Messungen an der sonographisch dargestellten Intima-Media vorwiegend vom axialen Auflösungsvermögen der verwendeten Ultraschall-Sonde und weniger von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist (Salonen et al., 1991).

4.2.2 Intra- und Interuntersucher-Variabilität sonographischer Messungen der Intima-Mediadicke der Arteria carotis communis - Vergleiche der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denjenigen anderer Autoren und Diskussion der unter 4.1.2 formulierten Frage Nr.3

In einigen Arbeiten wurde lediglich ein Korrelations-Koeffizient angegeben, um die Meßwert-Variabilität auszudrücken. Die Ergebnisse nachfolgender Autoren sind daher aufgrund der Auswertungsstatistik mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht vergleichbar und wurden daher in der nachfolgenden Diskussion nicht berücksichtigt: Chambless und Mitarbeiter (Chambless et al., 1996), Salonen und Mitarbeiter (Salonen et al., 1991), Salonen und Mitarbeiter (Salonen et al., 1994), Salonen und Mitarbeiter (Salonen et al., 1994), Puija und Mitarbeiter (Puija et al., 1994), Bots und Mitarbeiter (Bots et al., 1994), Secil und Mitarbeiter (Secil et al., 2005).

Die Intrasonographer-Variabilitäten der Arbeiten von Autoren, welche die Variabilität mittels des *Mittelwertes absoluter Meßwert-Differenzen* angaben, schwankten zwischen 0,017 und 0,31 mm und lagen im Mittel bei 0,11 mm (Smilde et al., 1997, Salonen et al., 1991, Riley et al., 1992, Mercuri et al., 1993, O'Leary et al., 1991, Touboul et al., 1992).

Für die Intersonographer-Variabilität lag der Mittelwert absoluter Differenzen in diesen Untersuchungen zwischen 0,027 und 0,36 mm. Er war somit im Mittel mit 0,12 mm nicht nennenswert höher als der Mittelwert für die Intrasonographer-Variabilitäten (0,11 mm).

Für jene Autoren, welche ihre Meßergebnisse an dem *Variations-Koeffizienten* maßen, lagen diese für die Intrasonographer-Variabilität zwischen 1,0% und 10,6% und im Mittel bei 6,6%. Diejenigen für die Intersonographer-Variabilität schwankten zwischen 2,8% und 13,9% und im Mittel mit 8,6% etwas höher (Ward et al., 1991, Smilde et al., 1997, Salonen et al., 1991, Veller et al., 1993, Belcaro et al., 1993, Frost et al., 1998, Willinek et al., 2000, Wendelhag et al., 1993, Baldassare et al., 2000, Kazmierski et al., 2003, Kanters et al., 1998).

Der *Korrelations-Koeffizient nach Pearson* „ r “ wurde von nahezu allen Autoren angegeben. Manche Autoren benutzten den Korrelations-Koeffizienten als Variabilitäts-Maß für die in ihren eigenen Arbeiten durchgeführten Messungen. Andere wiederum gaben den Korrelations-Koeffizienten - neben einer davon verschiedenen mathematischen Größe als Hauptvariabilitäts-Maß - lediglich als zusätzlichen Vergleichsparameter an.

In der Tabelle 13 a-d „Intrasonographer-Variabilität“ lagen die Werte für die Korrelations-Koeffizienten zwischen 0,65 und 0,98 (im Mittel bei 0,85). In der Tabelle 14 a-d „Intersonographer-Variabilität“ schwankten die Korrelations-Koeffizienten zwischen 0,58 und 1,0 und lagen im Mittel bei $r = 0,83$.

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Intra- und Intersonographer-Variabilitäten, die auf Basis des Mittelwertes absoluter Differenzen (MaD) zum Ausdruck gebracht wurden, lagen deutlich unterhalb des für die Intra- bzw. Intersonographer-Variabilität errechneten mittleren MaD (0,11 bzw. 0,12 mm) vergleichbarer Ergebnisse anderer Autoren [Tabellen 13-14 a-d, Anhang].

Absolut gesehen erarbeiteten lediglich Smilde und Mitarbeiter einen niedrigeren Mittelwert absoluter Differenzen für Abweichungen zwischen ein und demselben Sonographeur bzw. für Abweichungen zwischen zwei verschiedenen Sonographuren (Smilde et al., 1997). Die Ergebnisse sind somit im Vergleich zu denjenigen anderer Autoren bis auf die Ergebnisse von Smilde und Mitarbeitern besser und deuten auf eine sehr hohe Reproduzierbarkeit manueller Messungen der sonographischen Intima-Mediadicke der Arteria carotis communis des Menschen unter Verwendung einer 7,5-MHz-Sonde hin.

Mit einem Variations-Koeffizienten von 9,53% hinsichtlich der Intravariabilität für den wenig erfahrenen ersten und 8,3% für den deutlich erfahreneren zweiten Untersucher dieser Arbeit, lagen beide Koeffizienten oberhalb des mittleren Variations-Koeffizienten (VK) von 6,6%. Die Variations-Koeffizienten für die Intervariabilitäten zum Erst- bzw. Zweittermin betrugen 9,5% bzw. 8,6%, wobei der VK des Zweittermins dem mittleren VK von ebenfalls 8,6% entsprach und derjenige des Ersttermins mit ca. einem Prozent höher lag.

Im direkten Vergleich zu den in den Tabellen 13 und 14 a-d des Anhangs gelisteten Variations-Koeffizienten anderer Autoren haben beide Sonographure der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Intrasonographer-Variabilität teilweise deutlich höhere Ergebnisse ermittelt. Die Variations-Koeffizienten für die Intersonographer-Variabilität hingegen waren deutlich geringer als die anderer Autoren des Vergleichsrahmens [Tabellen 13 und 14 a-d, Anhang].

Obwohl die *Mittelwerte der absoluten Differenzen* für beide Sonographure in der vorliegenden Arbeit nahezu gleich groß waren und deren *Variations-Koeffizienten* nur gering voneinander abwichen, differierten die *Korrelations-Koeffizienten* mit 0,67 für den unerfahrenen ersten und 0,77 für den erfahrenen zweiten Sonographeur stärker. Beide Korrelations-Koeffizienten waren dabei im Vergleich zu den Korrelations-Koeffizienten anderer Autoren des Vergleichsrahmens unterdurchschnittlich niedrig.

Auf der Basis dieser Ergebnisse können folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Die ermittelte Reproduzierbarkeit war trotz unterdurchschnittlich niedriger Korrelations-Koeffizienten sehr hoch.
2. Aus der Höhe des Korrelations-Koeffizienten sind keine Rückschlüsse auf den Meßfehler bzw. auf die Meßgenauigkeit der verwendeten Methode zulässig: *Daher darf der größere Korrelations-Koeffizient des erfahrenen zweiten Sonographen bzw. ein größerer Korrelations-Koeffizient allgemein nicht mit einer höheren Reproduzierbarkeit oder Meßgenauigkeit gleichgesetzt werden!*

Ein Korrelations-Koeffizient, der im Vergleich zu einem zweiten niedriger ist, deutet lediglich darauf hin, daß die vom Sonographen für die Erst- und Wiederholungs-Messungen ermittelten Einzel-Meßwerte statistisch häufiger in die zu den Mittelwerten der beiden Meßreihen für die Erst- und Wiederholungs-Messungen entgegengesetzte Richtung abweichen.

Der Verfasser der vorliegenden Arbeit bezeichnet diese Verhältnismäßigkeit auch als eine *relativ inhomogene Meßwert-Abweichung*.

Die höchsten Variations-Koeffizienten für die Intrasonographen-Variabilität bei sonographischen Messungen der Intima-Mediadicke der Arteria carotis communis wurden mit 10,6% bzw. 10,4% in den Arbeiten von Wendelhag und Mitarbeitern ermittelt (Wendelhag et al., 1992, Wendelhag et al., 1993):

Für die Intersonographen-Variabilität errechneten die Autoren Variations-Koeffizienten von 10,2% (Wendelhag et al., 1992) und 8,9% (Wendelhag et al., 1993) und Korrelations-Koeffizienten in Höhe von 0,83 (Wendelhag et al., 1992) bzw. 0,89 (Wendelhag et al., 1993).

Wendelhag und Mitarbeiter verwendeten in beiden o.g. Arbeiten eine elektronisch betriebene 5-7-MHz phased-array-Sonde, welche die von anderen Autoren abweichende Höhe der ermittelten Variabilitäten erklären könnte:

Die Qualität des zweidimensionalen Bildes ist von der Bündelung der ausgesandten Ultraschallwellen und somit von der Fokussierung des Schallfeldes abhängig. Bei der elektronischen phased-array-Sonde ist diese Fokussierung der Ultraschallwellen auf elektronischem Wege ungenauer als bei mechanisch betriebenen Sonden und kann darüber hinaus zu unerwünschten Artefakten führen. Die Fokussierung ist bei einer mechanischen Duplex-Sonde über eine entsprechende konvexe Oberflächengeometrie des Wandlers präziser und kann die der elektronisch betriebenen phased-array-Sonde übertreffen (Petzold, 1991).

Eine weitere Ursache für die in den Arbeiten von Wendelhag und Mitarbeitern ermittelten relativ hohen Variabilitäten sonographischer Intima-Mediadicken-Messungen liegt in den von den Autoren verwandten Ultraschall-Wandlern niedriger Sendefrequenz von 5 MHz, deren axiales Auflösungsvermögen gering ist. So nimmt das maximal erzielbare axiale Auflösungsvermögen von Ultraschall-Sonden mit ihrer Sendefrequenz ab und beträgt für 10-, 8-, 7,5- und 5-MHz-Wandler etwa 0,15, 0,38, 0,5 und 0,6 mm (Pignoli et al., 1986, Salonen und Salonen, 1993, Graf et al., 1999).

Für Messungen ausschließlich an der rechten Karotisarterie ermittelten Kanters und Mitarbeiter eine Intrasonographer-Variabilität, die zwischen 8,0% und 9,6% und eine Intersonographer-Variabilität, die zwischen 10,4% und 13,3% variierte (Kanters et al., 1998).

In der gleichen Arbeit ermittelten die Autoren für Messungen sowohl an der rechten als auch an der linken Karotisarterie eine geringere Intrasonographer-Variabilität, die zwischen 6,9-8,4% sowie eine Intervariabilität, die zwischen 9,4%-13,9% lag.

Ebenso wie Kanters und Mitarbeiter kamen auch andere Autoren zu dem Ergebnis, daß sich die Variabilität durch die Vermessung der Karotis-Gefäßwand beider Seiten (rechte und linke Arteria carotis) reduzieren lasse

(Kanters et al., 1998, Howard et al., 1993, Schmidt und Wendehag, 1999, Bots et al., 1994).

In den Arbeiten von Salonen und Salonen bzw. Frost und Mitarbeitern fiel auf, daß die für die Intrasonographer-Variabilität angegebenen Korrelations-Koeffizienten bei nahezu gleichgroßen Variations-Koeffizienten deutlich voneinander abwichen (Salonen und Salonen, 1993, Frost et al., 1998). Für die Intersonographer-Variabilität bestimmten Salonen und Salonen einen Variations-Koeffizienten (VK=10,5%), der fast doppelt so groß war wie jener von Frost und Mitarbeitern (VK=5,7%), obwohl erstgenannte Autoren eine signifikant höhere Korrelation (0,90-0,99) ermittelten als diese (0,79).

Aus den zwei Beispielen kann gefolgert werden:

1. Wie bereits festgestellt, sagt die Höhe der Korrelations-Koeffizienten nichts über die Reproduzierbarkeit oder Meßgenauigkeit aus und darf mit diesen nicht verwechselt werden.
2. Da beide Autoren den Variabilitäts-Koeffizienten auf verschiedene Weise berechneten, sind diese nicht miteinander vergleichbar: Daher ist keine Aussage darüber möglich, in welcher der beiden Arbeiten reproduzierbarer vermessen wurde.
3. Der Ausdruck der Variabilität ist auch durch die Angabe des Korrelations- und des Variations-Koeffizienten in Kombination nicht sinnvoll. Diese Kombination ist wenig aussagekräftig und ermöglicht außerdem eine Fehlinterpretation.

Aus diesen Gründen wurde in der hier vorliegenden Arbeit der Mittelwert der absoluten Meßwertdifferenzen (MaD) als Variabilitätsmaß verwendet.

Willinek und Mitarbeiter verglichen in ihrer aus zwei Teilen bestehenden Arbeit die Ergebnisse, die aus den In-vivo-Untersuchungen von 26 Probanden mittels herkömmlicher B-mode-Sonographie resultierten, mit denen, die unter

Zuhilfenahme des „Tissue Harmonic Imaging“ (THI) ermittelt wurden (Willinek et al., 2000).

Das THI ist ein neues Ultraschallverfahren, das durch „Verwendung harmonischer Schallwellen eine Reduktion von Artefakten in der Sonographie ermöglicht“ und dadurch sowohl „die Bildqualität von Ultraschallbildern erhöht als auch die Darstellbarkeit des Intima-Media-Komplexes in der Arteria carotis communis verbessert“ (Willinek et al., 2000).

Die Intrasonographer-Variabilität lag in dieser Arbeit ohne THI im Mittel bei einem Variations-Koeffizienten (VK) von 8,1% und mit THI bei einem VK von 5,1%. Für die Intersonographer-Variabilität ermittelten die Autoren Variations-Koeffizienten, die mit 8,1% ohne THI und mit 5,2% mit THI gleich bzw. nahezu gleich hoch waren. Die Reduktion der Meßwert-Variabilität führte der Autor auf die Verwendung des „Tissue Harmonic Imaging“ und auf die dadurch bedingte bessere Bildqualität zurück, welche neben einer verbesserten Lumenabgrenzbarkeit auch zu weniger Artefakten sowie zu einer höheren Detailschärfe führte.

Die von Willinek und Mitarbeitern ermittelten Variations-Koeffizienten für Messungen ohne Anwendung des THI waren sowohl für die Intra- als auch für die Intervariabilität nicht signifikant niedriger als diejenigen, die in der vorliegenden Arbeit errechnet wurden. Dagegen waren die Variations-Koeffizienten, die die Autoren unter Verwendung des THI bestimmten, sowohl für die Intra- als auch für die Intervariabilität signifikant niedriger als diejenigen der vorliegenden Arbeit.

Salonen bzw. Veller und ihre Mitarbeiter lagen mit ihren für die Intrasonographer-Variabilität ermittelten Variations-Koeffizienten von 5,5% bzw. 5,7% nicht nur deutlich unterhalb der für die Intravariabilität ermittelten Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit, sondern auch insgesamt, im Vergleich zu

den Ergebnissen anderer Autoren des Vergleichsrahmens [Tabelle 13 a-d, Anhang], sehr niedrig (Salonen et al., 1991, Veller et al., 1993).

Salonen bzw. Veller und ihre Mitarbeiter haben signifikante Korrelationen angegeben, die bei erstgenannten 0,97 und bei letztgenannten 0,87 betragen. Beide lagen oberhalb des Mittelwertes aller in der Tabelle 13 a-d (Anhang) angegebenen Korrelations-Koeffizienten. Die Kombination aus niedrigen Variations-Koeffizienten und eher hohen Korrelations-Koeffizienten deuten auf relativ genaue Messungen der beiden Autoren hin. Der von Salonen und Mitarbeitern zusätzlich angegebene niedrige Mittelwert absoluter Differenzen in Höhe von 0,09 mm unterstreicht dies. Dieser war jedoch schlechter als der in der vorliegenden Arbeit ermittelte Mittelwert absoluter Differenzen.

Ähnlich wie Salonen und Mitarbeiter bestimmten auch Veller und seine Mitarbeiter für die Intersonographer-Variabilität einen vergleichsweise höheren Variations-Koeffizienten als für die Intrasonographer-Variabilität (Salonen et al., 1991, Veller et al., 1993). Bei erstgenannten war der Variations-Koeffizient für die Intervariabilität mit 10,5% nahezu doppelt so groß und bei letztgenannten mit 8,3% um 2,7 Prozentpunkte größer als der von ihnen für die Intrasonographer-Variabilität bestimmte Variations-Koeffizient. Salonen und Veller und ihre Mitarbeiter ermittelten somit im Vergleich zu den Variations-Koeffizienten, die in der vorliegenden Arbeit für die Intra- und Intervariabilität bestimmt wurden, weder für die Intravariabilität signifikant niedrigere noch für die Intervariabilität signifikant höhere Variations-Koeffizienten.

Baldassare und Mitarbeiter untersuchten in ihrer Arbeit die Reproduzierbarkeit von Messungen, welche mittels einer elektronisch betriebenen 8-MHz-Ultraschall-Sonde *in-vivo*, also in *Echtzeit* („*real-time-measurement*“) an nicht-gefrorenen (mittels der Freeze-Taste nicht fixiert) Gefäßwand-Einstellungen durchgeführt wurden (Baldassare et al., 2000). Die Intrasonographer-Variabilität, die der Autor mit einem Variations-Koeffizienten von lediglich 4,2% angegeben hat, ist deutlich geringer als die meisten der in der Tabelle 13 a-

d gelisteten Ergebnisse anderer Arbeiten, welche an gefreezten (fixierten) Bild-Einstellungen und nicht in Echtzeit vermessen wurden.

Für die Intersonographer-Variabilität errechneten Baldassare und Mitarbeiter einen im Gegensatz zur Intrasonographer-Variabilität etwas höheren Variations-Koeffizienten von 7,3%, wobei deren Korrelations-Koeffizienten mit 0,95 für die Intra- bzw. 0,96 für die Intersonographer-Variabilität nahezu identisch hoch waren. Die Variations-Koeffizienten dieser Autoren waren somit sowohl für die Intra- als auch für die Intervariabilität besser als diejenigen, die in der vorliegenden Arbeit ermittelt wurden.

Bemerkenswert niedrige Variations-Koeffizienten gaben Smilde und seine Mitarbeiter an (Smilde et al., 1997). Sie untersuchten die rechte und linke Arteria carotis communis von 30 klinisch gesunden Probanden getrennt voneinander. Für Messungen an der sondenfernen Intima-Media der linken Arteria carotis communis ermittelten sie eine Intrasonographer-Variabilität, die mit einem Variations-Koeffizienten in Höhe von 3,0% angegeben wurde. Für Messungen an der sondenfernen Intima-Media der rechten Arteria carotis communis gaben sie für die Intrasonographer-Variabilität einen Variations-Koeffizienten von 1,8% an. Die Variations-Koeffizienten für die Intersonographer-Variabilität lagen mit 5,1% für die Untersuchungen an der jeweils linken bzw. mit 2,8% für Untersuchungen an der jeweils rechten Arteria carotis communis unwesentlich höher als diejenigen für die Intrasonographer-Variabilität. Somit befanden sich sowohl die Variations-Koeffizienten, die für die Intra- als auch jene, die für die Intersonographer-Variabilität ermittelt wurden, deutlich unterhalb des Mittelwertes aller Variations-Koeffizienten des Vergleichsrahmens von 6,6% bzw. 8,6% [Tabelle 13 a-d, Anhang] und ebenso unterhalb derer, die in der vorliegenden Arbeit für die Intra- und Intervariabilität ermittelt wurden. Der Mittelwert der absoluten Meßwert-Differenzen betrug für Messungen, die von ein und demselben Untersucher an der linken Arteria carotis

communis durchgeführt wurden, 0,026 mm bzw. 0,017 mm für Messungen an der rechten. Der Mittelwert der absoluten Meßwert-Differenzen betrug für Messungen, die von zwei unterschiedlichen Untersucherpersonen an der linken Arteria carotis communis durchgeführt wurden, 0,045 mm bzw. 0,027 mm für Messungen an der rechten. Somit lagen alle oben genannten Mittelwerte absoluter Differenzen (MaD) deutlich unterhalb des mittleren MaD für die Intra- bzw. Intersonographer-Variabilität, der bei 0,11 mm bzw. bei 0,12 mm lag. Zudem lagen sie auch unterhalb der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Mittelwerte absoluter Differenzen und waren somit besser.

Der Autor führte die guten Resultate vor allem darauf zurück, daß alle Intima-Mediadicken-Messungen, von auf „Harddisc“ (Speichermedien wie CD, DVD o.ä.) gespeicherten In-vivo-Untersuchungen ausgehend, off-line erfolgten. Der Meinung dieses Autors zu Folge biete dieses Speichermedium im Gegensatz zu der Verwendung herkömmlicher Videobänder den Vorteil des vollständigen Auflösungsvermögens („...*advantage of full resolution preservation*“).

Eine Abschätzung der erreichbaren Auflösung mit s-VHS-Videoband findet sich unter 2.2.1 auf Seite 33 dieser Arbeit. Über eine Reduktion des Einflusses des Vermessenden (observer-drift) könne die Meßwert-Variabilität schließlich deutlich reduziert werden.

Die niedrigsten Variations-Koeffizienten gaben Kazmierski und seine Mitarbeiter in einer Arbeit aus dem Jahre 2003 an (Kazmierski et al., 2003): Sie errechneten für die Intrasonographer-Variabilität einen mittleren Variations-Koeffizienten von 1,35% und einen signifikant hohen mittleren Korrelations-Koeffizienten von 0,94.

Für die Intersonographer-Variabilität ermittelten sie Variations-Koeffizienten, die zwischen 0,9% und 10,2% variierten und im Mittel bei 5,55% lagen. Die Korrelations-Koeffizienten variierten zwischen 0,72% und 0,83% und lagen im Mittel mit 0,78 knapp unterhalb des mittleren Korrelations-Koeffizienten aller in der Übersichts-Tabelle 14 a-d (siehe Anhang) angegebenen Korrelations-

Koeffizienten. Für die zur Durchführung der duplexsonographischen In-vivo-Untersuchungen verwendete Sonde gaben sie ein Auflösungsvermögen von 0,1 mm an. Dabei könnte es sich um eine fälschlich angegebene Sondenfrequenzwahl oder aber um eine versehentlich inkorrekte Angabe über das maximale axiale Auflösungsvermögen selbst handeln. Aus physikalischer Sicht wäre eine derart hohe Auflösung von einem 7,5-MHz betriebenen Ultraschall-Wandler aber dann erklärlich, wenn die Signalverarbeitung des Geräts Echos der jeweils zweiten Grenzfläche der Intima-Media (oder eines Testphantoms) auch schon vor dem vollständigen Abklingen des Echos der 1. Grenzfläche ausgewertet hätte (vergleiche die Definition der Pulslänge unter 4.0.1 auf der Seite 61 der vorliegenden Arbeit).

Sollte in der Tat eine Schallfrequenz von mehr als 10 MHz verwendet worden sein, so wäre ein Auflösungsvermögen von 0,1 mm aus physikalischer Sicht ohne solche Annahmen plausibel.

Riley sowie Touboul und ihre Mitarbeiter errechneten für die Intrasonographervariabilität einen gleich großen Mittelwert absoluter Differenzen von 0,10 mm (Riley et al., 1992, Touboul et al., 1992). Ihre Korrelations-Koeffizienten differierten jedoch mit 0,79 bzw. 0,62 deutlich. Für die Intersonographervariabilität gaben sie einen Mittelwert absoluter Differenzen in Höhe von 0,11 mm bzw. einen von 0,10 mm an. Die Korrelations-Koeffizienten dieser Autoren differierten mit 0,75 bzw. 0,58 dabei noch deutlicher als jene, die sie für die Intravariabilität bestimmten.

Die von den Autoren sowohl für die Intra- als auch für Intervariabilität ermittelten Mittelwerte absoluter Differenzen sind somit durchschnittlich gut, jedoch schlechter als diejenigen der vorliegenden Arbeit. Der deutlich niedrigere Korrelations-Koeffizient, der in der Arbeit von Touboul und Mitarbeitern ermittelt wurde, deutet auf eine deutliche inhomogenere Meßwert-Abweichung hin.

Geroulakos und seine Mitarbeiter berechneten in ihrer Arbeit lediglich die Intersonographer-Variabilität in Form des Mittelwertes absoluter Differenzen. Dieser betrug 0,11 mm. Für den Korrelations-Koeffizienten errechnete sich aus ihren Messungen ein Wert von 0,81 (Geroulakos et al., 1994).

Mercuri und Mitarbeiter ermittelten in ihrer Arbeit für die Intra- und Intersonographer-Variabilität einen - im Vergleich zu den zuvor genannten Autoren - um ein hundertstel Millimeter höheren Mittelwert absoluter Differenzen in Höhe von 0,12 mm (Mercuri et al., 1993). Die Intravariabilität aus der Arbeit von Mercuri und Mitarbeitern war somit nahezu doppelt so hoch wie diejenige, die in der vorliegenden Arbeit ermittelt wurde wobei die Intervariabilität der Autoren Geroulakos bzw. Mercuri und Mitarbeiter doppelt so hoch war, wie die Intervariabilität der vorliegenden Arbeit.

Die in den oben genannten Arbeiten von Riley, Mercuri, Touboul und Geroulakos und ihren Mitarbeitern nahezu gleich hohen Mittelwerte absoluter Differenzen für die Intra- und Intersonographer-Variabilität bedeuten, daß die Intima-Media in diesen Arbeiten mit einer vergleichbar guten Reproduzierbarkeit vermessen wurde (Riley et al., 1992, Mercuri et al., 1993, Touboul et al., 1992, Geroulakos et al., 1994). Der Mittelwert absoluter Differenzen der vorliegenden Arbeit lag sowohl für die Intra- als auch für die Intersonographer-Variabilität deutlich unterhalb jener von Riley, Touboul, Geroulakos und Mercuri und ihren Mitarbeitern, was folglich auf eine geringere Meßwert-Variabilität und somit auf eine deutlich bessere Reproduzierbarkeit hinweist (Riley et al., 1992, Mercuri et al., 1993, Touboul et al., 1992, Geroulakos et al., 1994).

Der Korrelations-Koeffizient von Touboul und Mitarbeitern war im Vergleich zu denen, die in den Arbeiten von Riley und Geroulakos und Mitarbeitern angegeben wurden, am niedrigsten. Gleichzeitig war die Reproduzierbarkeit mit einem Mittelwert absoluter Differenzen von 0,10 mm unterdurchschnittlich gut (Riley et al., 1992, Touboul et al., 1992, Geroulakos et al., 1994).

Dies ist ein weiteres Beispiel dafür, daß ein niedriger Korrelations-Koeffizient keineswegs auf eine geringe Meßgenauigkeit oder gar auf eine schlechte Reproduzierbarkeit hinweist.

4.3 Die Bedeutung zentraler Nachvermessungen von Intima-Mediadicken

Im Sinne einer evidenz-basierten Meta-Analyse von in-vivo durchgeführten sonographischen Vermessungen an der Intima-Media der arteriellen Karotis-Gefäßwand kommt der kontrollierten Nachvermessung derartiger In-vivo-Vermessungen in großen Multicenter-Untersuchungen eine bedeutende Rolle zu. Im Rahmen dieser groß angelegten pharmakologischen Studien, die z.B. den Einfluß von blutfett- bzw. blutdrucksenkenden Medikamenten auf die Intima-Mediadicke der arteriellen Karotis-Gefäßwand untersuchten, wurden zentrale der Qualitätssicherung von Ultraschall-Messungen dienende „Nachvermessungs-Institutionen“, sogenannte Reading-Center eingerichtet (Mercuri et al., 1993, Furberg et al., 1994, Wiklund et al., 2002, Pitt et al., 2000, Lonn et al., 2001, Ludwig et al., 2002, Stumpe et al., 2002, de Groot et al., 1998, Smilde et al., 2001, Salonen et al., 1995).

Ein Reading-Center ist ein Untersuchungslabor, in dem In-vivo-Vermessungen nachvermessen werden, welche zuvor auf Speichermedien jedweder Art (Videoband, CD-ROM, DVD o.a.) aufgezeichnet wurden. Dabei wird/werden diejenige(n) Untersucherperson(en), welche die manuellen bzw. semiautomatischen Nachvermessungen im Reading-Center durchführt(en), als Reader bezeichnet.

Den Vorgang in einem Reading-Center, in dem die auf bildgebende Speichermedien dokumentierten In-vivo-Vermessungen von den sogenannten Readern nachvermessen werden, bezeichnet man auch als Off-line-Nachvermessung oder Off-line-Analyse.

Um die Zuverlässigkeit dieser Off-line-Analysen von arteriellen Intima-Mediadicken zu bestimmen und um darüber hinaus zu ermitteln, inwieweit man dieses Reading-Verfahren als Mittel zur Qualitätssicherung in o.g. groß angelegten pharmakologischen Studien tatsächlich auch einsetzen könnte, wurde in zahlreichen Arbeiten die Reproduzierbarkeit derartiger Nachvermessungen am Beispiel der Intima-Mediadicke der Arteria carotis communis bestimmt. Diese zeigten, daß in den einzelnen Reading-Centern die Höhe der Intra- und Interreader-Variabilitäten von manuellen bzw. semiautomatischen Nachvermessungen sehr gut war und zwischen 2,1 und 10,0% lag [Tabellen 15-16 a-d, Anhang].

In einer Arbeit von Sramek und Mitarbeitern wurden beispielsweise 30 auf Videobändern gespeicherte In-vivo-Untersuchungen von der rechten und linken Arteria carotis communis von insgesamt 15 Patienten off-line nachvermessen (Sramek et al., 2000). Die Nachvermessungen erfolgten manuell am Bildschirm eines Monitors, wobei alle Meßkreuze 2 cm kaudalwärts des Bulbus plaziert wurden. Die dabei ermittelte Intrareader-Variabilität betrug im Mittel 5,8%. Bezüglich der Interreader-Variabilität machte der Autor in seiner zitierten Arbeit keine Angaben.

Baldassare und Mitarbeiter ermittelten in ihrer Arbeit die Intrareader-Variabilität von Nachvermessungen am Beispiel der Intima-Mediadicke der Arteria carotis communis von insgesamt 22 Patienten (Baldassare et al., 2000). Die In-vivo-Untersuchungen aller Patienten wurden dabei in einer ersten Phase zweifach, nämlich einmal mittels eines analogen und anschließend mittels eines digitalen Ultraschall-Gerätes durchgeführt. Die Dokumentation aller Untersuchungen erfolgte auf Videobändern: Davon ausgehend, wurden in einer zweiten Phase die Nachvermessungen manuell und off-line - 1 cm proximal der Bifurkation der Arteria carotis communis an der sondenfernen Intima-Media - durchgeführt.

Für Nachvermessungen von mittels analoger Ultraschall-Technik durchgeführten In-vivo-Untersuchungen ermittelten der Autor und seine Mitarbeiter eine Intrareader-Variabilität von 4,1% (VK) und für jene mittels digitaler Technik eine in etwa halb so große Intrareader-Variabilität von 2,1% (VK).

Das bedeutet, daß die Off-line-Analyse als Mittel der Qualitätssicherung in oben genannten groß angelegten pharmakologischen Studien sehr gut geeignet ist.

4.4 Reproduzierbarkeit von manuellen Nachvermessungen am Beispiel von 50 auf Videoband dokumentierten Karotis-Gefäßwand-Einstellungen – Diskussion der unter 4.1.2 gestellten Fragen vier bis sechs

Im zweiten Teil der Arbeit erfolgte eine manuelle Off-line-Vermessung von 50 auf Videoband dokumentierten duplexsonographischen Untersuchungen. Die Videobänder rekrutierten sich aus medizinischen Zentren (siehe Anmerkung im Inhaltsverzeichnis), in denen verschiedene Sonographeure duplexsonographische In-vivo-Untersuchungen an der Arteria carotis communis ihrer Patienten durchführten. Die Durchführung aller 50 auf Videobändern dokumentierten In-vivo-Untersuchungen erfolgte mittels einer 7,5-MHz-Sonde.

In Analogie zum ersten Teil dieser Arbeit wurden für diesen zweiten Teil die In-vitro-Meßwert-Abweichungen von an zwei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten am gleichen Probanden durchgeführten manuellen Intima-Mediadicken-Messungen eines Readers (*Intrareader-Variabilität*) bestimmt. Darüberhinaus wurden In-vitro-Abweichungen von Intima-Mediadicken-Messungen, die von zwei Readern am gleichen Probanden an einem Untersuchungs-Termin durchgeführt wurden (*Interreader-Variabilität*), ermittelt.

4.4.1 Bestimmung der Intra- und Interreader-Variabilität für manuelle Nachvermessungen an der sondenfernen Intima-Media der Arteria carotis communis unter Verwendung eines computergestützten Meßprogrammes in der vorliegenden Arbeit – Beantwortung der unter 4.1.2 gestellten vierten Frage

Die Intrareader-Variabilität in Form des Mittelwerts der absoluten Differenzen betrug für den wenig erfahrenen ersten Reader 0,056 +/- 0,058 mm. Für diesen ersten Reader errechnete sich ein Variations-Koeffizient von 7,5% und eine signifikant hohe ($p < 0,0001$) Korrelation von $r = 0,89$.

Für den erfahrenen zweiten Reader wurde für die Intrareader-Variabilität ein Mittelwert absoluter Differenzen von 0,038 +/- 0,031 mm ermittelt. Der Variations-Koeffizient des zweiten Readers war mit 3,9% um 3,6% geringer als die des wenig erfahrenen Ersten. Die Korrelation war mit einem Korrelations-Koeffizienten von 0,95 ebenso signifikant hoch ($p < 0,0001$) und nahezu gleich groß wie die des ersten Readers.

Für die Interreader-Variabilität errechnete sich für den ersten Untersuchungstermin ein Mittelwert absoluter Differenzen in Höhe von 0,05 +/- 0,045 mm und für den zweiten Termin einer in Höhe von 0,06 +/- 0,048 mm.

Für den ersten Vermessungstermin errechnete sich ein Variations-Koeffizient von 5,7% und für den zweiten Termin ein solcher in Höhe von 6,2%. In beiden Fällen bestand eine hochsignifikante ($p < 0,0001$) Korrelation mit Korrelations-Koeffizienten in Höhe von 0,91 und 0,88.

Die Mittelwerte absoluter Differenzen für die Intra- und Interreader-Variabilitäten dieser vorliegenden Arbeit waren somit im Vergleich zu den Mittelwerten absoluter Differenzen anderer Arbeiten des gegebenen Vergleichsrahmens [Tabellen 15-16 a-d, Anhang] weit unter dem Durchschnitt:

Das deutet auf eine sehr gute Reproduzierbarkeit von manuellen Nachvermessungen an der arteriellen Karotis-Gefäßwand hin.

4.4.2 Bewertung und Vergleiche der Meßwert-Variabilitäten des ersten und zweiten Readers – Diskussion der unter 4.1.2 gestellten fünften Frage

Der Mittelwert absoluter Differenzen für die Intrareader-Variabilität des erfahrenen zweiten Untersuchers war mit 0,038 mm um 0,018 mm niedriger als der Mittelwert absoluter Differenzen für die Intrareader-Variabilität des wenig erfahrenen ersten Untersuchers. Dies entsprach 2,7% des Durchschnitts aller in der vorliegenden Arbeit ermittelten Intima-Mediadicken von 0,67 mm.

Die mittlere Interreader-Variabilität lag bei 0,055 mm und somit um 0,017 mm höher als die Intrareader-Variabilität des erfahrenen zweiten Readers. Dies könnte unter anderem mit der nahezu doppelt so hohen Intrareader-Variabilität des unerfahrenen ersten Readers erklärt werden.

Im Hinblick auf die „Wahre-Pixel-Größe“ der Komponenten *Bildschirm* und *Meßcursors* des B-mode-Systems, sind diese Variabilitäts-Differenzen insgesamt jedoch als sehr gering anzusehen. An manchen Systemen beträgt die mit systeminternem Meßcursor optimal erzielbare Meßgenauigkeit 0,1 mm (Trier, 2005).

Vor diesem Hintergrund wären geringe Variabilitäts-Differenzen in der oben angegebenen Höhe zumindest anteilig auch mit der subjektiven Einschätzung von Grenzflächen im Echogramm erklärbar, welche zwischen einem erfahrenen und wenig erfahrenen Reader durchaus variieren könnte. Ein erfahrener Reader könnte sich über die Zeit hinweg eine Verfahrensweise antrainiert haben, welche ihm die Vermessung auf eine reproduzierbarere Weise durchzuführen ermöglichen würde (ähnlich eines Vermessungs-Algorithmus).

4.4.3 Vergleich der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse aus manuellen In-vivo-Messungen und manuellen Off-line-Analysen.

Im Vergleich zu den Ergebnissen für die Intra- bzw. Intersonographer-Variabilitäten des ersten Teils der vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse für die off-line durchgeführten Nachvermessungen insgesamt niedriger ausgefallen. Mit $0,038 \pm 0,031$ mm war die Intrareader-Variabilität des erfahrenen zweiten Untersuchers im Vergleich zu dessen Intrasonographer-Variabilität mit $0,06 \pm 0,048$ mm um etwas mehr als ein Drittel niedriger.

Die für den unerfahrenen ersten Untersucher ermittelte Intrareader-Variabilität war mit einem Mittelwert absoluter Differenzen von $0,056$ mm um $0,009$ mm kleiner als dessen Intrasonographer-Variabilität mit einem Mittelwert absoluter Differenzen von $0,065$. Dies entsprach $1,3\%$ des Durchschnitts aller in der vorliegenden Arbeit ermittelten Intima-Mediadicken von $0,67$ mm. Die Reproduzierbarkeit für manuelle Nachvermessungen war somit für beide Untersucher etwas besser als diejenige für manuelle In-vivo-Vermessungen.

Ähnliches gilt für den Vergleich der Intrareader- mit der Intrasonographer-Variabilität des erfahrenen zweiten Untersuchers. In diesem Fall war der Mittelwert absoluter Differenzen für die Intrareader-Variabilität um $0,022$ mm niedriger als jener für die Intrasonographer-Variabilität, was $3,3\%$ des Durchschnitts aller in der vorliegenden Arbeit ermittelten Intima-Mediadicken von $0,67$ mm entsprach.

Der Durchschnitt aller für die Interreader-Variabilität ermittelten Mittelwerte absoluter Differenzen betrug für beide Untersuchungstermine $0,055$ mm und war somit um $0,01$ mm geringer als der Durchschnitt aller für die Intersonographer-Variabilität errechneten Mittelwerte absoluter Differenzen. Das entsprach $1,5\%$ des Durchschnitts aller in der vorliegenden Arbeit

ermittelten Intima-Mediadicken, der bei 0,67 mm lag. Die im Vergleich zu den Intersonographer-Variabilitäten niedrigeren Interreader-Variabilitäten deuten ebenso auf eine geringfügig höhere Reproduzierbarkeit hin.

Die im Vergleich zu den Sonographer-Variabilitäten des ersten Teils insgesamt niedrigeren Reader-Variabilitäten des zweiten Teils der vorliegenden Arbeit zeigen, daß die Off-line-Analyse ein sehr gutes Mittel zur Qualitätskontrolle von manuellen In-vivo-Messungen darstellt.

Als mögliche Ursache für die niedrigeren Mittelwerte absoluter Differenzen für die Nachvermessungen könnten neben dem fehlenden Zeit- und Streßfaktor bei der Vermessung die nicht gegebene Möglichkeit des „Zoomens und Gain-settings“ sein (Vergrößern bzw. Veränderung der Helligkeit mittels Einstellreglern am Ultraschall-Gerät).

Die Variabilitäts-Differenzen dieser Vergleiche liegen weit unterhalb des angenommenen Auflösungsvermögens der System-Komponenten *Bildschirm und Meßcursor (0,1 mm)*: Sie sind deshalb als sehr gering anzusehen.

4.4.4 Bewertung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu denjenigen anderer Autoren – Diskussion der unter 4.1.2 gestellten sechsten Frage

In einigen Arbeiten wurde lediglich ein Korrelations-Koeffizient oder ein Variations-Koeffizient angegeben, um die Meßwert-Variabilität auszudrücken. Die Ergebnisse nachfolgender Autoren sind daher aufgrund der Auswertungs-Statistik mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht vergleichbar und wurden daher in der nachfolgenden Diskussion nicht berücksichtigt:

Gariepy et al., 1993, Bots et al., 1994, Chambless et al., 1996, Frost et al., 1998, Dwyer et al., 1998, Kanters et al., 1998, Sramek et al., 2000, Tang et al., 2000, Secil et al., 2005, Selzer et al., 1994 [Tabellen 15 und 16 a-d, Anhang].

Riley und Mitarbeiter führten in ihrer Arbeit manuelle Off-line-Nachvermessungen an der Intima-Media der Karotis-Gefäßwand durch (Riley et al., 1992). Für die Intrareader- bzw. Interreader-Variabilität bestimmten sie dabei einen Mittelwert absoluter Differenzen in Höhe von 0,06 mm bzw. 0,12 mm. Die jeweiligen Einzel-Meßwerte errechneten Riley und seine Mitarbeiter aus dem Mittelwert der maximalen Intima-Mediadicken (IMD), die an 12 Gefäßstellen bestimmt wurden (*mean max IMD*).

Für Einzelwerte, welche aus dem Maximum der an 12 Gefäßstellen bestimmten Maxima bestimmt wurden (*Single maximum*), ergaben sich für die Intrareader- bzw. Interreader-Variabilität deutlich höhere Mittelwerte absoluter Differenzen von 0,24 mm bzw. 0,32 mm. Der Korrelations-Koeffizient für *mean-max-IMD*-Einzelwerte weist mit 0,95 auf eine sehr *homogene Meßwert-Abweichung* (s. 4.2.2) hin, wohingegen die restlichen in etwa gleich großen Korrelations-Koeffizienten in Höhen von 0,76, 0,73 und 0,72 eine im Vergleich zum Erstgenannten deutlich *weniger homogene Meßwert-Abweichung* der Reader anzeigen (s. 4.2.2).

Riley und Mitarbeiter gaben für den in ihrer Arbeit genutzten Ultraschall-Wandler ein axiales Auflösungsvermögen von 0,1 mm an, machten jedoch gleichzeitig keine Angaben über die Höhe der verwendeten Sondenfrequenz (Riley et al., 1992).

Eine derart hohe Auflösung wäre aus physikalischer Sicht beispielsweise auch mittels eines 7,5-MHz betriebenen Ultraschall-Wandlers unter der Voraussetzung denkbar und erklärlich, daß die Signalverarbeitung des Geräts Echos der jeweils zweiten Grenzfläche der Intima-Media auch schon vor dem vollständigen Abklingen des Echos der 1. Grenzfläche ausgewertet hätte (vergleiche die Definition der Pulslänge unter 4.1).

Andernfalls müßte man von einem versehentlich falsch angegebenen axialen Auflösungsvermögen ausgehen oder davon, daß die Autoren eine über 10 MHz gelegene Sondenfrequenz verwendeten.

In hypothetischer Annahme des letztgenannten, könnten die deutlich über diesem Auflösungsvermögen gelegenen Mittelwerte absoluter Differenzen, welche sich aus den Einzelwerten errechneten, die das Maximum aus den an 12 Gefäßstellen bestimmten Maxima repräsentieren, nur unzureichend erklärt werden.

Insgesamt haben Riley und Mitarbeiter lediglich für die Intrareader-Variabilität einen Mittelwert absoluter Differenzen ermittelt, der jenem des unerfahrenen ersten und des erfahrenen zweiten Readers der vorliegenden Arbeit gleicht (Riley et al., 1992). Die Mittelwerte absoluter Differenzen, welche sich aus dem *Single maximum* errechneten, waren schlechter als diejenigen, die in der vorliegenden Arbeit für die Intra- und Interreader-Variabilität ermittelt wurden. Diese lagen jedoch unterhalb des anzunehmenden Auflösungsvermögens der Systemkomponenten *Bildschirm* und *Meßcursor*: Deshalb sind die Differenzen als nicht signifikant groß anzusehen.

Mercuri und Mitarbeiter ermittelten in ihrer Arbeit sowohl für die Intra- als auch für die Interreader-Variabilität einen Mittelwert absoluter Differenzen von 0,12 mm (Mercuri et al., 1993). Diese waren somit deutlich schlechter als die Mittelwerte absoluter Differenzen, die in der vorliegenden Arbeit für die Intra- und Interreader-Variabilität ermittelt wurden.

Ebenso wie in der Arbeit von Riley und Mitarbeiter erfolgte auch in der Arbeit von Mercuri und Mitarbeitern keine Angabe über die Höhe der verwendeten Sondenfrequenz, so daß darüber nur spekuliert werden könnte. Jedenfalls waren die in dieser Höhe ermittelten Mittelwerte absoluter Differenzen signifikant, da sie oberhalb des anzunehmenden Auflösungsvermögens der Systemkomponenten *Bildschirm* und *Meßcursor* lagen.

Baldassare und Mitarbeiter verglichen in ihrer Arbeit die Güte eines analogen Systems mit der eines digitalen (Baldassare et al., 2000).

Das analoge System war mit einer 8-MHz-Sonde und einer ausschließlich analogen Bildbearbeitungs-Software und das digitale System mit einer 10-13-MHz-Sonde und einer analog-zu-digital Transformations-Software ausgestattet. Die mittels des digitalen Systems durchgeführten In-vivo-Untersuchungen erfolgten unter der einheitlichen Frequenzwahl von 10 MHz.

Von einem nicht näher beschriebenen Speichermedium ausgehend, wurden alle Intima-Mediadicken-Vermessungen mittels einer automatischen Nachvermessungs-Methode off-line durchgeführt. Die Vermessungen der mit analoger Technik erzeugten B-mode-Bilder erfolgten dabei in Echtzeit (*real-time measurement*) und jene mittels der digitalen Technik erzeugten von fixierten Bildeinstellungen (sogenannte „gefrorene Bildeinstellungen“) ausgehend.

Der für die Intrareader-Variabilität ermittelte Mittelwert absoluter Differenzen betrug für das analoge System $0,027 \pm 0,02$ mm und für das digitale System $0,012 \pm 0,011$ mm. Beide Mittelwerte absoluter Differenzen waren geringer als alle anderen des gegebenen Vergleichsrahmens [Tabellen 15-16 a-d]. Die Variations-Koeffizienten waren mit 4,1% bzw. 2,1% ebenfalls sehr gering. Der um 2% geringere Variations-Koeffizient des digitalen Systems war auf die nahezu um die Hälfte geringere Standardabweichung (SD) zurückzuführen. Die Korrelations-Koeffizienten in Höhe von 0,97 bzw. 0,99 deuteten auf eine sehr *homogene Meßwert-Abweichung* hin (s. 4.1.2).

Die Ergebnisse beider Systeme wichen insgesamt relativ gering zu Gunsten des digitalen Systems voneinander ab. Daraus könnte lediglich gefolgert werden, daß der Rechner bzw. der Algorithmus des Vermessungsprogramms die Grenzzonen digitalisierter Bildeinstellungen anders vermaß als die Grenzzonen analoger Bildeinstellungen.

Touboul sowie Stensland-Bugge und Mitarbeiter errechneten in ihren Arbeiten für die Intra- sowie für die Interreader-Variabilität in etwa einen gleich hohen Mittelwert absoluter Differenzen (Touboul et al., 1992, Stensland-Bugge et al., 1997): Für die Intrareader-Variabilität wurde dieser von Touboul und Mitarbeitern mit 0,06 mm und von Stensland-Bugge und Mitarbeitern im Mittel mit 0,07 mm angegeben. Für die Interreader-Variabilität betrug der Mittelwert absoluter Meßwert-Differenzen bei erstgenannten Autoren 0,07 mm und bei letztgenannten Autoren im Mittel 0,09 mm (Touboul et al., 1992, Stensland-Bugge et al., 1997).

Die von Touboul sowie Stensland-Bugge und Mitarbeitern ermittelten Ergebnisse waren sowohl für die Intra- als auch für die Interreader-Variabilität schlechter als diejenigen, die in der vorliegenden Arbeit ermittelt wurden. Im Unterschied zu der Arbeit von Touboul und Mitarbeitern, in der die Intima-Mediadicken-Vermessungen auf manuelle Weise off-line erfolgten (*„computerized-manual-tracing-analysing-Method“*), wurden sie in der Arbeit von Stensland-Bugge und Mitarbeitern vollautomatisch-computerisiert durchgeführt (*„computerized-automated-analysing-Method“*). Die In-vivo-Untersuchungen erfolgten von letztgenannten Autoren mit einer 7-MHz-Sonde und bei Touboul und Mitarbeitern mit einer 7,5 MHz-Sonde (Touboul et al., 1992, Stensland-Bugge et al., 1997).

Vollautomatisch-computerisierte Intima-Mediadicken-Vermessungen werden untersucherunabhängig durchgeführt. Der softwareinterne Algorithmus ermittelt die Grenzzonen dabei stets auf identische Weise. Im Gegensatz dazu erfolgt bei der untersucherabhängigen manuellen Vermessungsmethode die Grenzzonen-Einschätzung subjektiv. Folglich sollte für die vollautomatisch-computerisierte Methode eine geringere Meßwert-Variabilität erwartet werden können.

Im obigen Vergleich ist der Mittelwert absoluter Differenzen für die automatisierte Vermessungsmethode, die in der Arbeit von Stensland-Bugge

und Mitarbeitern verwendet wurde, jedoch geringfügig höher ausgefallen. Das könnte wie folgt erklärt werden:

Die automatische Auswertung ist auf gut aufgelöste Bilder mit geringem Rauschen angewiesen. Unter *Rauschen* versteht die Physik allgemein eine Störgröße mit breitem unspezifischem Frequenzspektrum. Rauschkorrekturen sind mathematisch sehr aufwendig und meist auch mit Fehlern behaftet, da die physikalischen Grundlagen mancher Störphänomene noch nicht vollständig verstanden worden sind.

Höhere Schallfrequenzen erhöhen die Auflösung, erzeugen jedoch gleichzeitig mehr Artefakte. Demnach weisen B-mode-Bilder einer 10 MHz-Sonde neben etwaig vermehrt auftretenden Artefakten vor allem ein schärferes Reflexionsprofil auf als diejenigen, die mit niederfrequenten Sonden erzeugt werden.

Der Rechner kann das besser aufgelöste Reflexionsprofil der Intima-Media trotz vermehrter Artefakte besser vermessen als das mittels des menschlichen Auges möglich wäre. Ein schlecht aufgelöstes Reflexionsprofil ist für den Rechner allerdings schwer identifizierbar, da er dieses als verrauscht interpretiert. Der Mensch hat im Vergleich zu computerisierten Programmen vor allem dann eine relativ bessere Fähigkeit zur Mustererkennung, wenn die Bilder das zu vermessende Objekt nur schlecht aufgelöst darstellen. Im Gegensatz zu softwaregestützten Algorithmen kann daher der Mensch auch in verrauschten Bildern Strukturen gut erkennen.

Diese Erklärung dürfte ebenso für die in den Arbeiten von Wendelhag und Mitarbeitern sowie Schmidt und Wendelhag ähnlich hoch bestimmten Variabilitäten zutreffend sein. Sie ermittelten für die Interreader-Variabilität einen Mittelwert absoluter Differenzen von 0,09 mm bzw. im Mittel 0,07 mm (Wendelhag et al., 1992, Wendelhag et al., 1993, Schmidt und Wendelhag, 1999).

Die In-vivo-Untersuchungen der Probanden erfolgten in den Arbeiten von Wendelhag und Mitarbeitern mit einer 5-7-MHz-Sonde und in der Arbeit von Schmidt und Wendelhag mit einer 7-MHz-Sonde. Die Untersuchungen der einzelnen Probanden wurden jeweils auf Videobändern dokumentiert. Von diesen ausgehend, führte man Intima-Mediadicken-Messungen mittels der semiautomatischen Vermessungs-Methode off-line durch.

Im Unterschied zu der vollautomatischen Vermessungs-Methode wird bei der semiautomatischen lediglich das zu vermessende Gefäßwandintervall per manuelle Meßkreuz-Platzierung untersucherabhängig abgegrenzt, wobei die eigentliche Vermessung des Intervalls ebenso vollautomatisch erfolgt.

Aus den Intra- und/oder Interreader-Variabilitäten, die in den Arbeiten von Stensland-Bugge und Mitarbeitern, Wendelhag und Mitarbeitern sowie von Schmidt und Wendelhag ermittelt wurden (Stensland-Bugge et al., 1997, Wendelhag et al., 1992, Wendelhag et al., 1993, Schmidt und Wendelhag, 1999), kann folgendes gefolgert werden:

Die Methode der semi- bzw. vollautomatischen Intima-Mediadicken-Vermessung ist am Beispiel von Karotis-Gefäßwand-Echogrammen, die mittels Ultraschall-Wandlern mit weniger als 10 MHz erzeugt werden, wenig geeignet.

In wenig verrauschten Echogrammen hochauflösender Ultraschall-Sonden (mindestens 10 MHz), sollte die Methode der automatischen Vermessung allerdings wesentlich genauer und objektiver sein als die der manuellen untersucherabhängigen, da der Rechner alle Vermessungen auf der Grundlage eines einheitlichen, sich nicht ändernden Algorithmus untersucherunabhängig durchführt (Readerunabhängigkeit → der systematische Meßfehler hinge sodann nahezu gänzlich vom Sonographeur und der Meßeinheit ab). Die technischen Kenngrößen der „Automatik“ müßten jedoch bekannt und einheitlich festgesetzt, genormt sein.

4.5 Beantwortung der in der vorliegenden Arbeit formulierten Fragen

Frage 1:

Wie groß ist die Intra- und Intersonographer-Variabilität von Intima-Mediadicken-Messungen an der sondenfernen Wand der Arteria carotis communis unter in-vivo Untersuchungs-Bedingungen?

Antwort zu Frage 1:

Die Intrasonographer-Variabilität von Intima-Mediadicken-Messungen an der sondenfernen Wand der Arteria carotis communis betrug unter in-vivo Untersuchungs-Bedingungen für einen wenig erfahrenen ersten Sonographen $0,065 \pm 0,054$ mm und für einen erfahrenen zweiten $0,060 \pm 0,048$ mm (Mittelwert absoluter Differenzen = MaD).

Für die Intersonographer-Variabilität wurde für einen ersten Untersuchungs-Termin ein Mittelwert absoluter Differenzen von $0,06 \pm 0,048$ mm und für einen zweiten Untersuchungs-Termin ein MaD von $0,07 \pm 0,049$ mm ermittelt.

Frage 2:

Bestehen unter in-vivo Untersuchungs-Bedingungen hinsichtlich der Intra- und Intersonographer-Variabilität von Intima-Mediadicken-Messungen an der Arteria carotis communis Unterschiede zwischen einem wenig erfahrenen und einem erfahrenen Sonographen?

Antwort zu Frage 2:

Die für die Intrasonographer-Variabilität des wenig erfahrenen ersten und des erfahrenen zweiten Sonographen errechneten Mittelwerte absoluter Differenzen stimmten bei nur gering voneinander abweichenden Standardabweichungen auf einen hundertstel Millimeter genau überein.

In der vorliegenden Arbeit konnte somit kein Unterschied für In-vivo-Messungen an der Intima-Media der Arteria carotis communis zwischen einem wenig erfahrenen und einem erfahrenen Untersucher festgestellt werden. Als Bestätigung dafür könnten die zur Bestimmung der Intersonographer-Variabilität ermittelten Mittelwerte absoluter Differenzen angesehen werden, da diese letztlich ausdrücken, inwieweit die Intravariabilitäten voneinander divergieren. Die Intersonographer-Variabilität lag im Mittel bei 0,065 mm und entsprach dem Durchschnittswert absoluter Differenzen für die Intrasonographer-Variabilität beider Sonographeure.

Frage 3:

Wie sind die in der vorliegenden Arbeit unter in-vivo Untersuchungs-Bedingungen erhobenen Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen aus In-vivo-Untersuchungen anderer wissenschaftlicher Arbeiten zu bewerten?

Antwort zu Frage 3:

In der vorliegenden Arbeit lagen die Intra- und Intersonographer-Variabilitäten und somit die Mittelwerte absoluter Differenzen für manuelle In-vivo-Messungen deutlich unterhalb des Durchschnitts aller Mittelwerte absoluter Differenzen für manuelle In-vivo-Messungen des gegebenen Vergleichsrahmens der vorliegenden Arbeit [Tabellen 13-14 a-d, Anhang], welcher 0,11 mm bzw. 0,12 mm betrug.

Absolut gesehen ermittelten lediglich Smilde und Mitarbeiter einen niedrigeren Mittelwert absoluter Differenzen für Abweichungen zwischen ein und demselben Sonographeur bzw. für Abweichungen zwischen zwei verschiedenen Sonographeuren (Smilde et al., 1997). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind im Vergleich zu denjenigen anderer Autoren, ausgenommen die Ergebnisse von Smilde und Mitarbeitern, besser und deuten auf eine sehr hohe

Reproduzierbarkeit von manuellen Intima-Mediadicken-Messungen an der sonographisch dargestellten Arteria carotis communis des Menschen unter Verwendung einer 7,5-MHz-Sonde hin.

Frage 4:

Wie groß ist die Intra- und Interreader-Variabilität für manuelle Off-line-Analysen an der sondenfernen Intima-Media der Arteria carotis communis unter Verwendung eines computergestützten Meßprogramms?

Antwort zu Frage 4:

Die Intrareader-Variabilität betrug für manuelle Off-line-Analysen an der sondenfernen Intima-Media der Arteria carotis communis unter Verwendung eines computergestützten Meßprogrammes für einen wenig erfahrenen ersten Reader $0,056 \pm 0,08$ mm (Mittelwert absoluter Differenzen) und für einen erfahrenen zweiten $0,038 \pm 0,031$ mm (Mittelwert absoluter Differenzen).

Für die Interreader-Variabilität wurde für einen ersten Untersuchungs-Termin ein Mittelwert absoluter Differenzen von $0,05 \pm 0,045$ mm und für einen zweiten Untersuchungs-Termin ein Mittelwert absoluter Differenzen von $0,06 \pm 0,048$ mm ermittelt.

Frage 5:

Bestehen bei den Ergebnissen computergestützter Nachvermessungen hinsichtlich der Intra- und Interreader-Variabilität von Intima-Mediadicken-Messungen an der Arteria carotis communis Unterschiede zwischen einem wenig erfahrenen und einem erfahrenen Reader?

Antwort zu Frage 5:

Mit einer Differenz von 0,018 mm wurde für den erfahrenen zweiten Reader zwar ein geringfügig niedrigerer Mittelwert absoluter Differenzen errechnet als für den wenig erfahrenen Ersten. Diese geringgradige Differenz, welche auf eine in diesen Graden höhere Reproduzierbarkeit des erfahrenen zweiten Readers hindeuten würde, wäre mit dem Effekt einer antrainierten Verfahrensweise (ähnlich einem Vermessungs-Algorithmus) erklärbar.

Vor dem Hintergrund eines anzunehmenden, maximal erreichbaren Auflösungsvermögens von etwa 0,1 mm für die Systemkomponenten „Gesamt-Ultraschall-System mit Datenspeicher, Bildschirm und Meßcursor“ des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Ultraschall-Systems kann folgendes ergänzt werden:

Die Differenz von 0,018 mm liegt deutlich unterhalb dieses Auflösungsvermögens. Sie stellt ebenso wie die Intrareader-Variabilitäten ein Leistungsmerkmal der Einheit „Reader mit Cursor und Software“ als Teil der gesamten Informationskette „Mensch mit Maschine“ - im Sinne eines der möglichen Gütemaße ihrer auf die spezifische Aufgabe gerichteten Fertigkeiten - dar. Es handelt sich aber nicht um eine Kennzahl für die Meßgenauigkeit der Gesamtmethode der davorliegenden Komponenten „Ultraschall-System mit Datenspeicher“ oder der gesamten Informationskette.

Da die wahren Intima-Mediadicken aus den Untersuchungsreihen aber im strengen Sinne nicht genau bekannt sind - wie meist in der Ultraschall-Diagnostik - kann nicht festgestellt werden, welcher der beiden Reader richtig oder falsch gemessen hat.

Frage 6:

Wie sind die Ergebnisse videobandgestützter, manueller Off-line-Analysen der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu den Ergebnissen aus Off-line-Analysen anderer wissenschaftlicher Untersuchungen zu bewerten?

Antwort zu Frage 6:

Diese Auswertung stellt mathematisch einen besonderen Fall dar, weil die apparative Auflösung mit s-VHS-Videoband abschätzbar ist. Sie wird unter 2.2.1 für die Intima-Media angegeben. Auf der hier untersuchten Ebene der Variabilitäten der Reader kann folgendes festgestellt werden:

Für videobandgestützte, manuelle Off-line-Analysen an der Intima-Media der Karotis-Gefäßwand lagen die Mittelwerte absoluter Differenzen für die Intra- und Interreader-Variabilitäten der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu den Mittelwerten absoluter Differenzen anderer Arbeiten des gegebenen Vergleichsrahmens [Tabellen 15-15 a-d, Anhang] unter dem Durchschnitt. Das deutet auf eine sehr gute Reproduzierbarkeit von manuellen Off-line-Vermessungen an der arteriellen Karotis-Gefäßwand hin.

4.6 Abschließende Beurteilungen

Die bis dato durchgeführten wissenschaftlichen Untersuchungen zeigten, daß sich unter Verwendung hochfrequenter Ultraschall-Sonden die hochauflösende zweidimensionale Ultraschall-Technik im Gegensatz zu der echokardiographischen Herzseptumdicken-Vermessung wesentlich besser zur quantitativen Untersuchung struktureller Gefäßwanddicken eignet. Pharmakologisch induzierte quantitative Veränderungen, beispielsweise im Sinne einer Intima-Mediadicken-Regression oder deren Progressions-Verlangsamung, sind mittels dieser Methode sehr gut und genau nachweisbar:

Diesen Sachverhalt unterstrichen die geringen Intra- und Interuntersucher-Variabilitäten von 0,9% und 5,7%, wie sie von zahlreichen Autoren ermittelt wurden, die in ihren Untersuchungen eine 10-MHz-Sonde einsetzten [Tabellen 13-14 a-d, Anhang].

Die Regressionen der Intima-Mediadicke, wie sie beispielhaft in den o.g. Arbeiten von Wiklund und Ludwig und Mitarbeitern erzielt werden konnten

(Wiklund et al., 2002, Ludwig et al., 2002), lagen oberhalb der Intra- und Intervariabilitätsgrenzen und waren daher signifikant.

In vorangehenden Abschnitten der vorliegenden Arbeit wurde darauf hingewiesen, daß durch weitere Verbesserungen an den B-mode-Systemen die Intima-Mediadicke noch präziser als bisher bestimmbar ist:

Dies gilt für die mit heutiger Technik durchweg gegebene Situation, daß der einer Intima-Media entsprechende Grenzflächenabstand der Gewebestruktur im Echogramm aufgelöst werden kann (d.h. größer ist als das Minimum separabile der jeweils benutzten Kombination von Konsole und Schallkopf). Unter dieser meist problemlos gegebenen Annahme, kann der Grenzflächenabstand der Gewebestruktur und damit die Intima-Mediadicke mit einem wesentlich feineren Inkrement (Schrittweite) der Auflösung gemessen werden, als dies in der heutigen Diagnostik des Gebietes üblich ist, wenn sowohl die Digitalisierung des Echogramms (Datenrate des Analog-Digital-Converters bzw. Pixelgröße), als auch die Auflösung des Meßcurors verfeinert wird.

Als Vorbild können Komponenten der heutigen hochauflösenden Ultraschall-Systeme für Kleinorgane dienen.

Die erreichbare Schrittweite der Auflösung in der Intima-Mediadicken-Messung ist dabei von der Wellenlänge unabhängig.

Die angesprochenen Möglichkeiten zukünftiger weiterer Verbesserungen beruhen auf folgender Grundlage:

Die Genauigkeit der Intima-Mediadicken-Messung wird - außer durch die in der vorliegenden Arbeit besonders untersuchten Faktoren - durch mehrere weitere, apparative Glieder der gesamten Informationskette bestimmt. Hierzu gehören die unter 4.1 aufgeführten, systematischen Einflußgrößen in der Analog- und Digitaltechnik der Ultraschall-Diagnostik-Geräte, besonders die grundlegenden,

aber häufig übersehenen Systemkomponenten der Analog/Digitalwandlung und des Digitalen Speichers (Pixelgröße) ebenso wie eine an die Auflösung der Basisdaten angepaßte Auflösung der Glieder „Bildschirm und Meßcursor mit Auswertesoftware“.

Die in dieser Arbeit bestätigte hohe Leistungsfähigkeit von Beobachtern (Sonographeur, Reader) rechtfertigt eine weitere Verfeinerung in den genannten apparativen Gliedern.

Anders ausgedrückt, erlauben die Ergebnisse die Folgerung, daß die bereits erreichbare Präzision der Intima-Mediadicken-Messung noch nicht durch den Faktor des Beobachters (Sonographeur, Reader) begrenzt wird, sondern durch die Güte der ausgewerteten Basisdaten und somit von den zuständigen apparativen Komponenten.

Alle bisherigen Anstrengungen, die bereits im Rahmen anderer wissenschaftlicher Arbeiten und klinischer Studien unternommen worden sind, um die Meßwert-Variabilität bei der Verwendung der hochauflösenden B-mode-Sonographie zu senken (*Sonographer- und Readertrainig, diverse Standardisierungs-Maßnahmen; „Tissue Harmonic Imaging“ (Willinek et al., 2000); Off-line-Vermessungen von Harddisc aus (Smilde et al., 1997); „Fourier shape descriptor“ (Bruschi et al., 1997) etc.*), waren und sind als qualitätssichernde Maßnahmen unabdingbar.

Es sollte dabei jedoch insbesondere darauf geachtet werden, daß die Angabe des Mittelwertes absoluter Meßwert-Differenzen (MaD) zum Standard einer jeden statistischen Meßwertauswertung zukünftiger Arbeiten wird. Ein Vergleich von Untersuchungs-Ergebnissen dieser Arbeiten wäre demnach sinnvoll und einfach möglich.

Im Rahmen der Qualitätssicherung von groß angelegten pharmakologischen Studien stellt die Off-line-Vermessung, wie sie dort seit langem Einsatz findet, ein sehr gut geeignetes Mittel zur Kontrolle von in-vivo durchgeführten Messungen dar. Unter Erfüllung der in 4.4.4 genannten Prämisse sollten Off-line-Vermessungen jedoch vorzüglich vollautomatisch-computerisiert und untersucherunabhängig erfolgen.

Die technischen Kenngrößen für die automatische Auswertung müssen dazu selbstverständlich definiert und nach Konsensus festgelegt sein.

Die Entwicklung optimierter Vermessungs-Software, welche die Intima-Mediadicke **vollautomatisch** auf der Grundlage der Laufzeitmessung bestimmen läßt, kann ein höchstes Maß an Meßgenauigkeit und Reproduzierbarkeit ergeben. Vorausgesetzt, daß das System zur Ultraschall-Diagnostik für die Erfassung und Speicherung der Echogramme ebenfalls - unter anderem im Hinblick auf eine hohe „Inkrementale Auflösung“ - optimiert ist.

Die technischen Kenngrößen müssen hierzu wiederum selbstverständlich sowohl für die automatische Auswertung als auch für das System zur Ultraschall-Diagnostik definiert und nach Konsensus festgelegt sein.

Die hochauflösende B-mode-Sonographie ist eine kostengünstige, zeitsparende aber vor allem eine nicht-invasive und nebenwirkungsarme Methode, welche zur Erkennung, Quantifizierung und Verlaufsbeobachtung intima-medialer Gefäßwand-Strukturen sehr gut geeignet ist.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Zur möglichst frühzeitigen Erfassung von strukturellen pathologischen Gefäßwandveränderungen im Rahmen des Arterioskleroseprozesses, aus denen eine Verdickung der Arterienwand resultiert, fanden Intima-Mediadicken-Messungen an der arteriellen Karotisgefäßwand mittels der hochauflösenden B-mode-Sonographie bereits breite Anwendung in Klinik und Forschung.

Im Rahmen qualitätssichernder Maßnahmen großer klinischer Interventionsstudien wurden diese Arterienwandvermessungen auch computergestützt auf der Basis von eingesandtem Videomaterial oder magnetoptischer Disketten (MODs) von speziell ausgebildeten Untersuchern (Readern) nachvermessen.

Um die Untersucherabhängigkeit dieser Methode zu überprüfen, wurde in der vorliegenden Arbeit zum einen die Reproduzierbarkeit von manuell durchgeführten In-vivo-Vermessungen an der Intima-Media der Arteria carotis communis von 26 Probanden für einen erfahrenen und einen wenig erfahrenen Sonographen untersucht. Zum anderen wurde auf der Grundlage von 50 videobanddokumentierten Karotis-Gefäßwand-Einstellungen die Reproduzierbarkeit manueller Nachvermessungen an der Intima-Media der Arteria carotis communis für einen erfahrenen und einen wenig erfahrenen Reader untersucht. Der wenig erfahrene erste Untersucher hatte eine etwa vierwöchige, der erfahrene zweite eine etwa siebenjährige Empirie mit manuellen In-vivo- bzw. Nachvermessungen von Karotiden.

Im Ergebnis konnte sowohl für manuelle In-vivo- als auch für manuelle Nachvermessungen an der Intima-Media der Arteria carotis communis kein Unterschied zwischen einem erfahrenen und einem wenig erfahrenen Untersucher festgestellt werden.

Die Intra- und Interreader-Variabilitäten lagen in der vorliegenden Arbeit niedriger als die Intra- und Intersonographen-Variabilitäten. Folglich stellt die Methode der Off-line-Analyse, welche seit langem im Rahmen von groß

angelegten pharmakologischen Studien eingesetzt wird, ein sehr gut geeignetes qualitätssicherndes Mittel dar.

Sowohl die Intra- und Intersonographer- als auch die Intra- und Interreader-Variabilitäten der vorliegenden Arbeit waren im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Arbeiten des gegebenen Vergleichsrahmen [Tabellen 13-16 a-d, Anhang] niedrig: Das deutet auf eine sehr gute Reproduzierbarkeit von manuellen In-vivo- und manuellen Nachvermessungen an der arteriellen Intima-Media von Karotis-Gefäßwänden hin.

In der vorliegenden Arbeit wurde darauf hingewiesen, daß durch weitere technische Verbesserungen an den B-mode-Systemen (zum Beispiel tissue harmonic imaging, THI) die Intima-Mediadicke bei hochwertiger Laufzeitmessung theoretisch wesentlich präziser als bisher bestimmbar ist.

Außerdem konnte am Beispiel einer Literaturrecherche gezeigt werden, daß ein Vergleich der vorliegenden Untersuchungsergebnisse mit denjenigen zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten wegen unterschiedlicher Verwendung statistischer Meßgrößen wie Variations-Koeffizient, Korrelations-Koeffizient, Mittelwert absoluter Differenzen etc., wegen uneinheitlicher Sondenfrequenzwahl und unterschiedlicher Zusammensetzung des Patienten- und Probandenkollektive nur bedingt oder gar nicht möglich ist.

Im Zusammenhang mit der Literaturrecherche kommt die vorliegende Arbeit daher hinsichtlich der statistischen Meßgrößen zu dem Schluß, daß die Angabe des Mittelwertes absoluter Meßwert-Differenzen (MaD) zum Standard einer jeden statistischen Meßwertauswertung zukünftiger Arbeiten, die sich mit der Untersucherabhängigkeit arterieller Intima-Mediadicken-Messungen befassen, werden sollte. Ein Vergleich der Untersuchungs-Ergebnisse dieser Arbeiten wäre somit sinnvoll und einfach möglich.

7. ANHANG

Ausgangswertetabelle Intra- und Intersonograph-Variabilität

N	1.Messung [mm]		2.Messung [mm]	
	1. Untersucher	2. Untersucher	1. Untersucher	2. Untersucher
1	0,40	0,43	0,50	0,50
2	0,60	0,50	0,43	0,50
3	0,50	0,40	0,53	0,47
4	0,57	0,50	0,50	0,50
5	0,60	0,60	0,63	0,60
6	0,60	0,63	0,63	0,63
7	0,67	0,63	0,60	0,60
8	0,63	0,83	0,73	0,73
9	0,67	0,67	0,63	0,60
10	0,60	0,60	0,43	0,43
11	0,57	0,63	0,53	0,57
12	0,43	0,43	0,43	0,50
13	0,60	0,60	0,60	0,70
14	0,60	0,60	0,50	0,50
15	0,63	0,77	0,63	0,83
16	0,60	0,70	0,53	0,60
17	0,67	0,77	0,73	0,77
18	0,40	0,43	0,40	0,33
19	0,60	0,60	0,57	0,63
20	0,50	0,60	0,57	0,50
21	0,50	0,43	0,50	0,50
22	0,53	0,50	0,43	0,50
23	0,53	0,60	0,60	0,50
24	0,57	0,57	0,50	0,53
25	0,60	0,60	0,60	0,60
26	0,57	0,50	0,43	0,47
27	0,50	0,40	0,50	0,50
28	0,60	0,60	0,50	0,50
29	0,47	0,50	0,50	0,50
30	0,60	0,67	0,53	0,53
31	0,53	0,57	0,47	0,43
32	0,70	0,70	0,63	0,60
33	0,73	0,63	0,60	0,67
34	0,70	0,70	0,77	0,67
35	0,97	0,77	0,80	0,97
36	0,47	0,57	0,70	0,67
37	0,47	0,57	0,60	0,50
38	0,60	0,47	0,50	0,40
39	0,60	0,80	0,63	0,80
40	0,60	0,60	0,60	0,63
41	0,80	0,73	0,83	0,83
42	0,63	0,60	0,67	0,60
43	0,53	0,53	0,60	0,57
44	0,40	0,50	0,37	0,53
45	0,60	0,60	0,60	0,60
46	0,50	0,53	0,47	0,57
47	0,53	0,43	0,40	0,50
48	0,50	0,60	0,50	0,50
49	0,63	0,57	0,50	0,57
50	0,50	0,53	0,50	0,53
51	0,57	0,57	0,50	0,63
52	0,43	0,40	0,53	0,47
X [mm]	0,575	0,582	0,557	0,574
SD [mm]	0,101	0,106	0,103	0,117

Tabelle 3 zeigt die in Meßreihen zusammengestellten Einzel-Meßwerte aus den in-vivo durchgeführten Erst- und Wiederholungs-Messungen des wenig erfahrenen ersten und des erfahrenen zweiten Sonographers. Zu jeder Meßreihe dieser Tabelle ist der Mittelwert (\bar{x}) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Alle tabellarisch aufgeführten Einzelwerte sind - in der Maß-Einheit Millimeter angegebene - gemittelte Dreifachmessungen.

Intrasonographer-Variabilität

N	1. Messung [mm]	2. Messung [mm]	x der Einzelmessungen aus 1. und 2. Messung [mm]	arithm. Differenz [mm]	Absolute Differenz [mm]
	1. Untersucher	1. Untersucher			
1	0,40	0,50	0,450	-0,10	0,10
2	0,60	0,43	0,515	0,17	0,17
3	0,50	0,53	0,515	-0,03	0,03
4	0,57	0,50	0,535	0,07	0,07
5	0,60	0,63	0,615	-0,03	0,03
6	0,60	0,63	0,615	-0,03	0,03
7	0,67	0,60	0,635	0,07	0,07
8	0,63	0,73	0,680	-0,10	0,10
9	0,67	0,63	0,650	0,04	0,04
10	0,60	0,43	0,515	0,17	0,17
11	0,57	0,53	0,550	0,04	0,04
12	0,43	0,43	0,430	0,00	0,00
13	0,60	0,60	0,600	0,00	0,00
14	0,60	0,50	0,550	0,10	0,10
15	0,63	0,63	0,630	0,00	0,00
16	0,60	0,53	0,565	0,07	0,07
17	0,67	0,73	0,700	-0,06	0,06
18	0,40	0,40	0,400	0,00	0,00
19	0,60	0,57	0,585	0,03	0,03
20	0,50	0,57	0,535	-0,07	0,07
21	0,50	0,50	0,500	0,00	0,00
22	0,53	0,43	0,480	0,10	0,10
23	0,53	0,60	0,565	-0,07	0,07
24	0,57	0,50	0,535	0,07	0,07
25	0,60	0,60	0,600	0,00	0,00
26	0,57	0,43	0,500	0,14	0,14
27	0,50	0,50	0,500	0,00	0,00
28	0,60	0,50	0,550	0,10	0,10
29	0,47	0,50	0,485	-0,03	0,03
30	0,60	0,53	0,565	0,07	0,07
31	0,53	0,47	0,500	0,06	0,06
32	0,70	0,63	0,665	0,07	0,07
33	0,73	0,60	0,665	0,13	0,13
34	0,70	0,77	0,735	-0,07	0,07
35	0,97	0,80	0,885	0,17	0,17
36	0,47	0,70	0,585	-0,23	0,23
37	0,47	0,60	0,535	-0,13	0,13
38	0,60	0,50	0,550	0,10	0,10
39	0,60	0,63	0,615	-0,03	0,03
40	0,60	0,60	0,600	0,00	0,00
41	0,80	0,83	0,815	-0,03	0,03
42	0,63	0,67	0,650	-0,04	0,04
43	0,53	0,60	0,565	-0,07	0,07
44	0,40	0,37	0,385	0,03	0,03
45	0,60	0,60	0,600	0,00	0,00
46	0,50	0,47	0,485	0,03	0,03
47	0,53	0,40	0,465	0,13	0,13
48	0,50	0,50	0,500	0,00	0,00
49	0,63	0,50	0,565	0,13	0,13
50	0,50	0,50	0,500	0,00	0,00
51	0,57	0,50	0,535	0,07	0,07
52	0,43	0,53	0,480	-0,10	0,10
x [mm]	0,575	0,557	0,566	0,018	0,065
SD[mm]	0,101	0,103	0,093	0,082	0,054

Tabelle 4 gibt die Untersuchungs-Ergebnisse in Meßreihen zusammengefaßt wieder, die der erste Untersucher zum ersten und zweiten Untersuchungs-Termin ermittelte. Die arithmetischen (MArD) und absoluten Meßwert-Differenzen (MaD) sowie die aus den Erst- und Wiederholungs-Messungen errechneten Mittelwerte sind in separaten Datenreihen wiedergegeben. Zu jeder Datenreihe ist der Mittelwert (x) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Alle Einzelwerte sind in der Maß-Einheit [mm] angegeben.

Intrasonographer-Variabilität

N	1. Messung	2. Messung	x der Einzelmessungen aus 1. und 2. Messung [mm]	arithm. Differenz [mm]	Absolute Differenz [mm]
	[mm]	[mm]			
	2. Untersucher	2. Untersucher			
1	0,43	0,50	0,465	-0,07	0,07
2	0,50	0,50	0,500	0,00	0
3	0,40	0,47	0,435	-0,07	0,07
4	0,50	0,50	0,500	0,00	0
5	0,60	0,60	0,600	0,00	0
6	0,63	0,63	0,630	0,00	0
7	0,63	0,60	0,615	0,03	0,03
8	0,83	0,73	0,780	0,10	0,1
9	0,67	0,60	0,635	0,07	0,07
10	0,60	0,43	0,515	0,17	0,17
11	0,63	0,57	0,600	0,06	0,06
12	0,43	0,50	0,465	-0,07	0,07
13	0,60	0,70	0,650	-0,10	0,1
14	0,60	0,50	0,550	0,10	0,1
15	0,77	0,83	0,800	-0,06	0,06
16	0,70	0,60	0,650	0,10	0,1
17	0,77	0,77	0,770	0,00	0
18	0,43	0,33	0,380	0,10	0,1
19	0,60	0,63	0,615	-0,03	0,03
20	0,60	0,50	0,550	0,10	0,1
21	0,43	0,50	0,465	-0,07	0,07
22	0,50	0,50	0,500	0,00	0
23	0,60	0,50	0,550	0,10	0,1
24	0,57	0,53	0,550	0,04	0,04
25	0,60	0,60	0,600	0,00	0
26	0,50	0,47	0,485	0,03	0,03
27	0,40	0,50	0,450	-0,10	0,1
28	0,60	0,50	0,550	0,10	0,1
29	0,50	0,50	0,500	0,00	0
30	0,67	0,53	0,600	0,14	0,14
31	0,57	0,43	0,500	0,14	0,14
32	0,70	0,60	0,650	0,10	0,1
33	0,63	0,67	0,650	-0,04	0,04
34	0,70	0,67	0,685	0,03	0,03
35	0,77	0,97	0,870	-0,20	0,2
36	0,57	0,67	0,620	-0,10	0,1
37	0,57	0,50	0,535	0,07	0,07
38	0,47	0,40	0,435	0,07	0,07
39	0,80	0,80	0,800	0,00	0
40	0,60	0,63	0,615	-0,03	0,03
41	0,73	0,83	0,780	-0,10	0,1
42	0,60	0,60	0,600	0,00	0
43	0,53	0,57	0,550	-0,04	0,04
44	0,50	0,53	0,515	-0,03	0,03
45	0,60	0,60	0,600	0,00	0
46	0,53	0,57	0,550	-0,04	0,04
47	0,43	0,50	0,465	-0,07	0,07
48	0,60	0,50	0,550	0,10	0,1
49	0,57	0,57	0,570	0,00	0
50	0,53	0,53	0,530	0,00	0
51	0,57	0,63	0,600	-0,06	0,06
52	0,40	0,47	0,435	-0,07	0,07
x [mm]	0,582	0,574	0,578	0,008	0,06
SD[mm]	0,106	0,117	0,105	0,076	0,048

Tabelle 5 zeigt die in Meßreihen zusammengestellten Untersuchungs-Ergebnisse, die der zweite Untersucher zum ersten und zweiten Untersuchungs-Termin ermittelte. Die arithmetischen (MArD) und absoluten Meßwert-Differenzen (MaD) sowie die aus den Erst- und Wiederholungs-Messungen errechneten Mittelwerte sind in separaten Datenreihen wiedergegeben. Zu jeder Datenreihe ist der Mittelwert (\bar{x}) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Alle Einzelwerte sind in der Maß-Einheit [mm] angegeben.

Intersonographer-Variabilität

1. Messung [mm]					
N	1. Untersucher	2. Untersucher	x der Einzelmessungen aus 1. und 2. Messung [mm]	arithm. Differenz [mm]	absol. Differenz [mm]
1	0,40	0,43	0,415	-0,03	0,03
2	0,60	0,50	0,550	0,10	0,10
3	0,50	0,40	0,450	0,10	0,10
4	0,57	0,50	0,535	0,07	0,07
5	0,60	0,60	0,600	0,00	0,00
6	0,60	0,63	0,615	-0,03	0,03
7	0,67	0,63	0,650	0,04	0,04
8	0,63	0,83	0,730	-0,20	0,20
9	0,67	0,67	0,670	0,00	0,00
10	0,60	0,60	0,600	0,00	0,00
11	0,57	0,63	0,600	-0,06	0,06
12	0,43	0,43	0,430	0,00	0,00
13	0,60	0,60	0,600	0,00	0,00
14	0,60	0,60	0,600	0,00	0,00
15	0,63	0,77	0,700	-0,14	0,14
16	0,60	0,70	0,650	-0,10	0,10
17	0,67	0,77	0,720	-0,10	0,10
18	0,40	0,43	0,415	-0,03	0,03
19	0,60	0,60	0,600	0,00	0,00
20	0,50	0,60	0,550	-0,10	0,10
21	0,50	0,43	0,465	0,07	0,07
22	0,53	0,50	0,515	0,03	0,03
23	0,53	0,60	0,565	-0,07	0,07
24	0,57	0,57	0,570	0,00	0,00
25	0,60	0,60	0,600	0,00	0,00
26	0,57	0,50	0,535	0,07	0,07
27	0,50	0,40	0,450	0,10	0,1
28	0,60	0,60	0,600	0,00	0
29	0,47	0,50	0,485	-0,03	0,03
30	0,60	0,67	0,635	-0,07	0,07
31	0,53	0,57	0,550	-0,04	0,04
32	0,70	0,70	0,700	0,00	0
33	0,73	0,63	0,680	0,10	0,1
34	0,70	0,70	0,700	0,00	0
35	0,97	0,77	0,870	0,20	0,2
36	0,47	0,57	0,520	-0,10	0,1
37	0,47	0,57	0,520	-0,10	0,1
38	0,60	0,47	0,535	0,13	0,13
39	0,60	0,80	0,700	-0,20	0,2
40	0,60	0,60	0,600	0,00	0
41	0,80	0,73	0,765	0,07	0,07
42	0,63	0,60	0,615	0,03	0,03
43	0,53	0,53	0,530	0,00	0
44	0,40	0,50	0,450	-0,10	0,1
45	0,60	0,60	0,600	0,00	0
46	0,50	0,53	0,515	-0,03	0,03
47	0,53	0,43	0,480	0,10	0,1
48	0,50	0,60	0,550	-0,10	0,1
49	0,63	0,57	0,600	0,06	0,06
50	0,50	0,53	0,515	-0,03	0,03
51	0,57	0,57	0,570	0,00	0
52	0,43	0,40	0,415	0,03	0,03
x [mm]	0,58	0,58	0,58	-0,01	0,06
SD[mm]	0,101	0,106	0,096	0,079	0,055

Tabelle 6 gibt die Untersuchungs-Ergebnisse aus den In-vivo-Vermessungen wieder, die vom ersten und zweiten Untersucher zum ersten Untersuchungs-Termin in alternierender Reihenfolge erhoben wurden. Die arithmetischen (MArD) und absoluten Meßwert-Differenzen (MaD) sowie die aus den Erst- und Wiederholungs-Messungen errechneten Mittelwerte sind in separaten Datenreihen wiedergegeben. Zu jeder Datenreihe ist der Mittelwert (x) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Alle Einzelwerte sind in der Maß-Einheit [mm] angegeben.

Intersonograph-Variabilität

		2. Messung [mm]		x der Einzelmessungen aus 1. und 2. Messung [mm]	arithm. Differenz [mm]	absol. Differenz [mm]
N	1. Untersucher	2. Untersucher				
1	0,50	0,43		0,465	0,07	0,07
2	0,43	0,50		0,465	-0,07	0,07
3	0,53	0,40		0,465	0,13	0,13
4	0,50	0,50		0,500	0,00	0,00
5	0,63	0,60		0,615	0,03	0,03
6	0,63	0,63		0,630	0,00	0,00
7	0,60	0,63		0,615	-0,03	0,03
8	0,73	0,83		0,780	-0,10	0,10
9	0,63	0,67		0,650	-0,04	0,04
10	0,43	0,60		0,515	-0,17	0,17
11	0,53	0,63		0,580	-0,10	0,10
12	0,43	0,43		0,430	0,00	0,00
13	0,60	0,60		0,600	0,00	0,00
14	0,50	0,60		0,550	-0,10	0,10
15	0,63	0,77		0,700	-0,14	0,14
16	0,53	0,70		0,615	-0,17	0,17
17	0,73	0,77		0,750	-0,04	0,04
18	0,40	0,43		0,415	-0,03	0,03
19	0,57	0,60		0,585	-0,03	0,03
20	0,57	0,60		0,585	-0,03	0,03
21	0,50	0,43		0,465	0,07	0,07
22	0,43	0,50		0,465	-0,07	0,07
23	0,60	0,60		0,600	0,00	0,00
24	0,50	0,57		0,535	-0,07	0,07
25	0,60	0,60		0,600	0,00	0,00
26	0,43	0,50		0,465	-0,07	0,07
27	0,50	0,40		0,450	0,10	0,1
28	0,50	0,60		0,550	-0,10	0,1
29	0,50	0,50		0,500	0,00	0
30	0,53	0,67		0,600	-0,14	0,14
31	0,47	0,57		0,520	-0,10	0,1
32	0,63	0,70		0,665	-0,07	0,07
33	0,60	0,63		0,615	-0,03	0,03
34	0,77	0,70		0,735	0,07	0,07
35	0,80	0,77		0,785	0,03	0,03
36	0,70	0,57		0,635	0,13	0,13
37	0,60	0,57		0,585	0,03	0,03
38	0,50	0,47		0,485	0,03	0,03
39	0,63	0,80		0,715	-0,17	0,17
40	0,60	0,60		0,600	0,00	0
41	0,83	0,73		0,780	0,10	0,1
42	0,67	0,60		0,635	0,07	0,07
43	0,60	0,53		0,565	0,07	0,07
44	0,37	0,50		0,435	-0,13	0,13
45	0,60	0,60		0,600	0,00	0
46	0,47	0,53		0,500	-0,06	0,06
47	0,40	0,43		0,415	-0,03	0,03
48	0,50	0,60		0,550	-0,10	0,1
49	0,50	0,57		0,535	-0,07	0,07
50	0,50	0,53		0,515	-0,03	0,03
51	0,50	0,57		0,535	-0,07	0,07
52	0,53	0,40		0,465	0,13	0,13
x [mm]	0,56	0,58		0,57	-0,03	0,07
SD[mm]	0,103	0,106		0,097	0,078	0,049

Tabelle 7 zeigt die Untersuchungsergebnisse aus den In-vivo-Vermessungen, die vom ersten und zweiten Untersucher zum ersten Untersuchungs-Termin in alternierender Reihenfolge erhoben wurden. Die arithmetischen (MArD) und absoluten Meßwert-Differenzen (MaD) sowie die aus den Erst- und Wiederholungsmessungen errechneten Mittelwerte sind in separaten Datenreihen wiedergegeben. Zu jeder Datenreihe ist der Mittelwert (x) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Alle Einzelwerte sind in der Maß-Einheit [mm] angegeben.

Ausgangswertetabelle Intra- und Interreader-Variabilität

N	1.Messung [mm]		2.Messung [mm]	
	1. Untersucher	2. Untersucher	1. Untersucher	2. Untersucher
1	0,63	0,70	0,70	0,67
2	0,57	0,80	0,80	0,80
3	0,93	1,00	0,87	0,93
4	0,87	0,73	0,63	0,63
5	0,87	0,80	0,73	0,83
6	0,93	0,90	0,90	0,80
7	0,57	0,57	0,50	0,60
8	1,00	0,93	1,03	1,07
9	0,67	0,70	0,60	0,70
10	0,67	0,77	0,77	0,70
11	0,47	0,47	0,43	0,43
12	0,80	0,83	0,73	0,83
13	0,73	0,77	0,67	0,77
14	0,77	0,83	0,77	0,87
15	1,03	0,90	0,93	0,87
16	0,67	0,70	0,63	0,70
17	0,93	0,93	0,87	0,90
18	0,63	0,70	0,63	0,67
19	0,80	0,80	0,80	0,80
20	0,67	0,70	0,70	0,70
21	0,67	0,70	0,70	0,67
22	0,93	0,97	0,97	1,00
23	0,73	0,73	0,73	0,73
24	0,77	0,70	0,83	0,63
25	0,83	0,80	0,77	0,87
26	0,77	0,77	0,70	0,83
27	0,70	0,73	0,77	0,80
28	1,00	1,03	1,07	0,97
29	0,73	0,80	0,73	0,83
30	0,67	0,70	0,67	0,63
31	0,77	0,70	0,77	0,67
32	0,77	0,70	0,67	0,73
33	1,20	1,23	1,16	1,20
34	0,50	0,57	0,50	0,50
35	0,67	0,63	0,60	0,67
36	0,93	0,93	0,80	0,97
37	0,53	0,50	0,50	0,50
38	0,70	0,80	0,70	0,83
39	1,07	1,00	0,93	1,03
40	0,90	0,87	0,90	0,83
41	0,93	0,87	0,73	0,83
42	0,60	0,60	0,60	0,60
43	0,87	0,83	0,83	0,80
44	0,67	0,63	0,63	0,63
45	1,03	0,87	0,93	0,83
46	0,63	0,73	0,63	0,70
47	1,13	1,13	1,13	1,10
48	0,87	0,80	0,80	0,90
49	0,67	0,70	0,67	0,67
50	0,67	0,70	0,67	0,73
x [mm]	0,782	0,756	0,785	0,779
SD [mm]	0,165	0,156	0,147	0,154

Tabelle 8 gibt die aus den off-line durchgeführten Erst- und Wiederholungs-Messungen ermittelten Einzel-Meßwerte des ersten und zweiten Readers in Meßreihen zusammengefaßt wieder. Zu jeder Meßreihe dieser Tabelle ist der Mittelwert (\bar{x}) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Alle tabellarisch aufgeführten Einzelwerte sind - in der Maß-Einheit Millimeter angegebene - gemittelte Dreifachmessungen.

Intrareader-Variabilität

n	1. Messung	2. Messung	x der Einzelmessungen aus 1. und 2. Messung [mm]	arithm. Differenz [mm]	absol. Differenz [mm]
	[mm]	[mm]			
	1. Untersucher	1. Untersucher			
1	0,63	0,70	0,665	-0,07	0,07
2	0,57	0,80	0,685	-0,23	0,23
3	0,93	0,87	0,900	0,06	0,06
4	0,87	0,63	0,750	0,24	0,24
5	0,87	0,73	0,800	0,14	0,14
6	0,93	0,90	0,915	0,03	0,03
7	0,57	0,50	0,535	0,07	0,07
8	1,00	1,03	1,015	-0,03	0,03
9	0,67	0,60	0,635	0,07	0,07
10	0,67	0,77	0,720	-0,10	0,1
11	0,47	0,43	0,450	0,04	0,04
12	0,80	0,73	0,765	0,07	0,07
13	0,73	0,67	0,700	0,06	0,06
14	0,77	0,77	0,770	0,00	0
15	1,03	0,93	0,980	0,10	0,1
16	0,67	0,63	0,650	0,04	0,04
17	0,93	0,87	0,900	0,06	0,06
18	0,63	0,63	0,630	0,00	0
19	0,80	0,80	0,800	0,00	0,00
20	0,67	0,70	0,685	-0,03	0,03
21	0,67	0,70	0,685	-0,03	0,03
22	0,93	0,97	0,950	-0,04	0,04
23	0,73	0,73	0,730	0,00	0,00
24	0,77	0,83	0,800	-0,06	0,06
25	0,83	0,77	0,800	0,06	0,06
26	0,77	0,70	0,735	0,07	0,07
27	0,70	0,77	0,735	-0,07	0,07
28	1,00	1,07	1,035	-0,07	0,07
29	0,73	0,73	0,730	0,00	0,00
30	0,67	0,67	0,670	0,00	0,00
31	0,77	0,77	0,770	0,00	0,00
32	0,77	0,67	0,720	0,10	0,10
33	1,20	1,16	1,180	0,04	0,04
34	0,50	0,50	0,500	0,00	0,00
35	0,67	0,60	0,635	0,07	0,07
36	0,93	0,80	0,865	0,13	0,13
37	0,53	0,50	0,515	0,03	0,03
38	0,70	0,70	0,700	0,00	0,00
39	1,07	0,93	1,000	0,14	0,14
40	0,90	0,90	0,900	0,00	0,00
41	0,93	0,73	0,830	0,20	0,20
42	0,60	0,60	0,600	0,00	0,00
43	0,87	0,83	0,850	0,04	0,04
44	0,67	0,63	0,650	0,04	0,04
45	1,03	0,93	0,980	0,10	0,10
46	0,63	0,63	0,630	0,00	0,00
47	1,13	1,13	1,130	0,00	0,00
48	0,87	0,80	0,835	0,07	0,07
49	0,67	0,67	0,670	0,00	0,00
50	0,67	0,67	0,670	0,00	0,00
x [mm]	0,782	0,756	0,769	0,027	0,056
SD[mm]	0,165	0,156	0,156	0,076	0,058

Tabelle 9 zeigt die zum ersten und zweiten Untersuchungs-Termin ermittelten Untersuchungsergebnisse des ersten Readers in Meßreihen zusammengestellt. Die arithmetischen (MARd) und absoluten Meßwert-Differenzen (MaD) sowie die aus den Erst- und Wiederholungs-Messungen errechneten Mittelwerte sind in separaten Datenreihen wiedergegeben. Zu jeder Datenreihe ist der Mittelwert (x) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Alle Einzelwerte sind in der Maß-Einheit [mm] angegeben.

Intrareader-Variabilität

n	1. Messung [mm]	2. Messung [mm]	x der Einzelmessungen arithm. Differenz [mm]	absol. Differenz [mm]
	2. Untersucher	2. Untersucher	aus 1. und 2. Messung [mm]	
1	0,70	0,67	0,685	0,03
2	0,80	0,80	0,800	0,00
3	1,00	0,93	0,965	0,07
4	0,73	0,63	0,680	-0,73
5	0,80	0,83	0,815	-0,80
6	0,90	0,80	0,850	-0,90
7	0,57	0,60	0,585	-0,57
8	0,93	1,07	1,000	-0,93
9	0,70	0,70	0,700	-0,70
10	0,77	0,70	0,735	-0,77
11	0,47	0,43	0,450	-0,47
12	0,83	0,83	0,830	-0,83
13	0,77	0,77	0,770	-0,77
14	0,83	0,87	0,850	-0,83
15	0,90	0,87	0,885	-0,90
16	0,70	0,70	0,700	-0,70
17	0,93	0,90	0,915	-0,93
18	0,70	0,67	0,685	-0,70
19	0,80	0,80	0,800	-0,80
20	0,70	0,70	0,700	-0,70
21	0,70	0,67	0,685	-0,70
22	0,97	1,00	0,985	-0,97
23	0,73	0,73	0,730	-0,73
24	0,70	0,63	0,665	-0,70
25	0,80	0,87	0,835	-0,80
26	0,77	0,83	0,800	-0,77
27	0,73	0,80	0,765	-0,73
28	1,03	0,97	1,000	-1,03
29	0,80	0,83	0,815	-0,80
30	0,70	0,63	0,665	-0,70
31	0,70	0,67	0,685	-0,70
32	0,70	0,73	0,715	-0,70
33	1,23	1,20	1,215	-1,23
34	0,57	0,50	0,535	-0,57
35	0,63	0,67	0,650	-0,63
36	0,93	0,97	0,950	-0,93
37	0,50	0,50	0,500	-0,50
38	0,80	0,83	0,815	-0,80
39	1,00	1,03	1,015	-1,00
40	0,87	0,83	0,850	-0,87
41	0,87	0,83	0,850	-0,87
42	0,60	0,60	0,600	-0,60
43	0,83	0,80	0,815	-0,83
44	0,63	0,63	0,630	-0,63
45	0,87	0,83	0,850	-0,87
46	0,73	0,70	0,715	-0,73
47	1,13	1,10	1,115	-1,13
48	0,80	0,90	0,850	-0,80
49	0,70	0,67	0,685	-0,70
50	0,70	0,73	0,715	-0,70
x [mm]	0,785	0,779	0,782	-0,733
SD [mm]	0,147	0,154	0,149	0,241

Tabelle 10 zeigt die zum ersten und zweiten Untersuchungs-Termin ermittelten Untersuchungsergebnisse des zweiten Readers in Meßreihen zusammengestellt. Die arithmetischen (MAR_D) und absoluten Meßwert-Differenzen (Ma_D) sowie die aus den Erst- und Wiederholungs-Messungen errechneten Mittelwerte in sind separaten Datenreihen wiedergegeben. Zu jeder Datenreihe ist der Mittelwert (\bar{x}) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Alle Einzelwerte sind in der Maß-Einheit [mm] angegeben.

Interreader-Variabilität

1. Messung [mm]					
n	1. Untersucher	2. Untersucher	x der Einzelmessungen, [mm]	arithm. Differenz [mm]	absol. Differenz [mm]
1	0,63	0,70	0,665	-0,07	0,07
2	0,57	0,80	0,685	-0,23	0,23
3	0,93	1,00	0,965	-0,07	0,07
4	0,87	0,73	0,800	0,14	0,14
5	0,87	0,80	0,835	0,07	0,07
6	0,93	0,90	0,915	0,03	0,03
7	0,57	0,57	0,570	0,00	0,00
8	1,00	0,93	0,965	0,07	0,07
9	0,67	0,70	0,685	-0,03	0,03
10	0,67	0,77	0,720	-0,10	0,10
11	0,47	0,47	0,470	0,00	0,00
12	0,80	0,83	0,815	-0,03	0,03
13	0,73	0,77	0,750	-0,04	0,04
14	0,77	0,83	0,800	-0,06	0,06
15	1,03	0,90	0,965	0,13	0,13
16	0,67	0,70	0,685	-0,03	0,03
17	0,93	0,93	0,930	0,00	0,00
18	0,63	0,70	0,665	-0,07	0,07
19	0,80	0,80	0,800	0,00	0,00
20	0,67	0,70	0,685	-0,03	0,03
21	0,67	0,70	0,685	-0,03	0,03
22	0,93	0,97	0,950	-0,04	0,04
23	0,73	0,73	0,730	0,00	0,00
24	0,77	0,70	0,735	0,07	0,07
25	0,83	0,80	0,815	0,03	0,03
26	0,77	0,77	0,770	0,00	0,00
27	0,70	0,73	0,715	-0,03	0,03
28	1,00	1,03	1,015	-0,03	0,03
29	0,73	0,80	0,765	-0,07	0,07
30	0,67	0,70	0,685	-0,03	0,03
31	0,77	0,70	0,735	0,07	0,07
32	0,77	0,70	0,735	0,07	0,07
33	1,20	1,23	1,215	-0,03	0,03
34	0,50	0,57	0,535	-0,07	0,07
35	0,67	0,63	0,650	0,04	0,04
36	0,93	0,93	0,930	0,00	0,00
37	0,53	0,50	0,515	0,03	0,03
38	0,70	0,80	0,750	-0,10	0,10
39	1,07	1,00	1,035	0,07	0,07
40	0,90	0,87	0,885	0,03	0,03
41	0,93	0,87	0,900	0,06	0,06
42	0,60	0,60	0,600	0,00	0,00
43	0,87	0,83	0,850	0,04	0,04
44	0,67	0,63	0,650	0,04	0,04
45	1,03	0,87	0,950	0,16	0,16
46	0,63	0,73	0,680	-0,10	0,10
47	1,13	1,13	1,130	0,00	0,00
48	0,87	0,80	0,835	0,07	0,07
49	0,67	0,70	0,685	-0,03	0,03
50	0,67	0,70	0,685	-0,03	0,03
x [mm]	0,782	0,785	0,784	-0,003	0,05
SD [mm]	0,165	0,147	0,152	0,068	0,045

Tabelle 11 gibt die Untersuchungs-Ergebnisse aus den Off-line-Vermessungen wieder, die vom ersten und zweiten Reader zum ersten Untersuchungs-Termin in alternierender Reihenfolge erhoben wurden. Zudem sind die arithmetischen (MArD) und absoluten Meßwert-Differenzen (MaD) sowie die aus den Erst- und Wiederholungs-Messungen errechneten Mittelwerte in separaten Datenreihen wiedergegeben. Zu jeder Datenreihe ist der Mittelwert (\bar{x}) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Alle Einzelwerte sind in der Maß-Einheit [mm] angegeben.

Interreader-Variabilität

2. Messung [mm]					
n	1. Untersucher	2. Untersucher	x der Einzelmessungen, [mm]	arithm. Differenz [mm]	absol. Differenz [mm]
1	0,70	0,67	0,685	0,03	0,03
2	0,80	0,80	0,800	0,00	0,00
3	0,87	0,93	0,900	-0,06	0,06
4	0,63	0,63	0,630	0,00	0,00
5	0,73	0,83	0,780	-0,10	0,10
6	0,90	0,80	0,850	0,10	0,10
7	0,50	0,60	0,550	-0,10	0,10
8	1,03	1,07	1,050	-0,04	0,04
9	0,60	0,70	0,650	-0,10	0,10
10	0,77	0,70	0,735	0,07	0,07
11	0,43	0,43	0,430	0,00	0,00
12	0,73	0,83	0,780	-0,10	0,10
13	0,67	0,77	0,720	-0,10	0,10
14	0,77	0,87	0,820	-0,10	0,10
15	0,93	0,87	0,900	0,06	0,06
16	0,63	0,70	0,665	-0,07	0,07
17	0,87	0,90	0,885	-0,03	0,03
18	0,63	0,67	0,650	-0,04	0,04
19	0,80	0,80	0,800	0,00	0,00
20	0,70	0,70	0,700	0,00	0,00
21	0,70	0,67	0,685	0,03	0,03
22	0,97	1,00	0,985	-0,03	0,03
23	0,73	0,73	0,730	0,00	0,00
24	0,83	0,63	0,730	0,20	0,20
25	0,77	0,87	0,820	-0,10	0,10
26	0,70	0,83	0,765	-0,13	0,13
27	0,77	0,80	0,785	-0,03	0,03
28	1,07	0,97	1,020	0,10	0,10
29	0,73	0,83	0,780	-0,10	0,10
30	0,67	0,63	0,650	0,04	0,04
31	0,77	0,67	0,720	0,10	0,10
32	0,67	0,73	0,700	-0,06	0,06
33	1,16	1,20	1,180	-0,04	0,04
34	0,50	0,50	0,500	0,00	0,00
35	0,60	0,67	0,635	-0,07	0,07
36	0,80	0,97	0,885	-0,17	0,17
37	0,50	0,50	0,500	0,00	0,00
38	0,70	0,83	0,765	-0,13	0,13
39	0,93	1,03	0,980	-0,10	0,10
40	0,90	0,83	0,865	0,07	0,07
41	0,73	0,83	0,780	-0,10	0,10
42	0,60	0,60	0,600	0,00	0,00
43	0,83	0,80	0,815	0,03	0,03
44	0,63	0,63	0,630	0,00	0,00
45	0,93	0,83	0,880	0,10	0,10
46	0,63	0,70	0,665	-0,07	0,07
47	1,13	1,10	1,115	0,03	0,03
48	0,80	0,90	0,850	-0,10	0,10
49	0,67	0,67	0,670	0,00	0,00
50	0,67	0,73	0,700	-0,06	0,06
x [mm]	0,756	0,779	0,767	-0,023	0,06
SD [mm]	0,156	0,154	0,150	0,074	0,048

Tabelle 12 gibt die Untersuchungs-Ergebnisse aus den Off-line-Vermessungen wieder, die vom ersten und zweiten Reader zum zweiten Untersuchungs-Termin in alternierender Reihenfolge erhoben wurden. In separaten Datenreihen sind außerdem die arithmetischen (MaRD) und absoluten Meßwert-Differenzen (MaD) sowie die aus den Erst- und Wiederholungs-Messungen errechneten Mittelwerte wiedergegeben. Zu jeder Datenreihe ist der Mittelwert (\bar{x}) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Alle Einzelwerte sind in der Maß-Einheit [mm] angegeben.

Intrasonographier-Variabilität

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisation</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetischen Differenzen (MAD), mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen (MAD), mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variationskoeffizient, VK, %</u>	<u>Korrelations Koeffizient (r), %</u>	<u>Zuverlässigkeitskoeffizient (R), %</u>
<i>Salonen et al., 1991</i>	10	CCA, R+L sondenferne IM ant/lat/post	Mittelw. von 2 Mess. am Maximum			0,09		5,5	0,97	
<i>Riley et al. and Bond et al., 1991</i>	---	CCA, R+L, sondenferne IM, 1cm	Maximum aus 5 Messungen							
<i>O'Leary et al., 1991</i>	107	CCA				0,13	0,11			
<i>Salonen und Salonen., 1991</i>	49	CCA, R+L, sondenferne IM	Mittelw. aus 3 Mess. am Maximum						0,97	
<i>Riley et al., 1992</i>	405 405	CCA+Bulbus+ICA, R+L sondennahe + sondenferne IM	Mittelw. aus 12 Maxima (mean max) Maximum aus 12 Maxima (Single maximum)	-0,01 0,02	0,13 0,45	0,10 0,31	0,08 0,33		0,79 0,65	
<i>Touboul et al., 1992</i>	14	CCA über > oder = 1cm, R+L, sondenferne IM	Mittelw. aus 3 Mess.			0,10	0,07		0,62	
<i>Wendelhag et al., 1992</i> <i>1993</i>	35 35	CCA, R distal 1cm, sondenferne IM,	Mittelw. von 3 Mess., Mittelw. Über 1cm Max. über 1cm					10,6 10,4		
<i>Salonen und Salonen., 1993</i>	10	CCA + Bulbus, R+L, sondenferne IM, ant/lat/post	Mittelw. aus 2 Messungen					8,3	0,97-0,98	
<i>Veller et al., 1993</i>	4	CCA, R+L, sondenferne IM, zwischen 1 und 3cm prox. des Bulbus	Mittelw. aus 5 zufällig ausgewählten Messungen					5,7	0,87	

Tabelle 13 a: Übersichtliche Zusammenstellung von Untersuchungs-Ergebnissen aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Intrasonographier-Variabilität von B-mode-sonographischen In-vivo-Messungen an der Arteria carotis bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior.

Intrasonographer-Variabilität

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisation</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetisc hen Differenzen (MArD), mm</u>	<u>SD von MArD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen (MAD),mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variations- Koeffizient, VK, %</u>	<u>Korre lation s Ko Effi Zient (r), %</u>	<u>Zuverlässi gkeits- Koeffizie nt (R),%</u>
<i>Belcaro et al., 1993</i>	10	CCA, R+L, sondenferne IM, zwischen 1,5cm prox. und distal des Bulbus	Mittelw. aus 5 Messungen am Maximum							
<i>Mercuri et al., 1993</i>	597	CCA, R+L, sondenferne IM, 1cm	Mittelw. aus den Maxima von Mess. über 12 Seiten,	-0,007	0,154	0,12				
<i>Salonen et al., 1994</i>	50	CCA, R+L sondenferne IM ant/lat/post	Mittelw. aus 6 Maxima							
<i>Salonen und Salonen., 1994</i>	63	CCA, R+L (jedes Segment), sondenferne IM ant/lat/post	Mittelw. aus 4 Maxima von R+L in jedem Segment							
<i>Puija et al., 1994</i>	20	CCA 1cm distal, R+L sondenferne IM ant/lat/post	Mittelw. über 1cm							
<i>Bots et al., 1994</i>	77 79 75	CCA R, L, R+L	Mittelw. aus 3 Mess. (<i>off-line</i>)							
<i>Geroulakos et al., 1994</i>	34									
<i>Chambless et al., 1996</i>	36	CCA, R,L (je 18) , sondenferne IM							0,78	
<i>Smilde et al., 1997</i>	30	CCA, Sondenferne IM, ant/lat/post R L		0,002 -0,0012		0,017 0,026	0,017 0,035	1,8 3,0		

Tabelle 13 b: Übersichtliche Zusammenstellung von Untersuchungs-Ergebnissen aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Intrasonographer-Variabilität von B-mode-sonographischen In-vivo-Messungen an der Arteria carotis bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior.

Intrasonographier-Variabilität

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisation</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetischen Differenzen (MAD), mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen (MAD), mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variations-Koeffizient, VK, %</u>	<u>Korrelation Koeffizient (r), %</u>	<u>Zuverlässigkeits-Koeffizient (R), %</u>
<i>Frost et al., 1998</i>	10	CCA, distal, R+L, sondenferne IM, ant/lat	Mittelw. aus je 2 Mess. am Max. von 8 Einstellungen	-0,001	0,056			8,7	0,67	
<i>Kanters et al., 1998</i>	25	CCA, R, R+L, sondenferne IM, ant/lat/post R+L R	<i>in-vivo, semiautom. Vermessung über 1cm nach prox. vom Bulbusbeginn</i>					6,9-8,4 8,0-9,6		
<i>Schmidt C, Wendelhag I, 1999</i>	49	CCA								
<i>Willnek et al., 2000</i>	26	CCA, R+L, sondenferne IM,	Mittelw. aus 3 Mess, 1cm prox. der Bifurkation <u>mit und ohne Hilfe von THI (Tissue harmonic imaging)</u>					7,7-8,3 <u>(ohne THI)</u> 2,4-7,6 <u>(mit THI)</u>		

Tabelle 13 c: Übersichtliche Zusammenstellung von Untersuchungs-Ergebnissen aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen man die Intrasonographier-Variabilität von B-mode-sonographischen In-vivo-Messungen an der Arteria carotis bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior.

Intrasonographier-Variabilität

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisation</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetischen Differenzen (MArD), mm</u>	<u>SD von MArD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen (MAD), mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variations-Koeffizient, VK, %</u>	<u>Korrektions Koeffizient (r), %</u>	<u>Zuverlässigkeits-Koeffizient (R), %</u>
<i>Tang et al., 2000</i>	2259	CA								0,866
<i>Baldassarre et al., 2000</i>	22	CCA, Bulbus, CI, R+L sondennahe und – ferne IM, ant/lat/post	Mittelw. der Maxima aus 18 Einstellungen pro Seite <u>In-vivo-Vermessung an nicht gefrorenen Darstellungen</u>	0,04	0,02			4,2	0,95	
<i>Kazmierski et al., 2003</i>	25 (15 postapoplektische Pat. 10 Gesunde)	CCA, Bulbus, CI, sondenferne IM, lat/post	Mittelw. aus 32 Mess. auf jeder Seite <u>Mess an gefrorenen Bildern</u>	0,001-0,019	0,078-0,170			1,0-1,7	0,92-0,95	
<i>Secil M et al., 2005</i>	88	CCA, R, L, post., sondenferne IM R (prox) L (prox)	Mittelwertbildung aus je 3 Mess. von R u.L.							
<i>Ergebnisse der hier vorliegende n Arbeit</i>	26	CCA, R, L lat sondenferne IM	<u>Manuelle Vermessung (1cm prox. des Bulbus beginnend in einem 1-cm- Intervall)</u> Mittelwertbildung aus je 5 Mess.	0,018 (1. Sonographier) 0,008 (2. Sonographier)	0,082 0,076	0,065 0,06	0,054 0,048	9,53 8,3	0,67 0,77	

Tabelle 13 d: Übersichtliche Zusammenstellung von Untersuchungs-Ergebnissen aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Intrasonographier-Variabilität von B-mode-sonographischen In-vivo-Messungen an der Arteria carotis bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior

Interpersonograph-Variabilität

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisation</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetischen Differenzen (MArD), mm</u>	<u>SD von MArD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen (MAD),mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variations- Koeffizient, VK, %</u>	<u>Korre- lation s Ko- Effiz- Zient (r), %</u>	<u>Zuverlässigke- its- Koeffiz- ient (R),%</u>
<i>Salonen et al., 1991</i>	10	CCA, R+L sondenferne IM ant/lat/post	Mittelw. von 2 Mess. am Maxi- mum					10,5	0,95	
<i>Riley et al. and Bond et al., 1991</i>	855	CCA, R+L, sondenferne IM, 1cm	Maximum aus 5 Messungen					13,1		
<i>O'Leary et al., 1991</i>	107	CCA								
<i>Salonen und Salonen, 1991</i>	49	CCA, R+L, sondenferne IM	Mittelw. aus 3 Mess. am Maximum						0,91	
<i>Riley et al., 1992</i>	453	CCA+Bulbus+ICA, R+L sondennahe + sondenferne IM	Mittelw. aus 12 Maxima (mean max)	0,00	0,15	0,11	0,10		0,75	
	453		Maximum aus 12 Maxima (Single maximum)	-0,02	0,5	0,36	0,35		0,58	
<i>Touboul et al., 1992</i>	14	CCA über > oder = 1cm, R+L, sondenferne IM	Mittelw. aus 3 Mess.			0,10	0,10		0,58	
<i>Wendelhag et al., 1992</i>	47	CCA, R distal 1cm, sondenferne IM,	Mittelw. von 3 Mess., Mittelw. Über 1cm					10,2	0,83	
<i>1993</i>	47		Max. über 1cm					8,9	0,89	
<i>Salonen und Salonen, 1993</i>	10	CCA + Bulbus, R+L, sondenferne IM, ant/lat/post	Mittelw. aus 2 Messungen					10,5	0,90- 0,99	
<i>Veller et al., 1993</i>	19	CCA, R+L, sondenferne IM, zwischen 1 und 3cm prox. des Bulbus	Mittelw. aus 5 zufällig ausgewählte n Messungen					8,3	0,8	

Tabelle 14 a: Übersichtliche Zusammenstellung von Untersuchungs-Ergebnissen aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Interpersonograph-Variabilität von B-mode-sonographischen In-vivo-Messungen an der Arteria carotis bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior.

Intersonograph-Varianabilität

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisation</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetischen Differenzen (MAD), mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen (MAD),mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variations- Koeffizient, VK, %</u>	<u>Korre- lation s Ko- Effi- Zient (r), %</u>	<u>Zuverlässig- keits- Koeffizient (R),%</u>
<i>Belcaro et al., 1993</i>	10	CCA, R+L, sondenferne IM, zwischen 1,5cm prox. und distal des Bulbus	Mittelw. aus 5 Messungen am Maximum					8,5	0,91-0,99	
<i>Mercuri et al., 1993</i>	281	CCA, R+L, sondenferne IM, 1cm	Mittelw. aus den Maxima von Mess. über 12 Seiten,	0,004	0,160	0,12				
<i>Salonen et al., 1994</i>	50	CCA, R+L sondenferne IM ant/lat/post	Mittelw. aus 6 Maxima						1,0	
<i>Salonen und Salonen, 1994</i>	63	CCA, R+L (jedes Segment), sondenferne IM ant/lat/post	Mittelw. aus 4 Maxima von R+L in jedem Segment						0,89	
<i>Puija et al., 1994</i>	20	CCA 1cm distal, R+L sondenferne IM Ant/lat/post	Mittelw. über 1cm						0,95	
<i>Bots et al., 1994</i>	77 79 75	CCA R, L, R+L	Mittelw. aus 3 Mess. (<u>off-line</u>)	-0,004 -0,018 -0,005	0,11 0,09 0,09				0,84 0,74 0,75	
<i>Geroulakos et al., 1994</i>	34					0,11	0,11		0,81	
<i>Chambless et al., 1996</i>	36	CCA, R,L (je 18), sondenferne IM								
<i>Smilde et al., 1997</i>	30	CCA, Sondenferne IM, ant/lat/post R L		-0,004 -0,003		0,027 0,045	0,022 0,055	2,8 5,1		

Tabelle 14 b: Übersichtliche Zusammenstellung von Untersuchungs-Ergebnissen aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Intersonograph-Varianabilität von B-mode-sonographischen In-vivo-Messungen an der Arteria carotis bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior.

Intersonograph-Variabilität

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisation</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetischen Differenzen (MArD), mm</u>	<u>SD von MArD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen (MAD),mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variations-Koeffizient, VK, %</u>	<u>Korrelations Koeffizient (r), %</u>	<u>Zuverlässigkeits-Koeffizient (R),%</u>
<i>Frost et al., 1998</i>	10	CCA, distal, R+L, sondenferne IM, ant/lat	Mittelw. aus je 2Mess. am Max. von 8 Einstellungen	-0,018	0,039			5,7	0,79	
<i>Kanters et al., 1998</i>	25	CCA, R, R+L, sondenferne IM, ant/lat/post R+L R	<i>in-vivo, semiautom. Vermessung über 1cm nach prox. vom Bulbusbeginn</i>					9,4-13,9 10,4-13,3		
<i>Schmidt und Wendelhag, 1999</i>	49	CCA								
<i>Willnek et al., 2000</i>	26	CCA, R+L, sondenferne IM,	Mittelw. aus 3 Mess, 1cm prox. der Bifurkation <u>mit und ohne Hilfe von THI (Tissue harmonic imaging)</u>					8,1 <u>(ohne THI)</u> 5,2 <u>(mit THI)</u>		

Tabelle 14 c: Übersichtliche Zusammenstellung von Untersuchungs-Ergebnissen aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Intersonograph-Variabilität von B-mode-sonographischen In-vivo-Messungen an der Arteria carotis bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior

Intersonograph-er-Variabilität

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisation</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetischen Differenzen (MArD), mm</u>	<u>SD von MArD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen (MAD),mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variations-Koeffizient, VK, %</u>	<u>Korrelations Koeffizient (r), %</u>	<u>Zuverlässigkeit (R),%</u>
<i>Tang et al., 2000</i>	2259	CA								
<i>Baldassarre et al., 2000</i>	22	CCA, Bulbus, CI, R+L sondennahe und – ferne IM, ant/lat/post	Mittelw. der Maxima aus 18 Einstellungen pro Seite <u>In-vivo-Vermessungen an nicht gefreezten Darstellungen</u>	0,07	0,05			7,3	0,96	
<i>Kazmierski et al., 2003</i>	25 (15 postapoplektische Pat. 10 Gesunde)	CCA, Bulbus, CI, sondenferne IM, lat/post	Mittelw. aus 32 Mess. auf jeder Seite <u>Mess an gefreezten Bildern</u>	-0,082 – 0,058	0,23-0,27			1,6-8,8 (1.Messung) 0,9-10,2 (2.Messung)	0,72-0,83 (1.Messung) 0,72-0,82 (2.Messung)	
<i>Secil M et al., 2005</i>	88	CCA, R, L, post., sondenferne IM R (prox) L (prox)	Mittelwertbildung aus je 3 Mess. von R u.L						0,83 0,87	
<i>Ergebnisse der hier vorliegende n Arbeit</i>	26	CCA, R, L lat sondenferne IM	<u>Manuelle Vermessung (1cm prox. des Bulbus beginnend in einem 1-cm- Intervall)</u> Mittelwertbildung aus je 5 Mess.	-0,01 (1.Ter-min) -0,03 (2.Ter-min)	0,079 0,078	0,06 0,07	0,055 0,049	9,5 8,6	0,71 0,72	

Tabelle 14 d: Übersichtliche Zusammenstellung von Untersuchungs-Ergebnissen aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Intersonograph-er-Variabilität von B-mode-sonographischen In-vivo-Messungen an der Arteria carotis bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior.

Intrareader-Variabilität
(Off-line-Vermessung : manuell, semiautomatisch, automatisch)

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisierung</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetischen Differenzen</u> <u>n</u> <u>(MAD), mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen</u> <u>n</u> <u>(MAD),mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variations-Koeffizient, VK, %</u> bzw. <u>Error in %</u>	<u>Korrelation</u> <u>s</u> <u>Koeffizient</u> <u>Effizient</u> <u>Zient</u> <u>(r), %</u>	<u>Zuverlässigkeit</u> <u>Koeffizient</u> <u>(R),%</u>
<i>Wendelhag et al., 1991</i>	50	CCA, sondenferne IM	<u>off-line, semiautomatische Vermessung („off-line computerized automated analysing system“)</u>							
<i>Riley et al., 1992</i>	40 40	CCA+Bulbus+ICA, R+L sondennahe + sondenferne IM	Mittelw. aus 12 Maxima (mean max) Maximum aus 12 Maxima (Single maximum)	-0,04 -0,09	0,07 0,32	0,06 0,24	0,05 0,22		0,95 0,76	
<i>Persson et al., 1992</i>	65	CCA , zwischen 1 und 3cm prox. der Bifurkation, sondenferne IM	Mittelw. aus Messungen über 1cm, <u>off-line, softwaregestützt, semiautomatisch</u>	0,08	0,07			9,7 (Error)	0,89	
<i>Touboul et al., 1992</i>	14	CCA über > oder = 1cm, R+L, sondenferne IM	Mittelw. aus 3 Mess., <u>Spez. Software für die Reproduzierbarkeit von Untersuchereinstellungen</u>			0,06	0,06		0,77	
<i>Garipey et al., 1993</i>	11	CCA, R, sondenferne IM, 3cm prox. des Bulbus, über 1cm	Mittelw. von 100, <u>Computer mess. Automatisch</u>	0,02	0,02			4,3		
<i>Mercuri et al., 1993</i>	57	CCA, R+L, sondenferne IM, 1cm	Mittelw. aus den Maxima von Mess. über 12 Seiten,	-0,007	0,137	0,10				

Tabelle 15 a: Übersichtliche Zusammenstellung der Ergebnisse aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Intrareader-/Intraobserver-Variabilität von Off-line-Analysen videobanddokumentierter Karotisgefäßwanddarstellungen bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior.

Intrareader-Variabilität (Off-line-Vermessung : manuell semiautomatisch, automatisch)

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisierung</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetischen Differenzen</u> <u>n</u> <u>(MArD), mm</u>	<u>SD von MArD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen</u> <u>n</u> <u>(MAD),mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variations-Koeffizient, VK, %</u> bzw. <u>Error in %</u>	<u>Korrektur</u> <u>ε</u> <u>Ko</u> <u>Effi</u> <u>Zient</u> <u>(r), %</u>	<u>Zuverlässigkeit</u> <u>Koeffizient</u> <u>(R),%</u>
<i>Bots et al., 1994</i>	77 80 77	CCA R, L, R+L	Mittelw. aus 3 Mess. (<u>off-line</u>)							
<i>Selzer et al., 1994</i>	24	CCA, R distal über ein Intervall von 1cm, sondenferne IM ant.	Mittelw. aus +/- 84 Computermessungen (<u>off-line, semiautomatisch computerized edge tracking method</u>)					2,5 (für Mess. am gleichen Tag) 4,3 (für Mess. vom 1./3. Tag)		
<i>Chambless et al., 1996</i>	36	CCA, R,L (je 18) , sondenferne IM						10	0,83	
<i>Espeland et al., 1996</i>										
<i>Stensland-Bugge et al., 1997</i>	75 26	CCA, sondenferne IM	Mittelw. aus Messungen in 3 Lokalisationen (<u>„off-line computerized automated analysing“</u>)	0,01 (<u>1.Studie</u>) 0,02 (<u>2.Studie</u>)		0,06 0,08		3,6-5,9		
<i>Frost et al., 1998</i>	10	CCA, distal, R+L, sondenferne IM, ant/lat	Mittelw. aus je 2Mess. am Max. von 8 Einstellung	0,006	0,024			2,8	0,93	
<i>Dwyer et al., 1998</i>	38	CCA, R+L, sondenferne IM, ant/lat	<u>Off-line, semiautom. Vermess. Ab 5 mm prox. des Bulbus. („automatische edge tracking software (Selzer et al., 1994))</u>	0,027	0,044			4,0		

Tabelle 15 b: Übersichtliche Zusammenstellung der Ergebnisse aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Intrareader-/Intraobserver-Variabilität von Off-line-Analysen videobanddokumentierter Karotisgefäßwanddarstellungen bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior.

Intrareader-Variabilität (Off-line-Vermessung : manuell, semiautomatisch, automatisch)

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisierung</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetischen Differenzen n (MAD), mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen n (MAD),mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variations- Koeffizient, VK, %</u> bzw. <u>Error in %</u>	<u>Korre- Lation s Ko- Effi- Zient (r), %</u>	<u>Zuvel- lässigk- eits- Koeffi- zient (R),%</u>
<i>Kanters et al., 1998</i>	25	CCA, R, R+L Sondenferne IM, <u>ant (R)</u> <u>lat (R)</u> <u>post (R)</u> <u>ant (R+L)</u> <u>lat (R+L)</u> <u>post (R+L)</u>	<i>Automatische Vermessung (eines 1cm Intervalls) und Mittelwertbildung mittels der im Ultraschall- Gerät integrierten Vermessungssoftware</i>					13,2(<u>L.Son.</u>) 10,3(<u>2.Son.</u>) 13,2 14,1 18,1 11,5 11,0 10,1 12,7 8,6 15,7(<u>L.Son.</u>) 9,0 (<u>2.Son.</u>)		
<i>Schmidt und Wendelhag., 1999</i>	49	CCA, R, R+L, sondenferne IM R (<u>computerized manual analysing</u>) R+L (<u>computerized manual analysing</u>) R (<u>computerized automatic analysing</u>) R+L (<u>computerized automatic analysing</u>)	<i>Semiauto- matische bzw. automatische Vermessung eines 1cm Intervalls (off-line computerized manual / automatic analysing method)</i>							
<i>Tang et al., 2000</i>	2259	CA								0,915
<i>Sramek et al., 2000</i>	15	CCA, R+L, sondenferne IM, im Intervall von 2cm prox. des Bulbusbeginns	<i>Mittelw. aus 6 Mess. mit nahezu konst. Abstandsint- ervallen <u>off-line</u></i>	0,0093 (<i>short- term- Study</i>) -0,0040 (<i>long-term- study</i>)	0,034 0,032			6,0 5,6		

Tabelle 15 c: Übersichtliche Zusammenstellung der Ergebnisse aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Intrareader-/Intraobserver-Variabilität von Off-line-Analysen videobanddokumentierter Karotisgefäßwanddarstellungen bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior.

Intrareader-Variabilität (Off-line-Vermessung : manuell, semiautomatisch, automatisch)

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisierung</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetischen Differenzen n (MAD), mm</u>	<u>SD von MArD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen n (MAD), mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variations-Koeffizient, VK, %</u> bzw. <u>Error in %</u>	<u>Korrektur Koeffizient (r), %</u>	<u>Zuverlässigkeits-Koeffizient (R), %</u>
<i>Baldassare et al., 2000</i>	22	CCA, R+L, sondenferne IM, ant/lat/post	<u>off-line, von distal nach prox. 1cm prox. der Bifurk. Beginnend</u>	-0,010 (<u>analoges System</u>)	0,033	0,027	0,02	4,1(CV) 5,3 (Error)	0,97	
				0,002 (<u>digitales System</u>)	0,016	0,012	0,011	2,1 (CV) 2,0 (Error)	0,99	
<i>Secil M et al., 2005</i>	88	CCA, R, L, post., sondenferne IM R (prox) L (prox)	<u>Automatische Vermessung (eines 1cm Intervalls) und Mittelwertbildung aus je 3 Mess. von R u.L</u>							
<i>Tang et al., 2005</i>	200-301	CA						4,799 - 5,388	0,851- 0,874	0,880- 0,896
<u>Ergebnisse der hier vorliegende n Arbeit</u>	50	CCA, R, L lat sondenferne IM	<u>Manuelle Vermessung (1cm prox. des Bulbus beginnend in einem 1-cm- Intervall) Mittelwertbildung aus je 5 Mess.</u>	0,027 (1. Reader)	0,076	0,056	0,058	7,5	0,89	
				0,006 (2. Reader)	0,048	0,038	0,031	3,9	0,95	

Tabelle 15 d: Übersichtliche Zusammenstellung der Untersuchungs-Ergebnisse aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Intrareader-/Intraobserver-Variabilität von Off-line-Analysen videobanddokumentierter Karotisgefäßwanddarstellungen bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior.

Interreader-Variabilität (Off-line-Vermessung: manuell, semiautomatisch, automatisch)

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisierung</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetisc hen Differenze n (MAD), mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenze n (MAD),mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variations- Koeffizient, VK, %</u> bzw. <u>Error in %</u>	<u>Korre Lation s Ko Effi Zient (r), %</u>	<u>Zuvert lässigk eits- Koeffi zient (R), %</u>
<i>Wendelhag et al., 1991</i>	50	CCA, sondenferne IM	<u>off-line, semiautomatische Vermessung („off-line computerized automated-analysing system“)</u>			0,09	0,11	10,2	0,83	
<i>Riley et al., 1992</i>	41 41	CCA+Bulbus+ICA, R+L sondennahe + sondenferne IM	Mittelw. aus 12 Maxima (mean max) Maximum aus 12 Maxima (Single maximum)	0,05 0,07	0,15 0,45	0,12 0,32	0,09 0,33		0,73 0,72	
<i>Persson et al., 1992</i>	69	CCA, zwischen 1 und 3cm prox. der Bifurkation, sondenferne IM	Mittelw. aus Messungen über 1cm, <u>off-line, softwarege stützt, semiautomatisch</u>	0,10	0,10			11,0 (Error)	0,84	
<i>Touboul et al., 1992</i>	14	CCA über > oder = 1cm, R+L, sondenferne IM	Mittelw. aus 3 Mess., <u>Spez. Software für die Reproduzierbarkeit von Untersuchereinstellungen</u>			0,07	0,07		0,71	
<i>Garipey et al., 1993</i>	11	CCA, R, sondenferne IM, 3cm prox. des Bulbus, über 1cm	Mittelw. von 100 <u>Computer mess, automatisch</u>							
<i>Mercuri et al., 1993</i>	821	CCA, R+L, sondenferne IM, 1cm	Mittelw. aus den Maxima von Mess. über 12 Seiten,	-0,003	0,157	0,12				

Tabelle 16 a: Übersichtliche Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Interreader-/Interobserver-Variabilität von Off-line-Analysen videobanddokumentierter Karotisgefäßwanddarstellungen bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior.

Interreader-Variabilität (Off-line-Vermessung: manuell, semiautomatisch, automatisch)

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisierung</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetischen Differenzen</u> <u>n</u> <u>(MAD),m</u> <u>mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen</u> <u>n</u> <u>(MAD),m</u> <u>m</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variations-Koeffizient, VK, %</u> bzw. <u>Error in %</u>	<u>Korrektions Koeffizient (r), %</u>	<u>Zuverlässigkeits-Koeffizient (R),%</u>
<i>Bots et al., 1994</i>	77 80 77	CCA R, L, R+L	Mittelw. aus 3 Mess. (<u>off-line</u>)	0,066 0,055 0,060	0,07 0,07 0,05				0,76 0,88 0,88	
<i>Selzer et al., 1994</i>	8	CCA, R, sondenferne IM ant.	Mittelw. aus +/- 84 Computer messungen (<u>off-line, semiautomatisch computerized edge tracking method</u>)					3,9		
<i>Chambless et al., 1996</i>	36	CCA, R,L (je 18), sondenferne IM						6	0,78	
<i>Espeland et al., 1996</i>										
<i>Stensland-Bugge et al., 1997</i>	75 26	CCA, sondenferne IM	Mittelw. aus Messungen in 3 Lokalisationen (<u>off-line computerized automated analysing</u>)	-0,02 (<u>1.Studie</u>) -0,06 (<u>2.Studie</u>)		0,08 0,10		4,8-8,4		
<i>Frost et al., 1998</i>	10	CCA, distal, R+L, sondenferne IM, ant/lat	Mittelw. aus je 2Mess. am Max. von 8 Einstell.	0,040	0,031			3,8	0,84	
<i>Dwyer et al., 1998</i>	38	CCA, R+L, sondenferne IM, ant/lat	<u>Off-line, semiautomatVermess. Ab 5 mm prox. des Bulbus. ("automatized edge tracking software (Selzer et al., 1994))</u>	0,041	0,064			6,1		

Tabelle 16 b: Übersichtliche Zusammenstellung der Untersuchungs-Ergebnisse aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Interreader-/Interobserver-Variabilität von Off-line-Analysen videobanddokumentierter Karotisgefäßwanddarstellungen bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior.

Interreader-Variabilität (Off-line-Vermessung : manuell, semiautomatisch, automatisch)

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisierung</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetischen Differenzen</u> <u>$\frac{n}{(MAD), m}$</u> <u>mm</u>	<u>SD von</u> <u>MAD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen</u> <u>$\frac{n}{(MAD), m}$</u> <u>m</u>	<u>SD von</u> <u>MAD</u>	<u>Variations-Koeffizient, VK, %</u> bzw. <u>Error in %</u>	<u>Korrektur</u> <u>$\frac{\epsilon}{Koeffizient (r), \%}$</u>	<u>Zuverlässigkeit</u> <u>Koeffizient (R), %</u>
<i>Kanters et al., 1998</i>	25	CCA, R, R+L Sondenferne IM, <u>ant (R)</u> <u>lat (R)</u> <u>post (R)</u> <u>ant (R+L)</u> <u>lat (R+L)</u> <u>post (R+L)</u>	<i>Automatische Vermessung (eines 1cm Intervalls) und Mittelwertbildung mittels der im Ultraschall-Gerät integrierten Vermessungssoftware</i>					17,7(<u>L.Son.</u>) 17,7(<u>2.Son.</u>) 14,7 13,8 11,9 17,5 14,1 16,1 11,5 13,8 12,6(<u>L.Son.</u>) 15,0(<u>2.Son.</u>)		
<i>Schmidt und Wendelhag, 1999</i>	49	CCA, R, R+L, sondenferne IM R (<u>computerized manual analysing</u>) R+L (<u>computerized manual analysing</u>) R (<u>computerized automatic analysing</u>) R+L (<u>computerized automatic analysing</u>)	<i>Semiautomatische bzw. automatische Vermessung eines 1cm Intervalls (off-line computerized manual / automatic analysing method)</i>	0,01 -0,01	0,11 0,08	0,08 0,06		8,6 6,5 8,2 5,3	0,90 0,94 0,95	
<i>Tang et al., 2000</i>	2259	CA								0,872
<i>Sramek et al., 2000</i>	15	CCA, R+L, sondenferne IM, im Intervall von 2cm prox. des Bulbusbeginns	<i>Mittelw. aus 6 Mess. mit nahezu konst. Abstandintervallen <u>off-line</u></i>							

Tabelle 16 c: Übersichtliche Zusammenstellung der Untersuchungs-Ergebnisse aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Interreader-/Interobserver-Variabilität von Off-line-Analysen videobanddokumentierter Karotisgefäßwanddarstellungen bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte/linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior.

Interreader-Variabilität (Off-line-Vermessung : manuell, semiautomatisch, automatisch)

<u>Autor(en)</u>	<u>n</u>	<u>Messlokalisierung</u>	<u>Messtyp</u>	<u>Mittelwert der arithmetischen Differenzen (MAD), mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Mittelwert der Absoluten Differenzen (MAD), mm</u>	<u>SD von MAD</u>	<u>Variations-Koeffizient, VK, %</u> bzw. <u>Error in %</u>	<u>Korrektions Koeffizient (r), %</u>	<u>Zuverlässigkeits-Koeffizient (R), %</u>
<i>Baldassare et al., 2000</i>	22	CCA, R+L, sondenferne IM, ant/lat/post	<i>off-line, von distal nach prox. Icm prox. der Bifurk. Beginnend</i>	-0,011 (<i>analog versus digital</i>)	0,024	0,018	0,015	2,7 (CV) 3,4 (Error)	0,98	
<i>Secil M et al., 2005</i>	88	CCA, R, L, post., sondenferne IM R (prox) L (prox)	<i>Automatische Vermessung (eines Icm Intervalls) und Mittelwertbildung aus je 3 Mess. von R u.L</i>						0,93 0,95	
<i>Tang et al., 2005</i>	200-301	CA						5,384- - 6,755	0,794- 0,824	0,838- 0,873
<i>Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit</i>	26	CCA, R, L lat sondenferne IM	<i>Manuelle Vermessung (Icm prox. des Bulbus beginnend in einem Icm- Intervall) Mittelwertbildung aus je 5 Mess.</i>	-0,003 (1.Ter-min) -0,023 (2.Ter-min)	0,068 0,074	0,05 0,06	0,045 0,048	5,7 6,2	0,91 0,88	

Tabelle 16 d: Übersichtliche Zusammenstellung der Untersuchungs-Ergebnisse aus wissenschaftlichen Arbeiten, in welchen die Interreader-/Interobserver-Variabilität von Off-line-Analysen videobanddokumentierter Karotisgefäßwanddarstellungen bestimmt wurde. Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten; R/L=rechte linke Arteria carotis communis; IM=Intima-Media; CCA=common carotid artery; ant=anterior, lat=lateral, post=posterior.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, Hennig M, Baurecht H, Parati G, Mancina G, Zanchetti A.
Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with Lacidipine and Atenolol in the European.
Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA).
J Hypertens 2005; 23: 1091-1098

Baldassare D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E.
Carotid intima-media measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors.
Stroke 2000; 31: 2426-2430

Baldassare D, Tremoli E, Amato M, Veglia F, Bondioli A, Sirtori CR.
Reproducibility validation study comparing analog and digital imaging technologies for the measurement of intima-media thickness.
Stroke 2000; 31: 1104-1110

Beisiegel U, Weber W.
New knowledge of the pathogenesis of familial hypercholesterolemia.
Verh Dtsch Ges Inn Med 1986; 92: 383-389

Belcaro G, Geroulakos G, Laurora G, Ceasarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Barsotti A.
Inter- and intraobserver variability of carotid and femoral bifurcation intima-media thickness measurements.
Panminerva Med 1993; 35: 75-79

Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, Mack WJ, Alaupovic P.
Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on carotid atherosclerosis: two and four year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound.
Circulation 1993; 88: 20-28

Boger RH, Bode-Boger SM, Brandes RP, Phivthongngam L, Bohme M, Nafe R, Mugge A, Frolich JC.
Dietary L-arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits: comparison with lovastatin.
Circulation 1997; 96: 1282-1290

-
- Bots ML, Mulder PGH, Van Es GA, Grobbee DE.
Reproducibility of carotid vessel wall thickness measurements. The Rotterdam Study.
J Clin Epidemiol 1994; 47: 921-930
- Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE.
Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size consideration: a point of view.
Stroke 2003; 34: 2985-2994
- Brown MS, Goldstein JL.
How LDL receptors influence atherosclerosis.
Sci Am 1984; 251: 58-66
- Bruschi G, Cabassi A, Orlandini G, Regolisti G, Zambrelli P, Calzolari M, Borghetti A.
Use of Fourier shape descriptors to improve the reproducibility of echographic measurements of arterial intima-media thickness.
J Hypertens 1997; 15: 467-474
- Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharett AR, Howard G, Barnes RW, Rosamond W, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G.
Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.
Stroke 1995; 26: 386-391
- Chambless LE, Zhong MM, Arnett D, Folsom AR, Riley WA, Heiss G.
Variability in B-mode ultrasound measurements in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study.
Ultrasound Med Biol 1996; 22: 545-554
- Crouse JR III, Byington RP, Bond GM, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME.
Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the carotid arteries (Plac-II).
Am J Cardiol 1995; 75: 455-459
- Cuspidi C, Lonati L, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Michev I, Severgnini B, Salerno M, Magrini F, Zanchetti A.
Prevalence of the Left Ventricular Hypertrophy and Carotid Thickening in a Large Selected Hypertensive Population: Echocardiographic and Ultrasonographic Diagnostic Criteria.
Blood Press 2001; 10: 142-149

Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A.

Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential Hypertensives.

J Hypertens 2004; 22

Davies MJ.

Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis.

Circulation 1996 15; 94: 2013-2020

Dawber RP.

The ultrastructure and growth of human nails.

Arch Dermatol Res 1980; 269: 197-204

De Groot E, Jukema JW, van Swijndregt M, Zwindermann H, Ackerstaff RG, van der Steen AF, Bom N, Lie KI, Bruschke AV.

B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS).

J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1561-1567

Dwyer JH, Sun P, Kwong-Fu H, Dwyer KM, Selzer RH.

Automated intima-media thickness: the Los Angeles Atherosclerosis Study.

Ultrasound Med Biol 1998; 24: 981-987

Espeland MA, Craven TE, Riley WA, Corson J, Romont A, Furberg CD.

Reliability of longitudinal ultrasonographic measurements of carotid intimal-medial thicknesses. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study Research Group.

Stroke 1996; 27: 480-485

Ferrara LA, Mancini M, Celentano A, Galderisi M, Iannuzzi R, Marotta T, Gaeta I.

Early changes of the arterial carotid wall in uncomplicated primary hypertensive patients. Study by ultrasound high-resolution B-mode imaging.

Arterioscler Thromb 1994; 14: 1290-1296

Frost D, Friedel A, Beischer W.

Determination of intima-media thickness of carotid artery: influences of methods, proband and examination variables.

Ultraschall Med 1998; 19: 168-173

Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Hunnigake DB, Lefkowitz DS, Probstfield J, Riley WA, Young B. for the Asymptomatic Carotid artery Progression Study (ACAPS). Effect of lovostatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679-1687

Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105-111

Gariépy J, Massonneau M, Levenson J, Heudes D, Simon A. Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human Hypertension : Groupe de Prévention Cardio-vasculaire en Médecine du Travail. *Hypertension* 1993; 22: 111-118

Gariépy J, Denarie N, Chironi G, Salomon J, Levenson J, Simon A. Gender difference in the influence of smoking on arterial wall thickness. *Atherosclerosis* 2000; 153: 139-145

Geroulakos G, Ramaswami G, Veller MG, Fisher GM, Renton S, Nicolaides A, Waldron HA, Diamond J, Elkeles RS. Arterial wall changes in type 2 diabetic subjects. *Diabet Med* 1994; 11: 692-695

Goodkin G. Mortality factors in diabetes. A 20 year mortality study. *J Occup Med* 1975; 17: 716-721

Graf S, Gariépy J, Massoneau M, Armetano RL, Mansour S, Barra JG. Experimental and clinical validation of arterial diameter waveform and Intimal media thickness obtained from B-mode ultrasound image processing. *Ultrasound Med Biol* 1999; 9: 1353-1363

Greten J, Kreis I, Liliensiek B, Allenberg J, Amiral J, Ziegler R, Nawroth PP. Localisation of protein Z in vascular lesions of patients with atherosclerosis. *Vasa* 1998; 27: 144-148

Haerten R. Technische Kenngrößen von Ultraschall-Geräten und ihre Bestimmung. *Ultraschall Med* 1980; 1: 1-11

-
- Hedblad B, Wikstrand MD, Janzon I., Wedel H, Berglund G.
Low-Dose Metoprolol CR/XL and Fluvostatin Slow Progression of Carotid Intima-Media Thickness.
Circulation 2001; 103: 1721-1764
- Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C.
Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study.
Am J Epidemiol 1991; 134: 250-256
- Hennerici M, Steinke W.
Morphology and biochemical parameters of the regression of carotid artery lesions.
Vasa Suppl 1987; 20: 77-84
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Alaupovic P, Kwong-Fu H, Azen SP.
Reduction in carotid artery wall thickness using lovostatin and dietary Therapy: a randomized, controlled clinical trial.
Ann Intern Med 1996; 124: 548-556
- Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley W, Burke GL.
Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators.
Stroke 1993; 24: 1297-1304
- Iribarren C, Folsom AR, Jacobs DR Jr, Gross MD, Belcher JD, Eckfeldt JH., Association of serum vitamin levels, LDL susceptibility to oxidation, and autoantibodies against MDA-LDL with carotid atherosclerosis. A case-control study. The ARIC Study Investigators. *Atherosclerosis Risk in Communities. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1171-1177
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T.
Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study.
Ann Intern Med 1979; 90: 85-91
- Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD.
Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review.
Stroke 1997; 28: 665-671

Kanters SD, Elgersman OE, Banga JD, van Leeuwen MS, Algra A.
Reproducibility of measurements of intima-media thickness and distansibility in
the common carotid artery.

Eur J Vasc Endovasc Surg 1998; 16: 28-35

Kazmierski R, Niezgoda A, Guzik P, Lukasik M, Ambrosius W, Kozubski W.
An evaluation of reproducibility of the measurement of the intima-media
thickness of carotid arteries.

Folia Morphol (Warsz) 2003; 1: 25-31

Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE.
A Meta-analysis of the Effects of Treatment on Left Ventricular Mass in
Essential Hypertension.

Am J Med 2003; 115: 41-46

Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR.

Epidemiologic approach to the aetiology of type I diabetes mellitus and its
complications.

N Engl J Med 1987; 317: 1390-1398

Libby P.

Molecular bases of the acute coronary syndromes.

Circulation 1995; 91: 2844-2850

Lonn EM, Yusuf S, Dzvik V, Doris CI, Yi Q, Smith S.

for the SECURE investigators. Effects of Ramipril and vitamine E on
Atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients
treated with Ramipril and vitamine E.

Circulation 2001; 103: 919-925

Ludwig M.

Die Bedeutung der hochauflösenden Duplexsonographie in der
Arterioskleroseforschung.

Perfusion 1988; 2: 556-562

Ludwig M.

Untersuchungen zur Arterioskleroseentwicklung in großen Arterien:
Quantitative Analyse der arteriellen Gefäßwandstruktur mit einem neu
entwickelten hochauflösenden Sonographie-Verfahren.

Habilitationsschrift, Bonn 1994

Ludwig M.

Functional role of intrahypothalamic release of oxytocin and vasopressin: consequences and controversies.

Am J Physiol 1995; 268: E537-E545

Ludwig M, Callahan MF, Morris M.

Effects of tetrodotoxin on osmotically stimulated central and peripheral vasopressin and oxytocin release.

Neuroendocrinology 1995; 62: 619-627

Ludwig M, Stapff M, Ribeiro A, Fritschka E, Tholl U, Smith RD, Stumpe KO.

Coparison of the effects of losartan and atenolol on common carotid artery intima-media thickness in patients with hypertension: results of a 2-year, double-blind, randomised, controlled study.

Clin Ther 2002; 24: 1175-1193

Ludwig M, Trübestein G, Wilgalis M, Mattern H.

B-scan in the diagnosis of stenosis and occlusion of the carotid artery.

Proceeding of the First Meeting of the Research Group on Neuro-sonology of the World Federation of Neurology.

Scheveningen 1982; 2: 23-24

Ludwig M, v. Petzinger-Kruthoff A, v. Buquoy M., Stumpe KO.

Intima-Media-Dicke der Karotisarterien: Früher Indikator für Arteriosklerose und therapeutischer Endpunkt.

Ultraschall in Med 2003; 24: 162-174

MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H.

on behalf of the Lipid Trial Research Group. Effects of lowering average or below average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID atherosclerosis substudy.

Circulation 1998; 97: 1784-1790

Mercuri M, Bond MG, Nichols FT, Carr AA, Flack JM, Byington R, Raines J.

Baseline Reproducibility of B-mode Ultrasound Imaging Measurements of Carotid Intima Media Thickness: The Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS)

Journal of cardiovascular diagnosis and procedures 1993; 11: 241-255

Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio S, Desovich, Ricci G, Rubba P, Mancini M, Gallus G, Bianchi G, D'Alò G, Ventura A. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* 1996; 101: 627-634

Nichols WW, Pepine CJ, O'Rourke MF. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke. *N Engl J Med* 1999; 340: 1762-1763

Norden C, Heine H. Arteriosklerose und Thrombose. Jena: Gustav Fischer Verlag, 1988; 1: 213

O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK Jr, Bond MG, Bommer W, Sheth S, Psaty BM, Sharrett AR, Manolio TA. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1991; 22: 1155-1163

Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997; 18: 507-513

Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R, Irace C, Covetti G, Di Costanzo A, Rubba P. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1075-1079

Pearson TA. Cardiovascular diseases as a growing health problem in developing countries: the role of nutrition in the epidemiologic transition. *Public Health Rev* 1996; 24: 131-146

Persson J, Stavenow L, Wikstrand J, Israelsson B, Formgren J, Berglund G., Non-invasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 261-266

Petzold M.

Das (ultraschall-) technische Stichwort: der mechanische Sektorscanner.
Ultraschall klin Prax 1991; 6: 109-110

Piess WH, Flannery BP, Teokolovsky SA, Vetterling WT.

Numerical receipts in pascal.

Cambridge: university press Cambridge 1989

Pietro DA, Voelkel AG, Ray BJ, Parisi AF.

Reproducibility of echocardiography. A Study evaluating the variability of
Serial echocardiographic measurements.

Chest 1981; 79: 29-32

Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste PL, Paoletti R.

Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with
ultrasound imaging.

Circulation 1986; 74: 1399-1406

Pignoli P.

Ultrasonic evaluation of arterial intima and media thickness: development
and validation of methodology.

In: Glasgow S, Newman WP, Schaffer SA, Hrsg. Pathobiology of the human
atherosclerotic plaque. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1990; 705-729

Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R.

Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in
hypercholesterolemic patients.

Atherosclerosis 1988; 70: 253-261

Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninhake DB, Mancini GBJ, Miller ME,
Riley W.

Effect of Amlodipine on the progression of Atherosclerosis and the Occurrence
of Clinical Events.

Circulation 2000; 102: 1503-1510

Puija A, Gnasso A, Irace C, Collona A, Mattioli PL.

Common carotid arterial wall thickness in NIDDM subjects.

Diabetes Care 1994; 17: 1330-1336

Ricotta JJ, Bryan FA, Bond MG, Kurtz A, O'Leary DH, Raines JK, Berson AS,
Clouse ME, Calderon-Ortiz M, Toole JF.

Multicenter validation study of real-time (B-mode) ultrasound, arteriography,
and pathologic examination.

J Vasc Surg 1987; 6: 512-520

Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, Bond MG, Furberg CD.

Reproducibility of non-invasive ultrasonic measurement of carotid Atherosclerosis: The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. Stroke 1992; 23: 1062-1068

Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans G, Lloyd E, Chambless LE, Heiss G. High-Resolution B-mode Ultrasound Reading Methods in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort.

J Neuroimaging 1991; 1: 168-172

Ross R.

The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.

Nature 1993; 362: 801-809

Salberg DJ, Leduc D, Newton R, Nowaczyk D.

Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a rheumatologic outpatient clinic.

Hosp Formul 1983; 18: 799-800, 805-806

Salonen JT, Salonen R.

Ultrasonographically Assessed Carotid Morphology and the risk of Coronary Heart Disease.

Arterioscl Thromb 1991; 11: 1245-1249

Salonen JT, Salonen R.

Ultrasound B-mode Imaging in Observational Studies of Atherosclerosis Progression.

Circulation 1993; 87: II-56 – II-65

Salonen JT, Salonen R.

Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolaemic men.

J Intern Med 1994; 236: 561-566

Salonen R, Haapanen A, Salonen JT.

Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high resolution B-mode ultrasonography: Inter- and Intraobserver-Variability.

Ultrasound Med Biol 1991; 17: 225-230

Salonen R, Nyssönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, Salonen JT.

Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): a population-based primary prevention trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries.

Circulation 1995; 92: 1758-1764

Salonen R, Salonen JT.

Intima-media changes in a population study KIHHD.

In: Boccalon H, ed. Vascular Medicine. New York, NY: Elsevier Science Publishers BV 1993

Salonen R, Tervahauta M, Salonen JT, Pekkanen J, Nissinen A, Karvonen MJ. Ultrasonographic manifestations of common carotid atherosclerosis in elderly eastern Finnish men: prevalence and associations with cardiovascular diseases and risk factors.

Arterioscler Thromb 1994; 14: 1631-1640

Schmidt C, Wendelhag I.

How can the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness be reduced? Studies of interobserver-variability in carotid and femoral arteries.

Clin Physiol 1999; 19: 45-55

Secil M, Altay C, Gulcu A, Cece H, Goktay AY, Dicle O.

Automated measurement of intima-media thickness of carotid arteries in ultrasonography by computer software.

Diagn Interv Radiol 2005; 11: 105-108

Selzer RH, Hodis HN, Kwong-Fu H, Mack WJ, Lee PL, Liu Ch, Liu Ci.

Evaluation of computerized edge tracking for quantifying intima-media Thickness of the common carotid artery from B-mode ultrasound images.

Atherosclerosis 1994; 111: 1-11

Simon A, Gariépy J, Moyse D, Levenson J.

Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes.

Circulation 2001; 103: 2949-2954

Smilde TJ, van Wissen S, Wollerheim H, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH.

Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis Progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial.

Lancet 2001; 357: 577-581

-
- Smilde TJ, Wollersheim H, Van Langen H, Stalenhoef AF.
Reproducibility of ultrasonographic measurements of different carotid and femoral artery segments in healthy subjects and in patients with increased intima-media thickness.
Clin Sci (Lond) 1997; 93: 317-324
- Sosef MN, Bosch JG, van Oostayen J, Visser T, Reiber JH, Rosendaal FR.
Relation of plasma coagulation factor VII and fibrinogen to carotid artery intima-media thickness.
Thromb Haemost 1994; 72: 250-254
- Sramek A, Bosch JG, Reiber JHC, van Oostayen JA, Rosendaal FR.
Reproducibility of Intima-Media Thickness Measurements in Carotid and Femoral Arteries.
Invest Radiol 2000; 35: 699-706
- Stary HC.
Composition and classification of human atherosclerotic lesions.
Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1992; 421: 277-290
- Stensland-Bugge E, Bonna KH, Joakimsen O.
Reproducibility of Ultrasonographically Determined Intima-Media Thickness Is Dependent on Arterial Wall Thickness: The Tromso Study
Stroke 1997; 28: 1972-1980
- Stumpe K, Fritschka E, Jörger U, von Buquoy M, Schremmer D, Ludwig M.
Superiority of amlodipine over enalapril in reversing carotid artery intima-media thickening in hypertensive patients.
Eur Heart J 2002; 23: 417
- Suurkula M, Agewall S, Fagerberg B, Wendelhag I, Widgren B, Wikstrand J.
Ultrasound evaluation of atherosclerotic manifestations in the carotid artery in high-risk hypertensive patients. Risk Intervention Study (RIS) Group.
Arterioscler Thromb 1994; 14: 1297-1304
- Tang R, Henning M, Thomasson B, Scherz R, Ravinetto R, Catalini R, Rubba P, Zanchetti A, Bond MG.
Baseline reproducibility of B- Mode ultrasonic measurement of carotid Artery intima-media thickness. The European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA).
J Hypertens 2000; 18: 197-201

Tippler PA.

Physik für Wissenschaftler und Ingenieure (Dt. Aufl., aus dem Engl. übers.).
München: Elsevier, Spektrum 2004

Touboul PJ, Prati P, Scarabin PJ, Adrai V, Thibout E, Ducimetiere P.

Use of monitoring Software to improve the measurement of carotid wall
Thickness by B-mode imaging.

J Hypertens Suppl 1992; 10: 37-41

Tremel F, Chevallier M, Siche JP, Mallion JM.

Reproducibility of echocardiographic parameters by automatic detection of
contours in hypertensive patients.

Arch Mal Coeur Vaiss 1995; 88: 1115-1119

Trier HG.

Gewebisdifferenzierung mit Ultraschall.

Medizinische und Technische Grundlagen für eine erweiterte Gewebs-
differenzierung mittels Zeit-Amplituden-Signal im Impuls-Echo-Verfahren.

Bibliotheka ophthalmica No.86: Basel-München-Paris-London-New-York-
Sydney: Karger 1977

Trier HG.

persönliche Beratung in ultraschall-technischen Fragen 2005 (TIMUG
e.V., Wiss. Verein., Bonn)

Veller MG, Fisher CM, Nicalaides AN, Renton S, Geroulakos G, Stafford NJ,
Sarker A, Szendro G, Belcaro G.

Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal
subjects.

J Vasc Surg 1993; 17: 719-725

Wells PNT.

An introduction to echocardiography.

In: Wells PNT, Physics, HRSG. London: Medicine Ltd 1978: 21-31

Wendelhag I, Gustavsson T, Suurkula M, Berglund G, Wikstrand J.

Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery:

fundamental principles and description of a computerized analysing system.

Clin Physiol 1991; 11: 565-577

Wendelhag I, Liang Q, Gustavson T, Wikstrand J.

A new automated computerized analyzing system simplifies readings and

reduces the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness.

Stroke 1997; 28: 2195-2200

Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J.

Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia. Ultrasound measurement of intima-media thickness in the common carotid artery. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 70-77

Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J.

Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial Hypercholesterolemia: ultrasonographic assessment of intima-media Thickness and plaque occurrence. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1404-1411

Widder DJ.

MR imaging of ossification of the posterior longitudinal ligament. *AJR Am J Roentgenol* 1989 Jul; 153: 194-195

Widmer LK, Schweizer W, Breil H, Leu HJ.

Heart and vascular diseases in the employed. Basel study II. *Helv Med Acta Suppl* 1966; 46:145-146

Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, Schmidt C, Oloffson SO, Bodjers G.

Effects of Controlled Released/Extended Released Metoprolol on carotid Intima-Media Thickness in Patients With Hypercholesterolemia. *Stroke* 2002; 33: 572-577

Willinek WA, Ludwig M, Lennarz M, Holler T, Stumpe KO.

High-normal serum homocysteine concentrations are associated with an increased risk of early atherosclerotic carotid artery wall lesions in healthy subjects. *J Hypertens* 2000; 18: 425-430

Willinek WA, von Falkhausen M, Srunck H, Schild HH.

Tissue harmonic imaging in comparison with conventional sonography: effect on image quality and observer variability in the measurement of the intima-media thickness in the common carotid artery. *Rofa* 2000; 172: 641-645

Zanchetti A.

Prevalence of Carotid Atherosclerosis in Hypertension: Preliminary Baseline Data from the European Study on Atherosclerosis (ELSA). *Blood Press* 1996; 5: 30-35

8. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt neben Herrn Prof. Dr. med. Malte Ludwig für die freundliche Überlassung des Themas und für seine stets gewährte Hilfsbereitschaft bei der Betreuung dieser Arbeit ebenso Herrn Prof. Dr. med. H.G. Trier und Frau Prof. Dr. phil. F. Hau.