

**Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universität Würzburg**

Vorstand: Professor Dr. med. Thorsten Bley

Monochromatische DSA versus farbkodierte DSA in der Entscheidungsfindung zur Stentimplantation bei pAVK

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von

Irina Thein

aus Volkach

Würzburg, November 2020

Referent: Prof. Dr. med. Ralph Kickuth

Korreferent bzw. Korreferentin: Prof. Dr. med. Peter Heuschmann

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Mai 2021

Die Promovendin ist Ärztin

meinem Mann Manuel

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden.....	5
2.1 Erhebung der Daten.....	5
2.2 Generierung und Bewertung der Bildsequenzen	5
2.3 Sammlung und Auswertung der Daten.....	7
3. Ergebnisse	11
3.1 Studienpopulation	11
3.2 ROC-Analysen.....	14
3.3 Festlegung eines Cut-off-Wertes	18
3.4 Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert	18
3.5 Übereinstimmung der Bewertungen	20
3.6 Sicherheit bei den Entscheidungen	20
4. Diskussion	21
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	21
4.2 Diskussion der Methoden	22
4.3 Diskussion der Ergebnisse.....	25
4.4 Limitationen dieser Arbeit	30
5. Zusammenfassung	31
Abkürzungsverzeichnis	32
Abbildungsverzeichnis	33
Tabellenverzeichnis	33
Literaturverzeichnis.....	34
Anhang	37

1. Einleitung

Mit einer Prävalenz von 15% bei den über Sechzigjährigen [1] zählt die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) zu den häufigen Erkrankungen in Deutschland. Vor allem die Lebensqualität der Patienten wird stark dadurch beeinträchtigt, dass Beschwerden wie z.B. eine intermittierende Claudikatio, Ruheschmerzen oder nicht abheilende Ulzerationen bis hin zu gangränisierenden Veränderungen auftreten können [2]. Ursächlich ist meist eine chronische obliterierende Arteriosklerose, deren Hauptrisikofaktoren Nikotinabusus, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und/oder Dyslipidämien sind [3].

Meist ist die untere Extremität betroffen, welche in drei Etagen eingeteilt wird. Circa die Hälfte der Läsionen befindet sich am Oberschenkel im Stromgebiet der Arteria femoralis bzw. Arteria poplitea. Die restlichen Stenosen verteilen sich zu 35% auf den Beckenbereich (aortoiliakal) und zu 15% auf die Unterschenkel- bzw. Fußarterien [1]. Auch sind Läsionen in mehreren Etagen oder über Etagen hinweg (Mehretagen-AVK) keine Seltenheit [2].

Die Stadieneinteilung der Erkrankung erfolgt klinisch nach Fontaine und reicht von einer Beschwerdefreiheit (Stadium I) hin bis zum Auftreten trophischer Störungen (Stadium IV). Das Stadium II mit Belastungs- oder Claudikationsschmerzen wird je nach Gehstrecke weiter in die Subtypen a (Gehstrecke > 200m) und b (Gehstrecke < 200m) unterteilt. Das Stadium III ist durch Schmerzen in Ruhe gekennzeichnet [1]. Die Stadien III und IV werden als chronisch kritische Extremitätenischämie zusammengefasst.

Nach dieser Einteilung orientiert sich auch die Art der Therapie, wobei ein Nikotinverzicht in allen Stadien beispielsweise eine wichtige kausale Herangehensweise darstellt. Neben der Kontrolle diverser Risikofaktoren und dem Gehtraining gibt es eine Reihe medikamentöser Therapien und auch invasive Methoden zur Verbesserung der Durchblutung. Besonders für die Stadien III und IV eignen sich als symptomatische Therapie Katheterverfahren zur Revaskularisation, die sich an der aktuellen S3-Leitlinie orientiert. Auch das Stadium IIB kann bei konservativ austherapierten Patienten von einem endovaskulären Ansatz profitieren. In der Entscheidung für eine adäquate Therapie ist die

Betrachtung der Anatomie einer Läsion ebenfalls relevant. Nach dieser werden femoropopliteale Läsionen in vier Kategorien des Trans-Atlantic Intersociety Consensus (TASC) unterteilt. Für Stenosen, welche in TASC A-C eingeordnet werden, ist demnach primär eine endovaskuläre Therapie vorgesehen, während bei TASC D eine Bypass-Operation angestrebt werden soll [2]. Jedoch kann nach dem Konsensus auch für TASC-D-Läsionen primär eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) bevorzugt werden, wann immer gleiche klinische Ergebnisse erwartet werden können. Diese Empfehlung beruht auf der Überlegung, bei gleichwertigen Therapien diejenige zu bevorzugen, welche die geringere Letalität und Morbidität aufweist [2].

Eine endovaskuläre Intervention hat darüber hinaus den Vorteil, Diagnostik und Therapie in einem Eingriff zu ermöglichen. Mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) werden die Gefäße im Verlauf dargestellt, wobei durch Kontrastmittelgabe unter Durchleuchtung neben der Morphologie auch der Fluss durch das Gefäß beurteilt werden kann.

Zeigt sich eine Stenose oder Okklusion, so wird diese standardmäßig mittels PTA erweitert. Gegebenenfalls wird im Anschluss ein Stent platziert, insbesondere in sogenannten „Bailout-Situationen“. In solchen Fällen mit flusslimitierender Dissektion, elastischer Rückstellkraft oder Reststenose > 30% wird eine Stentimplantation dringend empfohlen, um das technische Resultat mit reeröffnetem Gefäßsegment aufrechtzuerhalten und so einer potentiell drohenden akuten Thrombose präventiv entgegenzuwirken [4].

Die bisher übliche angiographische Darstellungsweise dieser Intervention ist normalerweise rein monochromatisch (Schwarz-Weiß-Bild). Möchte man den Fluss beurteilen, so benötigt man eine Reihe aufeinanderfolgender Bilder (serielle Angiographie).

In allen Bereichen des alltäglichen Lebens wie auch in der Medizin werden monochromatische Darstellungen zunehmend von polychromatischen Bildgebungen abgelöst, meist mit dem augenscheinlichen Versprechen, dadurch einen Mehrertrag an Informationen erzielen zu können. Dieser wird oft nur selten hinterfragt, tritt er doch so prägnant und ansehnlich auf. Auch in der interventionellen Radiologie, welche ihre

Interventionen seit Jahrzehnten auf der Grundlage der DSA durchführt, drängen seit einiger Zeit polychromatische Darstellungsalgorithmen auf den Markt.

Mit dem 2009 implementierten Algorithmus syngo® iFlow (Firma Siemens, Forchheim, Deutschland) ist es möglich, einen monochromatischen angiographischen Bildausschnitt in einem einzigen Farbbild darzustellen. Die Kontrastmittelanflutung über die Zeit im Gefäß wird je nach Geschwindigkeit mit einer Farbe belegt, von dunkelblau für sehr langsam über grün bis hin zu rot für sehr schnell (siehe Abb. 1). Die Grundlage für die Berechnung bildet die maximale Trübung von Pixel zu Pixel [5]. Zudem ist es möglich, Flusskurven für einzelne Bildpunkte zu erstellen und den Zu- und Abfluss von Kontrastmittel in markierten Bereichen anhand verschiedener Parameter zu bewerten [6].

Verschiedene Arbeiten über die farbkodierte DSA lassen einen großen Benefit in der Aussagekraft dieser Darstellungsweise vermuten [5,7,8,9,10]. Einige dieser Studien beziehen sich hier jedoch auf die subjektive Einschätzung der Untersucher [8,10]. Auch wird in der bisherigen Literatur das Farbbild meist lediglich als zusätzliches Tool in der Bewertung eingesetzt [8,10].

In der vorliegenden Arbeit wurde aus diesem Grund untersucht, ob das Programm syngo® iFlow in der Entscheidungsfindung zur Stentimplantation im Rahmen einer endovaskulären Behandlung bei pAVK hilfreich ist und für sich genommen einen Vorteil gegenüber der monochromatischen Darstellung bietet.

Die Haupthypothese der Arbeit lautet demzufolge: der farbkodierte Algorithmus ist der monochromatischen Darstellung überlegen und bringt einen Vorteil bei der Entscheidung „Stent ja – nein“ während der PTA.

Für die Beantwortung dieser Frage wurden die monochromatischen DSA-Bilder, getrennt von denen mit farbkodierter DSA, drei Ärzten vorgelegt, welche anhand der jeweiligen Bilder eine Entscheidung zum weiteren Vorgehen treffen sollten.

Durch diese Vorgehensweise war es möglich, ein objektives Urteil über die farbkodierte Darstellungsweise zu bekommen. Gerade dieser Aspekt kam in vielen bisherigen Untersuchungen noch zu kurz.

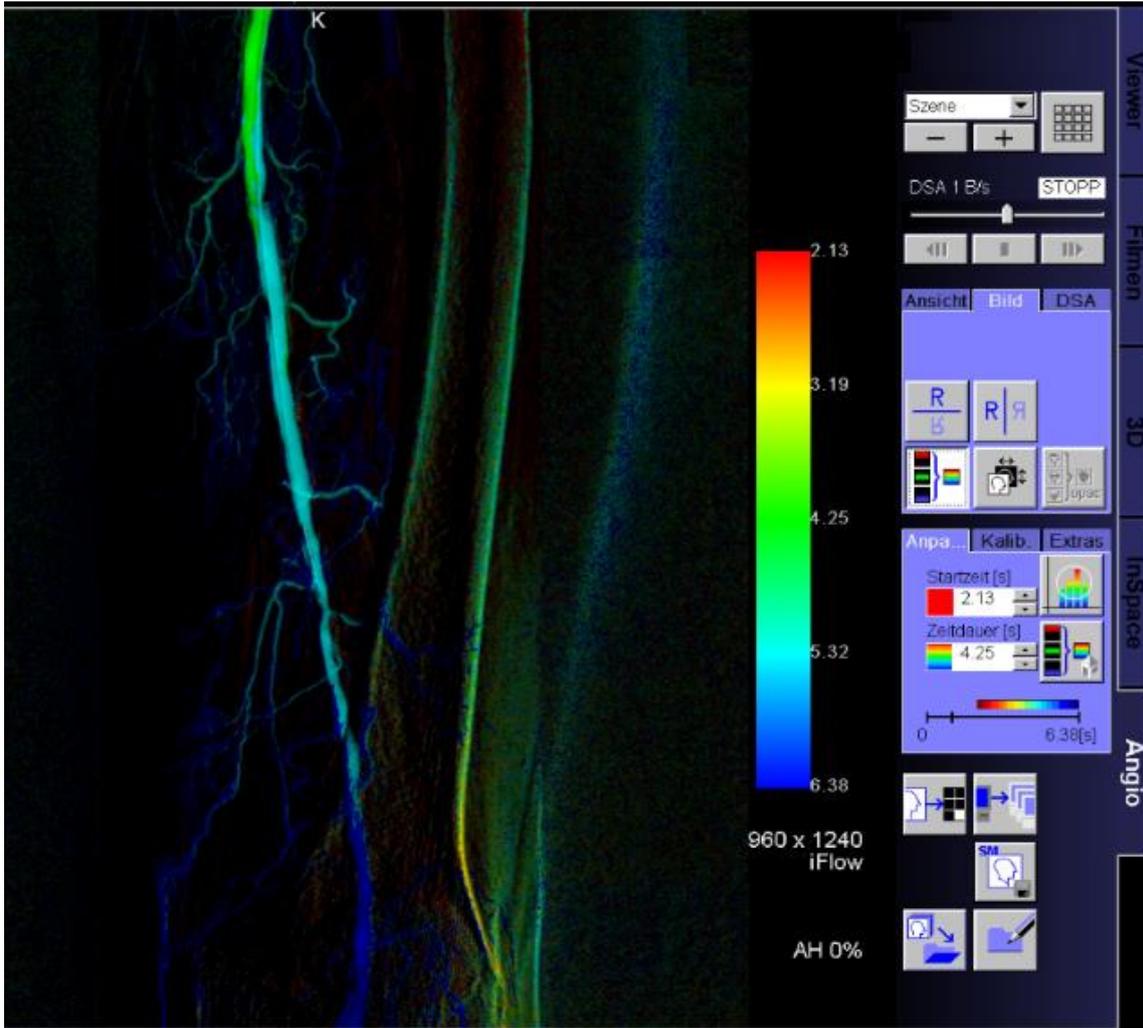


Abb. 1: Beispielbild iFlow

2. Material und Methoden

2.1 Erhebung der Daten

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden Daten von Patienten genutzt, die sich im Zeitraum von April 2014 bis Oktober 2015 im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg einem Eingriff bei pAVK unterzogen hatten. Es wurden Patienten herausgesucht, bei denen eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) der Arteria femoralis superficialis vorgenommen worden war.

Genauere Daten zu den einzelnen Patienten wurden den Patientenakten des Klinikums entnommen.

Die untersuchte Stichprobe umfasste ursprünglich 200 Fälle. Abzüglich derer ohne vollständig auswertbarer Daten blieben 193 Eingriffe.

17 Patienten waren Wiederkehrer, was bedeutet, dass sie im genannten Zeitraum mehrmals einer Intervention unterzogen worden waren. Während einer Intervention wurden bei Gelegenheit mehrere Läsionen im definierten Gebiet behandelt.

So kam insgesamt eine Stichprobe bestehend aus 170 Patienten, 193 Interventionen und 213 einzeln untersuchten Läsionen zustande.

Die Ethikkommission der Universität genehmigte im Schreiben vom 27.06.2016 mit einer Unbedenklichkeitsbescheinigung, Kennzeichen 20160514 01, die Verwendung der anonymisierten retrospektiven Daten (siehe Anhang). Zu beachten ist, dass das Schreiben an den Geburtsnamen der Promovendin adressiert ist.

2.2 Generierung und Bewertung der Bildsequenzen

Die Bewertung der Bilder, welche zuvor an einer Angiographieeinheit vom Typ Axiom Artis Zee® (Siemens, Forchheim, Deutschland) akquiriert worden waren, erfolgte getrennt durch drei Ärzte, im Folgenden Arzt A, B und C genannt. Alle drei waren Radiologen mit jeweils über acht Jahren Erfahrung in der Radiologie einschließlich Facharztausbildung. Die Berufserfahrung, speziell in der Interventionellen Radiologie, war jedoch

unterschiedlich verteilt: Während Arzt A bereits 19 Jahre in diesem Fachbereich praktizierte, arbeitete Arzt B vier Jahre interventionell. Arzt C hatte lediglich zwei Jahre interventionelle Erfahrung. Mit dem untersuchten Programm waren die beteiligten Ärzte ebenfalls unterschiedlich vertraut: Arzt A war bereits sehr routiniert im Umgang mit der polychromatischen Darstellungsweise, Arzt B hatte ebenfalls schon einige Erfahrung diesbezüglich gesammelt. Arzt C hingegen arbeitete während dieser Untersuchung zum ersten Mal mit der farbkodierten DSA. Ein gesondertes Training vor Beginn der Studie gab es nicht.

Zur Auswertung wurden die vorhandenen Datensätze in das Programm übertragen. Hier wurde mittels des Algorithmus aus den monochromatischen Bildsequenzen jeweils ein einzelnes farbkodiertes Bild erzeugt. Eine serielle farbkodierte Darstellung war mit dem verwendeten Programm nicht möglich. Somit entstanden für jede Intervention sowohl monochromatische als auch farbkodierte Bilder. Die Präsentation dieser Pendants geschah in zwei Durchgängen, wobei die monochromatischen Bilder getrennt von denen mit Farbalgorithmus gezeigt wurden. Es wurde darauf geachtet, die beiden Methoden für Bilder gleicher Eingriffe nicht am selben Tag durchzuführen, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden.

Die Ärzte vergaben anhand dieser Bilder bezüglich der Frage zum weiteren Vorgehen in der Intervention Zahlen von 1 bis 5. Diese standen für fünf vordefinierte Bewertungskategorien:

1	sicher kein Stent bzw. keine weitere Intervention nötig
2	wahrscheinlich kein Stent bzw. wahrscheinlich keine weitere Intervention nötig
3	unsicher
4	wahrscheinlich Stent bzw. wahrscheinlich eine weitere Intervention nötig
5	sicher Stent bzw. eine weitere Intervention nötig

Tabelle 1: Bewertungskategorien

Ein Konsensus bezüglich der richtigen Einschätzung wurde zu einem späteren Zeitpunkt (2 Monate nach Interpretation aller Ärzte) von Arzt A und Arzt B gebildet.

2.3 Sammlung und Auswertung der Daten

2.3.1 Verwendete Software

Die DSA Bilder wurden auf einem speziellen Arbeitsplatzcomputer mit dem Betriebssystem WinNT 5.2, SP 2 und mit Hilfe des Programms syngo® XWP (Siemens, Forchheim, Deutschland) aufgerufen. Die Bewertung der Ärzte wurde analog erfasst und später in digitale Form übertragen.

Die Sammlung und Auswertung der Daten erfolgte in anonymisierter Form in einer eigens dafür angelegten Excel-Tabelle. Hierbei kam das Programm Microsoft Office 365 ProPlus mit der Excel Version 1803 zur Anwendung.

Die Beurteilungen der Ärzte wurden anhand von Receiver Operating Characteristics (ROC) Analysen mittels der Software Medcalc® (Version 6.00.014) ausgewertet.

2.3.2 ROC-Analysen

Anhand der ROC-Kurven kann ein Test auf seine Genauigkeit hin überprüft werden. Dafür wird in einem Diagramm die Sensitivität gegen 1-Spezifität aufgetragen. So erhält man eine Kurve, welche die gesamte Variationsbreite der Sensitivitäts- und Spezifitäts-paare eines Testes abbildet und veranschaulicht.

Ginge die Kurve durch die obere linke Ecke des Diagramms, so entspräche das einem idealen Test mit einer Sensitivität und Spezifität von je 100%. Dagegen wäre die Kurve eines Testes, welcher keine Unterscheidung zwischen zwei Zuständen zulässt, eine Diagonale vom Ursprung nach rechts oben. In den meisten Fällen bewegen sich die Kurven zwischen diesen Bereichen. Je näher die Kurve der linken oberen Ecke des Koordinatensystems kommt, desto besser ist die Trennschärfe des Testes [11].

Um die Genauigkeit eines Testes durch eine einzige Zahl auszudrücken, kann die „Area under the curve“, kurz AUC, berechnet werden. Sie liefert Werte zwischen 0.5 und 1. Je höher der Wert, desto genauer ist der Test. Hierbei gehen jedoch wichtige Informationen der ursprünglichen Kurve verloren, weshalb es wichtig ist, diese ebenfalls zu

betrachten. So kann sich die Kurve in ihrem Verlauf ändern oder sich mit der zu vergleichenden Kurve schneiden. Hier wäre die Genauigkeit des einen Testes bis zu diesem Punkt größer, danach aber die des anderen [11].

Aus diesem Grund kann es auch sinnvoll sein, mehrere ROC-Kurven in dasselbe Diagramm zu zeichnen. Hier kann man viele Informationen auf einen Blick ablesen und vergleichen.

Bevor jedoch ein ROC-Graph überhaupt ermittelt werden kann, ist es unabdingbar, den Goldstandard der Testergebnisse zu kennen. Existiert ein solcher nicht, ist es üblich, diesen zum Beispiel durch einen Konsensus festzulegen [11]. Dies ist auch für die vorliegende Arbeit erfolgt, indem zwei Ärzte für jeden Fall anhand aller zugänglichen Bilder eine Entscheidung festlegten (siehe Abschnitt 2.2).

Die Sensitivität kann in Bezug auf diese Arbeit als Anteil der richtig mit Stent bewerteten Läsionen an allen nach dem Konsensus mit Stent zu ver sehenden Läsionen ausgedrückt werden (Sensitivität = richtig mit „Stent“ bewertete Läsionen / alle nach Konsensus mit Stent zu ver sehenden Läsionen).

Die Spezifität stellt den Anteil der Entscheidungen gegen einen Stent an allen nach dem Konsensus nicht mit Stent zu ver sehenden Läsionen dar (Spezifität= richtige Entscheidungen gegen einen Stent / alle nach dem Konsensus nicht mit Stent zu ver sehenden Läsionen).

Die Bestimmung des Cut-off-Wertes wurde anhand des Youden-Index vorgenommen, mit welchem Wertepaare aus möglichst hoher Sensitivität und Spezifität der ROC-Analyse ermittelt werden können.

Youden-Index = Sensitivität + Spezifität – 1

Anhand des auf diese Weise festgelegten Cut-off-Wertes wurden im Anschluss für jeden Arzt und für beide Methoden jeweils Sensitivität und Spezifität aus den „interactive dot diagrams“ abgelesen. Dieses Punkte-Diagramm wurde entsprechend zur jeweiligen ROC-Kurve durch die Software MedCalc® erstellt. Mit dieser Darstellungsweise ist es möglich, den Cut-off-Wert zu verschieben und so unterschiedliche Werte für Sensitivität

und Spezifität zu erhalten. In der vorliegenden Arbeit wurde auf der Grundlage dieser Berechnungen ein Standard-Cut-off von >2 festgelegt.

Positiver und negativer prädiktiver Wert wurden anschließend für denselben Cut-off-Wert wie folgt berechnet:

Der positive prädiktive Wert ergab sich als Anteil der, laut Konsensus, richtig mit „Stent“ beurteilten Läsionen an allen Läsionen, welche durch den jeweiligen Arzt als mit Stent zu versehen beurteilt worden waren.

Der negative prädiktive Wert stellt das Verhältnis zwischen den, nach dem Konsensus, richtig nicht mit Stent versehenen Läsionen und allen Entscheidungen gegen einen Stent des bewertenden Arztes dar.

2.3.3 Statistische Berechnung

Für alle statistischen Tests wurde eine Signifikanz für p kleiner 0,05 angenommen.

Die Nullhypothese war, dass die zu vergleichenden ROC-Kurven (monochromatisch und farbkodiert) gleich verlaufen würden und die AUC den gleichen Wert ergeben würden. Damit hätte die Auswertung mittels farbkodierten Algorithmus keinen Vorteil in der Entscheidungsfindung während einer Intervention.

2.3.4 Übereinstimmung der Bewertungen

Des Weiteren wurden die Bewertungen der Ärzte untereinander mittels Fleiss' Kappa auf Reliabilität überprüft. Da für die Berechnung eines gewichteten (weighted) Kappa für mehr als zwei Untersucher in der Literatur kein allgemeingültiger Goldstandard empfohlen ist [12], wurden zwei unterschiedliche Berechnungen für Kappa angestellt: Zusätzlich zur Berechnung eines ungewichteten Fleiss' Kappa wurden die fünf Bewertungskategorien in drei praxisnahe Entscheidungen unterteilt und so gewichtet. So wurden die Werte 1 (sicher kein Stent) und 2 (wahrscheinlich kein Stent) als Entscheidung gegen einen Stent zusammengefasst. Ebenso wurde mit den Kategorien 4 (wahrscheinlich

Stent) und 5 (sicher Stent) verfahren und für diese Berechnung als Entschluss für einen Stent gewertet. Kategorie 3 (nicht sicher) wurde als eigenes Urteil belassen. Hier wäre es in der Praxis möglich, sich mit einem Kollegen zu beraten, wenn die Darstellung per DSA kein eindeutiges Urteil zulässt.

Die Entscheidung, die Kategorien im Vorfeld zu wichten, war nötig, da für die fünf Bewertungskategorien ein Ordinal-Skalenniveau angenommen werden kann. Somit ist die Übereinstimmung der Ärzte größer, wenn sie zu einer Läsion Bewertungen abgeben, deren Werte näher beieinander liegen. Würde lediglich der Fleiss' Kappa berechnet, würde die Übereinstimmung der Ärzte unterschätzt, da davon auszugehen ist, dass ein Arzt, welcher mit 2 (wahrscheinlich kein Stent) geantwortet hat, in der Praxis tatsächlich keinen Stent nehmen wird. Somit wäre die Entscheidung im Klinikalltag nicht anders, als bei einem anderen Arzt, der mit 1 (sicher kein Stent) bewertet hätte.

Für beide Berechnungen wurden Ergebnisse für κ von weniger als 0,40 als „schwache“ Übereinstimmung gewertet. Bei Werten von über 0,40 bis 0,75 wurde eine mittelmäßige bis gute Einigkeit unter den Ärzten angenommen. Das höchste Maß an Übereinstimmung wurde ab einem κ von über 0,75 definiert [13].

2.3.5 Sicherheit der Entscheidungen

Um die Sicherheit, mit der die Ärzte ihre Antworten gaben, durch eine messbare Größe auszudrücken, wurden die Antwortmöglichkeiten in drei Kategorien zusammengefasst:

Bewertung	Kategorie
1 und 5	sicher
2 und 4	leichte Zweifel
3	unsicher

Tabelle 2: Zusammenfassung der Bewertungskategorien

Der prozentuale Anteil der jeweiligen Kategorien wurde getrennt für die Auswertung der monochromatischen Bilder und die der farbkodierten Bilder berechnet und verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Beim Patientenkollektiv wurden Wiederkehrer im Folgenden als einzelne Patienten gezählt, da sich Daten wie Alter und Risikoprofil ändern konnten und die jeweiligen Patienten De-Novo-Stenosen als Hauptbefund aufwiesen.

So waren es 93 Frauen und 100 Männer im Alter von 35 bis 96 Jahren. Das mittlere Lebensalter (Median) lag bei 77 Jahren.

102 Personen (52,8%) hatten einen Body-Mass-Index von 25 kg/m^2 oder höher und waren somit per definitionem übergewichtig. Von diesen hatten 41 Patienten einen BMI von über 30 kg/m^2 . Ab diesem Wert ist die Adipositas definiert, welche sich weiter in verschiedene Grade einteilen lässt: Adipositas Grad I (BMI $30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$) hatten 34 Patienten, 4 Patienten hatten einen BMI zwischen 35 und $39,9 \text{ kg/m}^2$ und damit Adipositas Grad II. Weitere 3 Patienten wiesen einen Body-Mass-Index von über 40 kg/m^2 auf. Das entspricht einem Adipositas-Grad III.

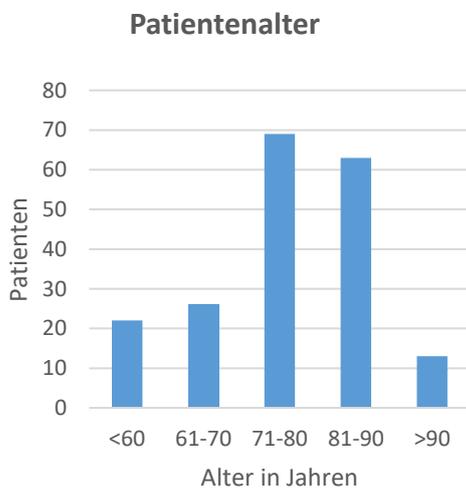


Abb. 2: Patientenalter in Jahren

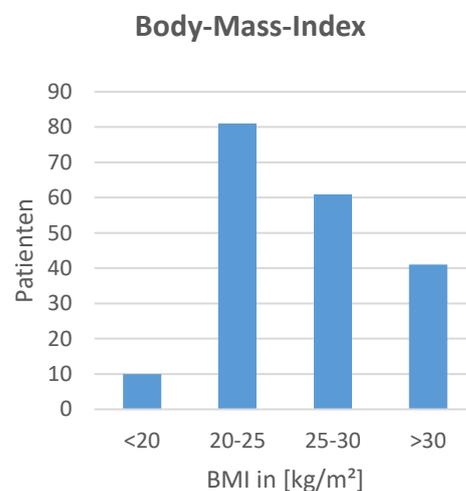


Abb. 3: Body-Mass-Index der Patienten

67 Personen waren Raucher. Davon hatten 17 zum Zeitpunkt des Eingriffs bereits auf einen Nikotinkonsum verzichtet. Die übrigen 126 Personen des Patientenkollektivs waren Nichtraucher.

An Diabetes mellitus waren 87 Patienten erkrankt, davon 82 an Diabetes Typ II. 159 Personen wiesen einen arteriellen Hypertonus auf, 143 hatten bereits eine Niereninsuffizienz.

Ein cerebrales Ereignis in der Vorgeschichte hatten 37 Personen. Bei 67 Patienten war eine Dyslipidämie dokumentiert.

Genauere Angaben, insbesondere zu den Stadien der Vorerkrankungen, sind den Abbildungen 2-6 und der Tabelle 1 zu entnehmen. Weitere Komorbiditäten waren beispielsweise KHK, Erkrankungen der Herzklappen, diabetisches Fuß-Syndrom, Zustand nach Amputation und Alkoholabusus.

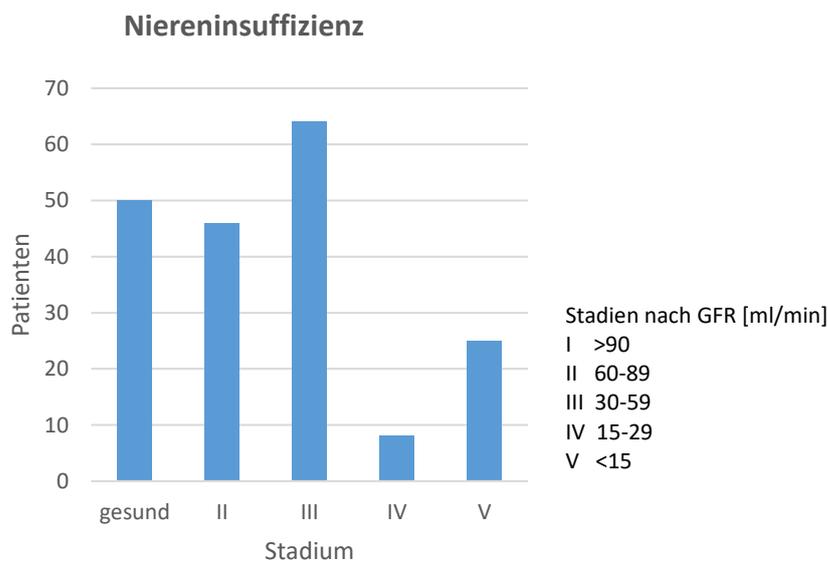


Abb. 4: Niereninsuffizienzstadien nach GFR in [ml/min]

Risikofaktoren und Komorbiditäten

	Betroffen		Nicht Betroffen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Rauchen	67	34,7 %	126	65,3 %
Diabetes	87	45,1 %	106	54,9 %
Übergewicht (BMI > 25 kg/m ²)	102	52,8 %	91	47,2 %
Arterielle Hypertonie	159	82,4 %	34	17,6 %
Dyslipidämie	67	34,7 %	126	65,3 %
Niereninsuffizienz (GFR < 90 ml/min)	143	74,1 %	50	25,9 %
Cerebrales Ereignis	37	19,2 %	156	80,8 %

Tabelle 3: Risikofaktoren und Komorbiditäten der Patienten

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit wird, wie oben beschrieben, nach Fontaine in vier Stadien eingeteilt, wobei das Stadium II nach der beschwerdefreien Gehstrecke nochmals unterteilt wird. Die Patienten teilten sich wie folgt auf die Stadien auf: 9 waren im Stadium IIa, konnten also eine Gehstrecke von über 200 Meter ohne Schmerzen bewältigen. 48 Patienten befanden sich im Stadium IIb und hatten bereits bei einer Gehstrecke unter 200 Metern Schmerzen im Bein. 26 Patienten gaben Schmerzen bereits in Ruhe an, während der überwiegende Teil der Patienten (n=110) bereits trophische Störungen an der unteren Extremität aufwies (Stadium IV).

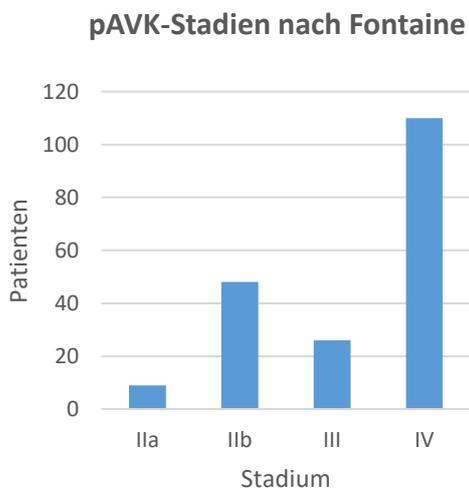


Abb. 5: pAVK-Stadien nach Fontaine

Es wurden 98 Eingriffe auf der linken und 95 auf der rechten Seite vorgenommen. Die Läsionslänge betrug zwischen 1cm und 50cm (Mittelwert 10,46 cm), im Median 5cm.

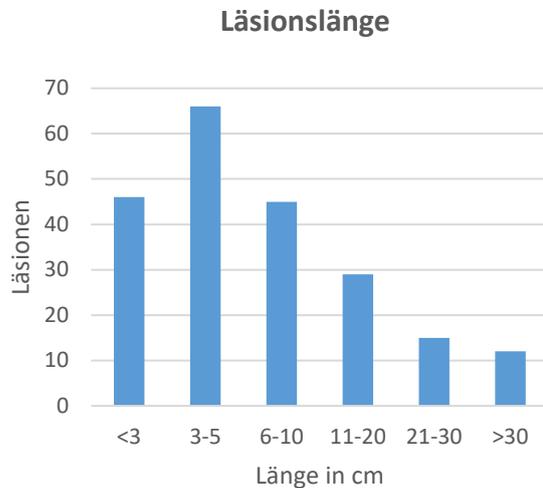


Abb. 6: Verteilung nach Läsionslänge in cm

Von den 213 betrachteten Läsionen wurden während der eigentlichen Interventionen 101 mit einem Stent behandelt. Für die restlichen 112 wurde die Arterie nach der PTA aufgrund des guten technischen Resultats so belassen. 106 Fälle entfielen auf die linke Seite, in 107 Interventionen wurde das rechte Bein behandelt.

3.2 ROC-Analysen

3.2.1 ROC-Analyse - Arzt A

Für Arzt A zeigte sich der Verlauf der ROC-Kurven für die monochromatische Bewertung und den farbkodierten Algorithmus nahezu parallel. Die AUC betrug 0,792 für die Beurteilung anhand der monochromatischen Bilder (95% Konfidenzintervall 0,731 zu 0,844). Für die farbkodierte DSA lag die AUC bei 0,797 (95% Konfidenzintervall 0,737 zu 0,849). Der Unterschied der AUC war mit 0,005 zugunsten der farbkodierten DSA-Bilder nicht signifikant ($p = 0,890$).

Bei einem Cut-off von > 4 zeigt die Kurve leicht bessere Werte für die farbkodierte Darstellung (Sensitivität: farbkodiert 61,9% vs. monochromatisch 56,4%; Spezifität: farbkodiert 92,6% vs. monochromatisch 90,5%). Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Bei dem für diese Arbeit relevanten Cut-off-Wert von >2 schneiden sich die Kurven. Das entspricht gleichen Werten für Sensitivität und Spezifität in beiden Verfahren. Abbildung 7 zeigt die beiden ROC-Kurven für Arzt A im Vergleich.

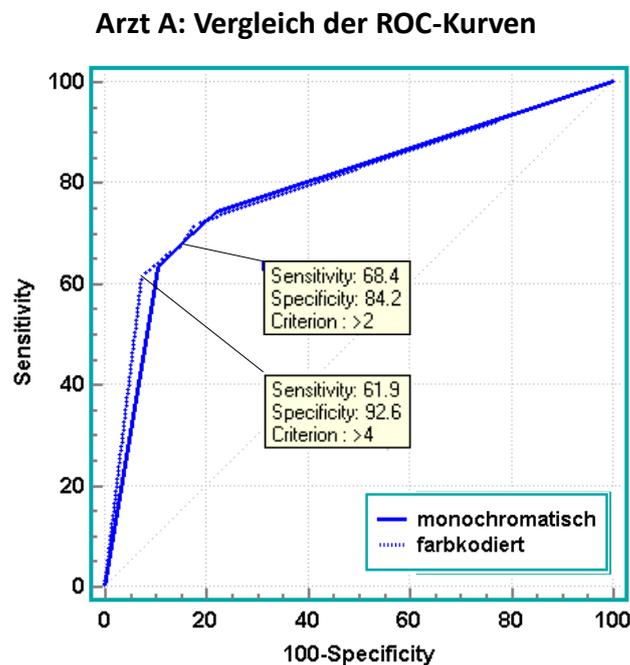


Abb. 7: Vergleich der ROC-Kurven: monochromatisch vs. farbkodiert Arzt A

3.2.2 ROC-Analyse - Arzt B

Die AUC von Arzt B unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant (Unterschied der AUC = 0,022; $p = 0,453$). Die AUC für monochromatisch betrug 0,865 (95% Konfidenzintervall 0,812 zu 0,908). Die AUC für die farbkodierte DSA war mit 0,843 (95% Konfidenzintervall 0,787 zu 0,889) etwas kleiner. In Diagramm 2 sind die ROC-Kurven für Arzt B dargestellt. Hier ist zu sehen, dass die beiden Kurven sich in ihrem Verlauf schneiden. Für einen Cut-off bei >3 wäre die farbkodierte Darstellung sogar etwas besser, wenn auch nicht

signifikant. Wird der Cut-off bei >2 gelegt, wie in dieser Arbeit geschehen, so ist gerade in diesem Bereich die AUC für monochromatisch deutlich größer.

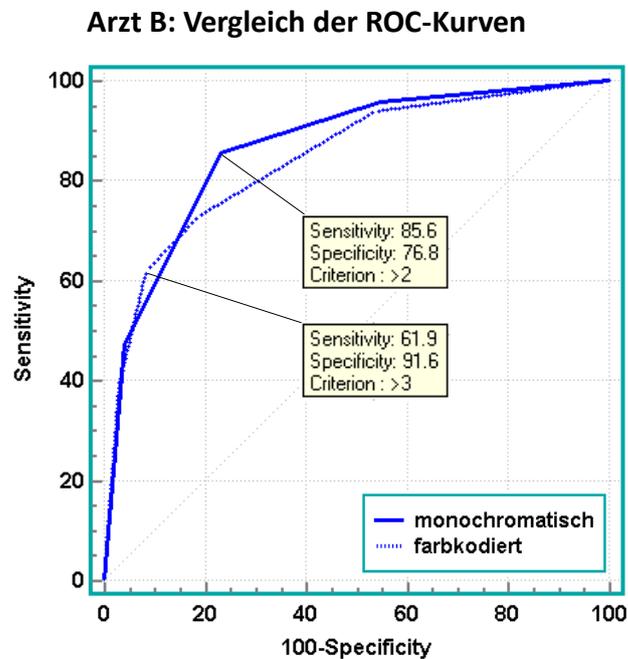


Abb. 8: Vergleich der ROC-Kurven: monochromatisch vs. farbkodiert Arzt B

3.2.3 ROC-Analyse - Arzt C

Abbildung 9 zeigt die ROC-Kurven für Arzt C, hier ist die AUC für monochromatisch mit 0,872 (95% Konfidenzintervall 0,819 zu 0,914) signifikant ($p = 0,023$) größer als die AUC für die farbunterstützte DSA mit 0,804 (95% Konfidenzintervall 0,744 zu 0,855). Der Cut-off bei >2 ist hier wieder von besonderem Interesse, da hier die AUC der monochromatischen Kurve deutlich zum Vorteil für diese Darstellungsweise ausgedehnt ist. Bei gleicher Sensitivität (72,9%) beträgt der Unterschied in der Spezifität über 10 Prozentpunkte.

Arzt C: Vergleich der ROC-Kurven

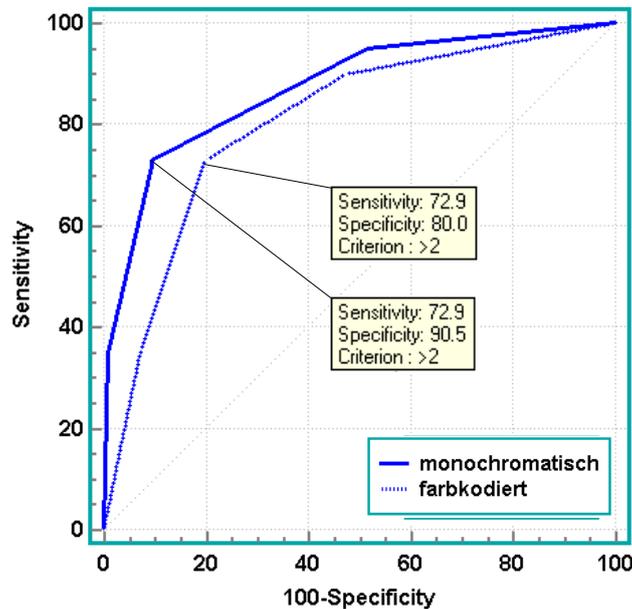


Abb. 9: Vergleich der ROC-Kurven: monochromatisch vs. farbkodiert Arzt C

3.2.4 Vergleiche der ROC-Analysen

Tabelle 4 zeigt einen Überblick über die Werte der ROC-Kurven-Vergleiche.

	Arzt A	Arzt B	Arzt C
ROC-Kurve für monochromatische DSA			
AUC	0,792	0,865	0,872
Standardfehler	0,030	0,025	0,024
95% Konfidenzintervall	0,731 zu 0,844	0,812 zu 0,908	0,819 zu 0,914
ROC-Kurve für farbkodierte DSA			
AUC	0,797	0,843	0,804
Standardfehler	0,030	0,027	0,030
95% Konfidenzintervall	0,737 zu 0,849	0,787 zu 0,889	0,744 zu 0,855
Vergleich			
Unterschied der AUC	0,005	0,022	0,068
Standardfehler	0,040	0,029	0,030
95% Konfidenzintervall	-0,072 zu 0,083	-0,035 zu 0,080	0,009 zu 0,127
Signifikanzniveau	0,890	0,453	0,023

Tabelle 4: Vergleich der ROC-Analysen bei Cut-off >2 zwischen den Ärzten

3.3 Festlegung eines Cut-off-Wertes

Der Cut-off-Wert wurde anhand des Youden-Index ermittelt. Dieser lag für die Mehrzahl der ROC-Kurven bei einem Grenzwert von >2 am höchsten. Somit wurden Bewertungen mit 1 und 2 als Entscheidung, keine Stentimplantation vorzunehmen, zusammengefasst. Die Antwortkategorien von 3 bis 5 wurden als Entschluss für einen Stent gewertet.

Für Arzt A wäre nach dieser Berechnung ein Cut-off-Wert von >3 am besten. Hierbei bewegten sich die Unterschiede des Youden-Index jedoch in einem sehr kleinen Bereich (monochromatisch: 0,526 / 0,527; farbkodiert: 0,522 / 0,532).

Youden-Index		>2			>3		
		Sens	Spez	YI	Sens	Spez	YI
Arzt A	mon	0,684	0,842	0,526	0,632	0,895	0,527
	farbig	0,669	0,853	0,522	0,669	0,863	0,532
Arzt B	mon	0,856	0,768	0,624	0,703	0,842	0,545
	farbig	0,729	0,811	0,540	0,619	0,916	0,535
Arzt C	mon	0,729	0,905	0,634	0,720	0,905	0,625
	farbig	0,729	0,800	0,529	0,729	0,800	0,529

Tabelle 5: Youden-Index bei Cut-off >2 und >3

3.4 Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert

Sensitivität und Spezifität wurden jeweils bei einem Cut-off-Wert von >2 aus den „Interactive dot diagrams“ abgelesen (vergleiche Abbildung 10). Diese Darstellungsweise veranschaulicht als Bestätigung zum Youden-Index, dass der Cut-off bei >2 sinnvoll gewählt wurde.

Arzt B monochromatisch: Interactive dot diagram

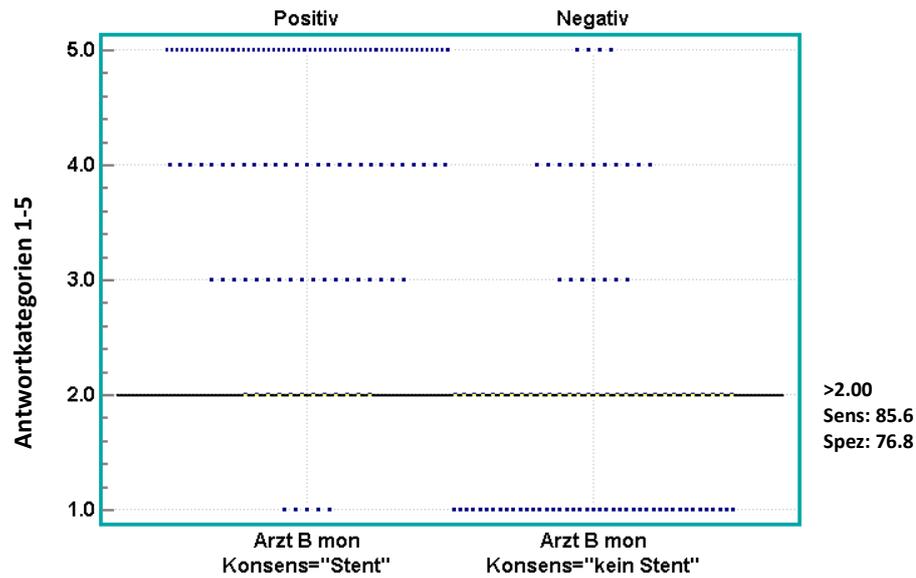


Abb. 10: Arzt B monochromatisch: Interactive dot diagram bei Cut-off >2

Der positive und negative prädiktive Wert der einzelnen Verfahren wurde ebenfalls für einen Cut-off bei >2 berechnet. Die einzelnen Werte sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Ärzte	Ergebnis	monochromatisch	polychromatisch
A	Sensitivität	0,686	0,669
	Spezifität	0,842	0,853
	ppW	0,844	0,849
	npW	0,684	0,675
B	Sensitivität	0,856	0,729
	Spezifität	0,768	0,811
	ppW	0,821	0,827
	npW	0,811	0,706
C	Sensitivität	0,729	0,729
	Spezifität	0,905	0,800
	ppW	0,905	0,819
	npW	0,729	0,704

Tabelle 6: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert der einzelnen Verfahren bei Cut-off >2

3.5 Übereinstimmung der Bewertungen

Die Übereinstimmung der Ärzte wurde mittels Fleiss' Kappa berechnet. Dies ergab für die Bewertungen anhand der monochromatischen Darstellung ein κ von 0,258, für die farbkodierte DSA war κ 0,246. Dies entspricht für beide Methoden einer schwachen Übereinstimmung unter den Ärzten.

Die im Vorfeld gewichteten Antworten, bei denen die Kategorien 1 und 2 zusammengefasst wurden, ebenso wie die Kategorien 4 und 5, ergaben für die monochromatische Darstellung ein κ von 0,459. Die Antworten, welche auf der Betrachtung der polychromatischen Bilder beruhten, wurden mit einer leicht größeren Übereinstimmung gegeben ($\kappa = 0,486$). Beide auf diese Weise ermittelten Werte für κ ergaben mit einem Ergebnis von über 0,40 eine mittelmäßige Einigkeit bei der Entscheidungsfindung.

3.6 Sicherheit bei den Entscheidungen

Für Abbildung 11 wurden die fünf Antwortmöglichkeiten der Ärzte in drei Kategorien zusammengefasst, welche ein unterschiedliches Maß an Sicherheit in der Entscheidung repräsentieren. Das Diagramm zeigt jeweils, welchen prozentualen Anteil diese Kategorien in der Beantwortung der Fragestellung hatten, aufgeschlüsselt nach mono- und polychromatischer Darstellung.

So ist erkennbar, dass die farbkodierte Darstellung leicht mehr Sicherheit vermittelt: Der Anteil an „sicher“ getroffenen Entscheidungen ist etwas auf Kosten der beiden unsichereren Antwortmöglichkeiten verschoben. Dieser Effekt ist jedoch nur sehr schwach ausgeprägt.

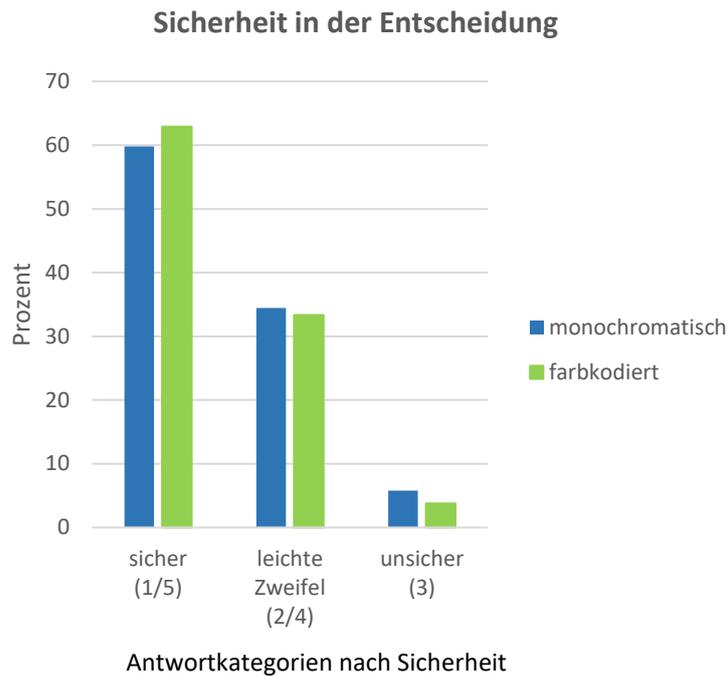


Abb. 11: Antwortkategorien nach Sicherheit in der Entscheidung;
Vergleich monochromatisch - farbkodiert

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob eine farbkodierte DSA die Entscheidung „Stent ja – nein“ gegenüber der monochromatischen Darstellungsweise erleichtert bzw. verbessert.

Insgesamt wurden 213 einzelne Läsionen von 170 Patienten betrachtet und von drei erfahrenen Radiologen bewertet. Die Ärzte teilten ihre Aussagen in fünf vordefinierte Kategorien ein, von 1 (= sicher kein Stent) bis 5 (= sicher Stent). Diese Ergebnisse wurden anhand eines Konsensus evaluiert, welcher von zwei Ärzten gebildet wurde. Die statistische Auswertung erfolgte anhand eines speziellen Computeralgorithmus durch ROC-Kurven. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die farbliche Darstellung der DSA keinen Vorteil gegenüber der monochromatischen DSA in der Entscheidungsfindung der Intervention bringt.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Erhebung der Daten und Eingrenzung auf das Gebiet der AFS

Für die Untersuchung wurden bestehende DSA-Daten von Patienten herangezogen, welche im Zeitraum von April 2014 bis Oktober 2015 durch eine PTA bei pAVK der Arteria femoralis superficialis oder Arteria poplitea behandelt worden waren.

Die so entstandene große Fallzahl von 213 einzelnen beurteilten Läsionen ist eine der Stärken dieser Arbeit und sorgt für eine sehr hohe Aussagekraft. Auch der lange Erhebungszeitraum von 18 Monaten wirkt sich positiv auf die Allgemeingültigkeit der Aussage aus, da kurzzeitige Verzerrungen so ausgeglichen werden konnten. Während in anderen Arbeiten versucht wurde, die Kontrastmittelgabe für die Auswertung nur von einem Arzt vornehmen zu lassen [8,9], können durch den Zeitraum und die große Anzahl an Ärzten, die die Eingriffe durchführten, Unterschiede in der Gabe des Kontrastmittels, die auf den injizierenden Arzt zurückzuführen sind, ausgemittelt werden. Ob diese Vorgehensweise ausreichend ist für eine allgemeingültige Aussage, soll weiter unten genauer diskutiert werden.

Im Fokus der Untersuchung stand die Arteria femoralis superficialis, welche als häufiger Manifestationsort der pAVK gilt (vgl. Einleitung) und damit als eine repräsentative Lokalisation für die Beurteilung einer DSA bei pAVK mit Ausbildung einer Stenose und/oder Okklusion zu werten ist. Auch verläuft die Arterie über weite Strecken ohne nennenswerte Verzweigungen, anders als Arterien der Becken- und Unterschenkeletage. Damit verringert sich eine Verzerrung der Flussgeschwindigkeit durch abzweigende Gefäße.

4.2.2 Bewertung der Bildsequenzen und Konsensus

Die Beurteilung der Bildsequenzen erfolgte durch drei erfahrende Radiologen, welche jeweils unabhängig voneinander ihre Entscheidung bezüglich eines zu setzenden Stents in fünf vordefinierte Kategorien einteilten. Ein Vorteil dieser Vorgehensweise ist, dass so unterschiedliche Vorlieben und Interessen der Ärzte nicht als Gründe für ein bestimmtes Ergebnis angeführt werden können, da die Ärzte lediglich klinische

Entscheidungen trafen und nicht die Darstellungsweise an sich bewerteten. Auch die Tatsache, dass bei allen drei Ärzten einzeln die Grundaussage der Studie bestätigt werden konnte, spricht für sich. Der Vergleich mit einer Gruppe weniger erfahrener Ärzte, wie in anderen Studien geschehen [8,14], wäre wohl auch für diese Arbeit interessant gewesen, da nicht selten ein unterschiedliches Ergebnis der beiden Gruppen zu erwarten ist [8,14]. Dies könnte Gegenstand einer weiteren Arbeit zu diesem Thema sein.

Die Ärzte gelangten nur durch das Betrachten der jeweiligen Bilder zu ihren Entscheidungen. Ihnen war es erlaubt, das Bild zu zoomen und so zu verfahren, wie sie es bei einem herkömmlichen Eingriff in der Praxis tun würden. Jedoch durften keine weiteren Berechnungen oder Darstellungsweisen aufgerufen werden. Einigen Anwendungsmöglichkeiten des Programms syngo® iFlow wurde so keine Beachtung geschenkt. Neben der bildlichen Darstellung, welche in dieser Arbeit allein als Entscheidungskriterium herangezogen wurde, besteht die Möglichkeit, mit dem Programm verschiedene Parameter zu berechnen: „Es ist möglich, Flusskurven für einzelne Punkte zu ermitteln und darzustellen. Des Weiteren kann das Programm den Ein- und Ausfluss von Kontrastmittel in beliebigen Punkten oder Regionen (jeglicher Form) auswerten, so dass die Blutflussparameter einer benutzerdefinierten Region, wie die Zeit bis zur maximalen Kontrastmitelanreicherung oder die Fläche unter der Kurve betrachtet werden können.“ [6]. Absolute Zahlen statt bildlicher Darstellungen hätten sicher ein objektiveres Entscheidungskriterium für diese Arbeit dargestellt, jedoch wurde auf Kosten weiterer Möglichkeiten des Programms versucht, die Bedingungen dieser Studie möglichst an die realen Umstände einer Intervention anzupassen. Diese Vorgehensweise kann als Stärke der Arbeit in Bezug auf ihre Aussagekraft für die Praxis gewertet werden, könnte aber dazu führen, dass syngo® iFlow tendenziell zu schlecht beurteilt wurde.

Während eine klinische Entscheidung nie allein anhand eines Instruments getroffen wird, basierte die Beurteilung der Ärzte in dieser Studie rein auf dem Betrachten der DSA. In der Realität werden selbstverständlich Größen wie Alter und Komorbiditäten in einen Handlungsentschluss mit einbezogen. Beispielsweise wäre man bei einem Patienten mit Diabetes mellitus eher zurückhaltend, was das Legen eines Stents anbelangt [15]. Personenbezogene Informationen zu den Patienten wurden in dieser Studie den

Ärzten jedoch bewusst nicht präsentiert, um ein mögliches Erinnern an die Intervention zu vermeiden.

Den Konsensus bildeten zwei der drei Ärzte anhand aller zur Verfügung stehenden Bilder. Es könnte bemängelt werden, dass dadurch, dass die Ärzte sozusagen ihren eigenen Konsensus festlegten, die Ergebnisse dieser beiden Ärzte nur bestätigt würden. Somit wäre kein echter Goldstandard für die Beantwortung der Frage geschaffen. Die Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität, sowie der positive und negative prädiktive Wert unterscheiden sich jedoch nicht grundlegend von denen des dritten Arztes, waren also nicht signifikant höher. Das lässt vermuten, dass die Ärzte für den Konsensus tatsächlich eine unabhängige Entscheidung getroffen haben. Die Anzahl beurteilender Ärzte wäre jedoch im Hinblick auf vergleichbare Studien ausbaufähig gewesen [8,14]. Zusätzlich zum Konsensus wäre die Messung valider Parameter, wie dem ankle-brachial-index (ABI), eine Möglichkeit gewesen, die Entscheidungen anhand belegbarer Messwerte zu evaluieren. In einigen Studien [5,7] wird auf den ABI als „weithin akzeptierter Parameter, um die Schwere der pAVK zu beurteilen“, zurückgegriffen [5]. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war es allerdings nicht möglich, diese Daten zu akquirieren.

Eine der größten Stärken dieser Studie kann in der Objektivität der Methode, mit der die Haupthypothese beantwortet wurde, gesehen werden. Die Entscheidungen der Ärzte für oder gegen einen Stent, welche jeweils getrennt anhand der monochromatischen DSA-Bilder und mittels Farbkodierung getroffen wurden, wurden anhand eines Konsensus evaluiert. Damit wird die Aussage der Arbeit objektiviert, da das Urteil der Ärzte selbst bewertet werden konnte und nicht die Ärzte es waren, die, wie in anderen Studien, ihre subjektive Meinung zu einer Methode gaben [8,10].

4.2.3 Auswertung mittels ROC-Kurven

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels eines speziellen Computeralgorithmus durch ROC-Analysen. Durch eine ROC-Analyse kann ein Test auf seine Genauigkeit hin überprüft werden und leicht mit dem bisherigen Goldstandard auf dem Gebiet verglichen werden. Die Frage der Studie war es, ob und wie gut es mit der farbkodierten DSA

für Ärzte möglich ist, zwischen zwei Zuständen (Stent ja – nein) zu unterscheiden. Diese Fähigkeit zur Diskriminierung zweier Zustände ist genau das, was mittels ROC-Analyse berechnet werden kann [11]. Deshalb ist sie ein gängiges Instrument, um neue Testverfahren zu überprüfen, und kommt daher in zahlreichen Studien zur Anwendung [14,16,17]. Zweig und Campbell unterstreichen in ihrer Publikation von 1993, welche ein „fundamentales Evaluations-Instrument“ die ROC-Analyse für die Medizin darstellt [11].

Ohne eine solche ROC-Analyse beruhen Vergleiche entweder auf subjektiven Beurteilungen der verschiedenen Methoden [8,10], oder bisherige Instrumente geben den Maßstab allein vor, ohne selbst auf Genauigkeit überprüft werden zu können [7]. Beide Vorgehensweisen sind jedoch nicht optimal, um ein neues Verfahren auf seine Aussagekraft hin zu testen.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Haupthypothese „Die angiographische Farbkodierung bringt einen Vorteil in der Entscheidungsfindung „Stent ja – nein“ gegenüber der monochromatischen Darstellung einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA)“ muss aufgrund der in Punkt 3 beschriebenen Ergebnisse verworfen werden. Die Nullhypothese kann bestätigt werden. Die farbkodierten Bilder sind für sich betrachtet nicht besser als die monochromatische DSA.

Im Detail ist es sogar so, dass bei Arzt C die monochromatischen DSA-Sequenzen signifikant bessere Ergebnisse lieferten als das mit farbkodierter DSA berechnete Pendant. Für die Bewertung der anderen beiden Ärzte spielte es keine Rolle, mit welcher Darstellung sie ihre Entscheidung trafen.

Die Tatsache, dass die Ärzte A und B bei der Evaluation der DSA-Bilder annähernd gleiche Resultate im monochromatischen und farbkodierten Modus zeigten, dürfte auf ihre jahrelange Erfahrung in Diagnostik und Therapie zurückzuführen sein.

Für den signifikanten Unterschied bei Arzt C könnte angeführt werden, dass dieser bisher als einziger der drei Ärzte überhaupt nicht vertraut mit der farblichen Präsentation war. Sein erster Kontakt mit der farbkodierten DSA war während dieser Studie. Des

Weiteren hat dieser Arzt, verglichen mit den anderen beiden, auch die geringste Erfahrung im Bereich der interventionellen Radiologie.

Bezüglich der fehlenden bis moderaten Übereinstimmungen der Bewertungen unter den Ärzten A, B und C wird deutlich, dass eine farbliche oder monochromatische Analyse eines Bildes offenbar nicht allein entscheidend für die Frage „Stent“ versus „kein Stent“ ist. Vielmehr dürften hier auch andere Kriterien in die Entscheidungsfindung miteinfließen, wie z.B. Reststenose > 30%, elastisches Gefäßrecoiling oder Dissektion bzw. flusslimitierende Dissektion. In diesem Zusammenhang sei anzumerken, dass beide Bilddarstellungsmethoden immer nur als Einzelbild wiedergegeben wurden, da die farbkodierte DSA keine serielle Darstellung zuließ und somit ein Bias zugunsten der monochromatischen DSA vermieden werden sollte.

Das tendenziell schlechtere Ergebnis für die farbliche Variante kann viele mögliche Ursachen haben. Ein wichtiger Grund ist sicherlich, dass das Hauptaugenmerk hier auf der Kontrastmittelanflutung pro Zeit liegt, während andere wichtige Kriterien in den Hintergrund rücken. Gerade die Morphologie des Gefäßes ist jedoch ein grundlegendes Merkmal, welches in die Interventionsentscheidung mit einfließen sollte [2]. In der monochromatischen DSA stehen diese beiden Kriterien gleichberechtigt nebeneinander. Dagegen wird dem Grad der Verengung eines Gefäßes möglicherweise weniger Beachtung geschenkt, wenn das ganze Gefäß in einem gleichmäßigen „Grün“ aufleuchtet. Abbildung 12 zeigt eine DSA-Serie, bei welcher die farbkodierte Darstellung in die Irre führen kann. Während monochromatisch aufgrund der Unregelmäßigkeiten deutlich zu erkennen ist, dass nach der PTA das Gefäß dissektionsbedingt nicht ohne einen Stent belassen werden sollte, so suggeriert die einheitliche Färbung im Farbbild einen guten Fluss im Gefäß.

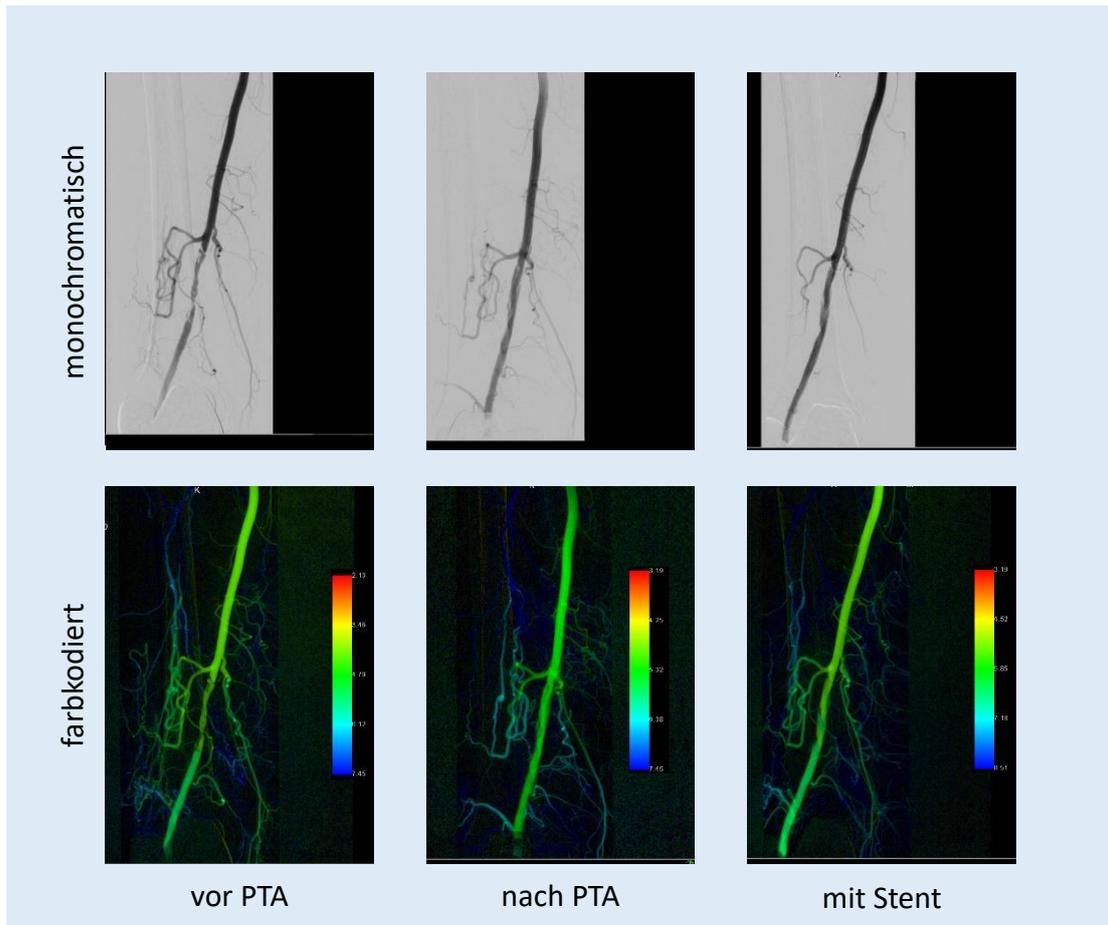


Abb. 12: Beispielbild: Monochromie mit besserer Detailerkennbarkeit als Polychromie;
Fallnummer 541; vor PTA, nach PTA, mit Stent

Dagegen unterstreicht Abbildung 13, wie prägnant die farbliche Darstellung in anderen Fällen sein kann. Hier ist die Beschleunigung des Gefäßflusses von Bild zu Bild deutlich anhand der Farben erkennbar. In der letzten Aufnahme beweist die Funktionsaufnahme mit einem einheitlichen Grün im Vergleich zum vorherigen Dunkelblau die Verbesserung des Blutflusses durch den Stent.

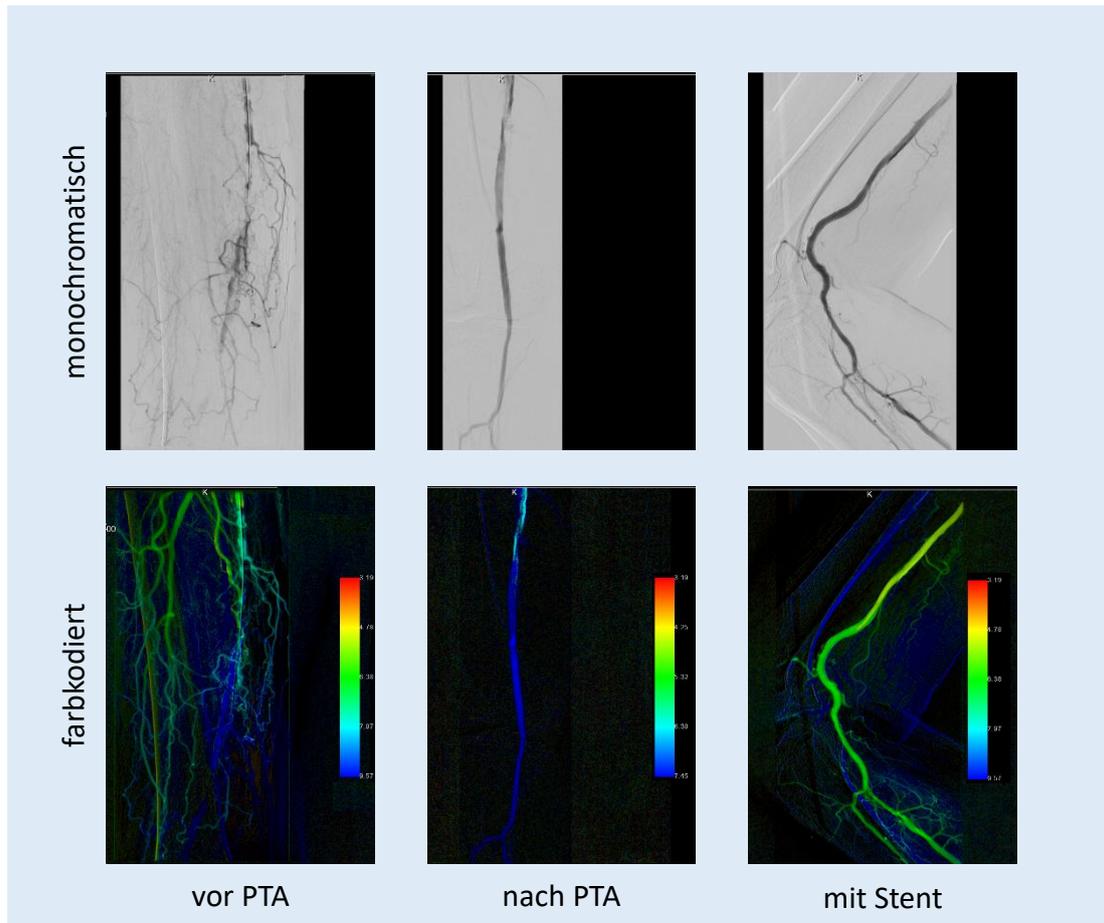


Abb. 13: Beispielbild: gute Darstellung des Gefäßflusses durch farbkodierte DSA; Fallnummer 578; vor PTA, nach PTA, mit Stent

Eine Arbeit aus dem Jahr 2014 stellt dagegen die Aussagekraft der farbkodierten Kontrastmittelanflutung für die DSA insgesamt in Frage. Untersucht wurde hier der Einfluss unterschiedlicher Katheterpositionen, Injektionsgeschwindigkeiten und Injektionsvolumina auf die berechneten Parameter anhand eines Modells. Die Autoren der Studie kamen zu dem Ergebnis, dass mit solchen „Parametric imaging maps“ allein keine Diagnose gestellt werden kann [18], da „die Abhängigkeit der Parameter von der Injektionstechnik, der Katheterposition und der Bolusgröße es nahezu unmöglich machen, einen Parameter auf einen bestimmten Gesundheitszustand zu beziehen.“ [18] Dahingegen sei die Technik sinnvoll, um Vergleiche innerhalb eines Patienten anzustellen, zum Beispiel während verschiedener Schritte einer Intervention.

Umso mehr ist daher hervorzuheben, dass die Farbkodierung als neu angewandte Methode ähnlich gut abschnitt wie die über Jahre in der täglichen Routine als Goldstandard angewandte monochromatische DSA [5,19]. Gerade weil es wohl eher als zusätzliches Instrument gedacht ist, um alle Informationen einer DSA auszuschöpfen [20], ist dieses Ergebnis nicht selbstverständlich. Auch werden in den entsprechenden Programmen lediglich Informationen verarbeitet, welche auf Grundlage der monochromatischen DSA gewonnen wurden. Jedoch ermöglicht die Technik, Parameter der DSA zu ermitteln und zu visualisieren, was für einen Menschen nicht möglich wäre [8]. Es unterstreicht das Fazit der oben genannten Studie von Ionita [18], dass die Technik durchaus sinnvoll während ein und derselben Intervention verwendet werden kann, um die Unterschiede innerhalb eines Patienten zu verdeutlichen. Gerade die abschließende Beurteilung nach einem Eingriff könnte ohne zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten oder andere zeitaufwendige Methoden durch die farbkodierte DSA verbessert werden [19].

Für diese Arbeit wird lediglich die Frage beantwortet, ob die farbkodierte DSA allein einen Vorteil in der Beurteilung einer Stenose bringt. Interessant wäre, ob die Kombination der beiden Methoden nicht ein umfassenderes Bild der Läsion liefern könnte. Einige Studien zu dieser Thematik verweisen schon auf einen entsprechenden Benefit [5,7,8,9,17,19]. Der routinemäßige Einsatz beider Darstellungsweisen in Kombination würde auch zu einer größeren Kompetenz im Umgang mit der farblichen Darstellungsweise führen. Dies könnte es den Ärzten ermöglichen, bestimmte Fehleinschätzungen, wie beispielsweise im Falle einer Dissektion, zu vermeiden und andererseits die Vorteile beider Programme zu vereinen. Zudem könnte untersucht werden, inwieweit sich mit dem Programm während einer Intervention arbeiten lässt. Eine prospektiv angelegte Untersuchung wäre vorstellbar, in der bei einer Gruppe von Patienten beide Verfahren während der Intervention zur Anwendung kommen, während die Vergleichsgruppe wie bisher mit der monochromatischen DSA beurteilt wird.

Auch eine Auswertung der Bilder, bei welcher alle Möglichkeiten des neuen Programms ausgeschöpft werden, wäre eine wichtige Untersuchung, um das Programm als solches ausreichend beurteilen zu können.

Es stellt sich auch insgesamt die Frage, ob sich aus der Arbeit eine mögliche Empfehlung zum Umgang und zur Bewertung neuer Programme für den Klinikalltag ableiten lässt. Eine der Hauptlimitationen dieser Arbeit war die geringe Zahl der Ärzte mit zusätzlich fortgeschrittenem Erfahrungsniveau. Gerade hieraus ergibt sich, dass neue Programme und Methoden möglichst vielen Ärzten unterschiedlicher Erfahrungsstufen offenstehen sollten. Nur so kann sichergestellt werden, dass nicht nur Neuerungen für eine bestimmte Zielgruppe Eingang in die tägliche Routine finden.

4.4 Limitationen dieser Arbeit

Durch im Folgenden beschriebene Herangehensweisen ist die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit limitiert: An der Auswertung der Bilder waren lediglich drei Ärzte beteiligt. Sowohl eine größere Anzahl als auch der Vergleich unterschiedlicher Erfahrungsstufen der Ärzte hätte einen Zugewinn an Information bedeuten können.

Das retrospektive Studiendesign der Arbeit limitiert an sich die Möglichkeiten. So konnten keine zusätzlichen Bewertungsparameter erhoben werden, wie z.B. der ankle-brachial-index. Auch konnte die manuelle Kontrastmittelapplikationsgeschwindigkeit der verschiedenen Radiologen rückwirkend nicht überprüft werden. Diese stellt jedoch die Grundlage der farbkodierten DSA dar. Ohne diese Information ist ein Rückschluss auf mögliche Verzerrungen dahingehend nicht möglich. Ein Vergleich zwischen den einzelnen interventionell tätigen Ärzten der Abteilung anhand der Kontrastmittelanflutzeiten wäre eine Möglichkeit gewesen, diesen Bias zu untersuchen, was jedoch nicht erfolgt ist.

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden Wiederkehrer für die Darstellung der Risikofaktoren als einzelne Patienten gewertet, da sich Daten wie Alter und Risikoprofil ändern konnten. Dies könnte jedoch dazu geführt haben, dass bestimmte Risikofaktoren zu stark gewichtet wurden.

Auch wurden die Möglichkeiten der Ärzte bei der Bewertung eingeschränkt. Diese erfolgte nur anhand der jeweiligen Bilder. So kamen nicht alle Instrumente des

untersuchten Programms zur Anwendung, was das Programm tendenziell zu schlecht dargestellt hat. Auch konnten aufgrund dieser Vorgehensweise keine Informationen über die Patienten in die Entscheidung mit einfließen, was ebenfalls die Aussagekraft im Hinblick auf die Realität limitiert.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, objektiv zu untersuchen, ob die farbige DSA-Darstellungsweise besser als die monochromatische dazu geeignet ist, eine Entscheidung über eine mögliche Stentimplantation zu treffen.

Dafür wurden DSA-Daten des Universitätsklinikums Würzburg aus der Zeit von April 2014 bis Oktober 2015 retrospektiv ausgewertet. Drei Ärzten wurden einzeln die monochromatischen Bilder, getrennt von den farbkodierten Bildern, präsentiert. Diese vergaben Bewertungen von 1 (sicher kein Stent) bis 5 (sicher Stent). Diese Entscheidungen wurden mit einem Konsensus, der aus zwei Ärzten gebildet wurde, verglichen. Anhand von ROC-Analysen konnte so die Treffsicherheit der Entscheidungen evaluiert werden.

Die These, dass die farbkodierte Darstellungsweise für sich genommen besser ist, musste verworfen werden. Für zwei der drei Ärzte ergaben beide Methoden ähnliche Ergebnisse, während die Entscheidungen des dritten Arztes, die auf den monochromatischen Bildern basierten, signifikant besser waren.

Interessant wäre, ob die beiden verglichenen Methoden kombiniert bessere Ergebnisse erzielen könnten als eine Methode für sich allein und wie praktikabel die farbkodierte Darstellungsweise dann während einer Intervention verwendet werden kann. Hierfür sind weitere Studien, ggf. mit größeren Arztvergleichsgruppen (Board-zertifizierte versus Nicht-Board-zertifizierte interventionelle Radiologen), nötig.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABI	anle-brachial-index
AFS	Arteria femoralis superficialis
AP	Arteria poplitea
AUC	Area under the curve; Fläche unter der Kurve, hier: der ROC-Kurve
BMI	Body-Mass-Index
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
k.A.	keine Angabe
mon	monochromatisch
npW	negativer prädiktiver Wert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
ppW	positiver prädiktiver Wert
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
ROC	Receiver Operating Characteristic
Sens	Sensitivität
Spez	Spezifität
TASC	Trans-Atlantic Intersociety Consensus
vs.	versus
YI	Youden-Index

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Beispielbild iFlow	4
Abb. 2: Patientenalter in Jahren.....	11
Abb. 3: Body-Mass-Index der Patienten	11
Abb. 4: Niereninsuffizienzstadien nach GFR in [ml/min]	12
Abb. 5: pAVK-Stadien nach Fontaine	13
Abb. 6: Verteilung nach Läsionslänge in cm.....	14
Abb. 7: Vergleich der ROC-Kurven: monochromatisch vs. farbkodiert Arzt A.....	15
Abb. 8: Vergleich der ROC-Kurven: monochromatisch vs. farbkodiert Arzt B.....	16
Abb. 9: Vergleich der ROC-Kurven: monochromatisch vs. farbkodiert Arzt C.....	17
Abb. 10: Arzt B monochromatisch: Interactive dot diagram bei Cut-off >2	19
Abb. 11: Antwortkategorien nach Sicherheit in der Entscheidung; Vergleich monochromatisch - farbkodiert	21
Abb. 12: Beispielbild: Monochromie mit besserer Detailerkennbarkeit als Polychromie; Fallnummer 541; vor PTA, nach PTA, mit Stent.....	27
Abb. 13: Beispielbild: gute Darstellung des Gefäßflusses durch farbkodierte DSA; Fallnummer 578; vor PTA, nach PTA, mit Stent.....	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bewertungskategorien	6
Tabelle 2: Zusammenfassung der Bewertungskategorien.....	10
Tabelle 3: Risikofaktoren und Komorbiditäten der Patienten	14
Tabelle 4: Vergleich der ROC-Analysen bei Cut-off >2 zwischen den Ärzten	17
Tabelle 5: Youden-Index bei Cut-off >2 und >3	18
Tabelle 6: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert der einzelnen Verfahren bei Cut-off >2	19

Literaturverzeichnis

- 1 Herold G. **Innere Medizin**. Herold, G. Köln, (2015) S.802-805
- 2 Katsanos K., Tepe G., Tsetis D., Fanelli F. **Standards of Practice for Superficial Femoral and Popliteal Artery Angioplasty and Stenting**. Cardiovasc Intervent Radiol (2014) 37:592-603. doi:10.1007/s00270-014-0876-3
- 3 AMBOSS **Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)** (2018) aufgerufen am: 11.11.2018 <https://www.amboss.com/de/library#xid=ch0a1f&anker=Zd584cb7826882d8700c2177dfb196941>
- 4 Kickuth R., Keo H.K., Triller J., Ludwig K., Do D.D. **Initial Clinical Experience with the 4-F Self-expanding XPERT Stent System for Infrapopliteal Treatment of Patients with Severe Claudication and Critical Limb Ischemia**. J Vasc Interv Radiol. (2007) 18:703-708. doi: 10.1016/j.jvir.2007.03.012
- 5 Lou W.S., Su H.B., Huang K.Y., He X., Chen L., Chen G.P., Shi W.Y., Han J.F., Gu J.P. **Evaluation of Distal Hemodynamic Changes of Lower Extremity after Endovascular Treatment: Correlation between Measurements of Color-Coded Quantitative Digital Subtraction Angiography and Ankle-Brachial Index**. J Vasc Interv Radiol. (2016) Jun;27(6):852-8. doi: 10.1016/j.jvir.2016.02.011
- 6 Siemens Healthineers **syngo iflow** zuletzt aufgerufen am 05.04.2020 <https://www.healthcare.siemens.com/angio/options-and-upgrades/clinical-software-applications/syngo-iflow>
- 7 Kostrzewa M., Kara K., Pilz L., Mueller-Muertz H., Rathmann N., Schoenberg S.O., Diehl S.J. **Treatment Evaluation of Flow-Limiting Stenoses of the Superficial Femoral and Popliteal Artery by Parametric Color-Coding Analysis of Digital Subtraction Angiography Series**. Cardiovasc Intervent Radiol (2017) 40:1147-1154. doi:10.1007/s00270-017-1670-9
- 8 Strother C.M., Bender F., Deuerling-Zheng Y., Royalty K., Pulfer K.A., Baumgart J., Zellerhoff M., Aagaard-Kienitz B., Niemann D.B., Lindstrom M.L. **Parametric color coding of digital subtraction angiography**. AJNR Am J Neuroradiol. (2010) 31(5):919-24. doi: 10.3174/ajnr.A2020
- 9 Tan R.Y., Chong T.T., Tsai F.C., Pang S.C., Lee K.G., Gogna A., Huiying Ong A., Tan C.S. **A pilot study on adjunctive use of parametric colour-coded digital subtraction angiography in endovascular interventions of haemodialysis access** BMC Medical Imaging (2018) 18:28. doi: 10.1186/s12880-018-0270-8
- 10 Tinelli G., Minelli F., De Nigris F., Vincenzoni C., Filipponi M., Bruno P., Massetti M., Flex A., Iezzi R. **The potential role of quantitative digital subtraction angiography in evaluating type B chronic aortic dissection during TEVAR: preliminary results**. Eur Rev Med Pharmacol Sci. (2018) 22(2):516-522. doi: 10.26355/eurrev_201801_14204

- 11 Zweig M.H., Campbell G. **Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine.** Clin Chem. (1993) Apr;39(4):561-77
- 12 Berry K.J., Johnston J.E., Mielke P.W.Jr. **Weighted kappa for multiple raters** Percept Mot Skills. (2008) Dec;107(3):837-48. doi: 10.2466/pms.107.3.837-848
- 13 Fleiss J.L. **Statistical methods for rates and proportions** 2nd edn New York, USA: Wiley (1981)
- 14 Kirchner J., Gadek D., Goltz J.P., Doroch-Gadek A., Stückradt S., Liermann D., Kickuth R. **Standard versus inverted digital luminescence radiography in detecting pulmonary nodules: A ROC analysis.** Eur J Radiol 82 (2013) 1799-1803. doi:10.1016/j.ejrad.2013.05.001
- 15 Sabeti S., Mlekusch W., Amighi J., Minar E., Schillinger M. **Primary patency of long-segment self-expanding nitinol stents in the femoropopliteal arteries.** J Endovasc Ther. (2005) Feb;12(1):6-12. doi: 10.1583/04-1359.1
- 16 Kickuth R., Laufer U., Hartung G., Gruening C., Stueckle C., Kirchner J. **3D CT Versus Axial Helical CT Versus Conventional Tomography in the Classification of Acetabular Fractures: A ROC Analysis.** Clinical Radiology (2002) 57: 140-145. doi:10.1053/crad.2001.0860
- 17 Lin C.J., Hung S.C., Guo W.Y., Chang F.C., Luo C.B., Beilner J., Kowarschik M., Chu W.F., Chang C.Y. **Monitoring peri-therapeutic cerebral circulation time: a feasibility study using color-coded quantitative DSA in patients with stenotic occlusive arterial disease.** Am J Neuroradiol. (2012) Oct;33(9):1685-90. doi: 10.3174/ajnr.A3049
- 18 Ionita C.N., Garcia V.L., Bednarek D.R., Snyder K.V., Siddiqui A.H., Levy E.I., Rudin S. (2014) **Effect of injection technique on temporal parametric imaging derived from digital subtraction angiography in patient specific phantoms.** Proc SPIE Int Soc Opt Eng. (2014) doi:10.1117/12.2041347
- 19 Ghibes P., Partovi S., Grözinger G., Martirosian P., Schick F., Nikolaou K., Ketelsen D., Syha R., Grosse U. **Reliability and Accuracy of Peri-Interventional Stenosis Grading in Peripheral Artery Disease Using Color-Coded Quantitative Fluoroscopy: A Phantom Study Comparing a Clinical and Scientific Postprocessing Software.** Biomed Res Int. (2018) Jul 24;2018:6180138. doi: 10.1155/2018/6180138
- 20 Benndorf G. **Color-Coded Digital Subtraction Angiography: The End of a Monochromatic Era?** Am J Neuroradiol (2010) 31:925-27 doi: 10.3174/ajnr.A2077

- 21 Goltz J.P., Ritter C.O., Kellersmann R., Klein. D., Hahn D., Kickuth R. **Endovascular Treatment of Popliteal Artery Segments P1 und P2 in Patients With Critical Limb Ischemia: Initial Experience Using a Helical Nitinol Stent With Increased Radial Force.** J Endovasc Ther (2012) 19:450-456
- 22 Gwet, K.L. **Handbook of Inter-Rater Reliability.** Advanced Analytics, LLC, Gaithersburg (2014)
- 23 Youden W.J. **Index for rating diagnostic tests.** Cancer (1950) 3: 32–35. doi:10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::aid-cnrcr2820030106>3.0.co;2-3

Anhang: Schreiben der Ethikkommission



**Ethik-Kommission
bei der Medizinischen Fakultät**



Ethik-Kommission • Versbacher Str. 9 • 97078 Würzburg

Frau Irina Werner

Ethik-Kommission
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Versbacher Str. 9
97078 Würzburg

Vorsitzende: Prof. Dr. E.-B. Bröcker
Geschäftsführer: Dr. R. Wölfel
Sekretariat: S. Schmidt/M. Keidel/M. Geiger
Telefon 0049 (0)931 31 48315
Telefax 0049 (0)931 31 87520
ethikkommission@uni-wuerzburg.de
www.ethik-kommission.medin.uni-wuerzburg.de

Würzburg, 27.06.2016

bei Schriftwechsel bitte angeben: 20160514 01

Beratung - Doktorarbeiten mit retrospekt. Pt-Daten

Projekt: Anwendung des IFLOW Algorithmus bei AVK der Arteria femoralis superficialis.

Sehr geehrte Frau Werner,

zu Ihrer Anfrage vom 10.04.2016 zur retrospektiven Auswertung von Patienten- oder Untersuchungsdaten und deren Verwendung in Promotionsarbeiten oder in Publikationen nimmt die Ethik-Kommission wie folgt Stellung.

Grundsätzlich gilt bei einer Auswertung von bereits vorhandenen, klinikinternen anonymisierten Routinedaten bzw. Daten von individuellen Heilversuchen, dass keine Beratung durch die oder eine Antragstellung bei der Ethik-Kommission nach geltendem Recht erforderlich ist.

Es obliegt dem verantwortlichen Untersucher dafür Sorge zu tragen, dass lediglich Daten in die Auswertung einfließen, die unter Beachtung einschlägiger rechtlicher Vorgaben als auch berufsethischer Aspekte generiert wurden und dass geltende Datenschutzbestimmungen eingehalten werden.

Mit freundlichen Grüßen

Ausgefertigt im Auftrag

Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker
Seniorprofessorin
Vorsitzende der Ethik-Kommission

Dr. med. Reinhard Wölfel
Geschäftsführer der Ethik-Kommission

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Ralph Kickuth danke ich für die Überlassung des Themas, die begeisterte Mitarbeit und die Betreuung während meiner Arbeit.

Bei Frau Dr. med. Anne Marie Augustin bedanke ich mich für die freundliche Mitbetreuung und Mitarbeit.

Meinen beiden Betreuern gilt darüber hinaus ein großer Dank für die Publikation der Ergebnisse.

Frau Dr. med. Nicole Rickert und Herrn Dr. med. Thorsten Klink danke ich für ihre Hilfe und Denkanstöße.

Auch möchte ich Frau Schiemann, der leitenden MTA der Radiologie, danken, die immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte.

Ein besonderer Dank gilt Frau Rücker für die statistische Beratung. Sie hat für mich das Buch mit sieben Siegeln der Statistik mit viel Herzlichkeit und Freude aufgeschlossen.

Meiner Freundin Ulrike Lehner danke ich für die unermüdliche Fehlersuche und Korrektur meiner Arbeit.

Meinem Mann Manuel möchte ich für all seine Ermutigungen, seine Hilfe und für sein großes Interesse an der Medizin danken. Er war meine größte Unterstützung während des gesamten Studiums und hat dafür gesorgt, dass ich neben aller Arbeit das Wichtigste im Leben nicht aus den Augen verliere.

Ihm ist diese Arbeit gewidmet.

Curriculum vitae

Name: **Irina Maria Jutta Thein** (geb. Werner)
geboren: 13.03.1991 in Würzburg
Familienstand: verheiratet, 1 Kind
Staatsangehörigkeit: deutsch

Aktuell

seit 01/2020 Assistenzärztin in der Gynäkologie des Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt

Akademische Laufbahn

04/2012 – 11/2019 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
11/2019 3. Staatsexamen, Note 2,0
10/2017 2. Staatsexamen, Note: 2,0
09/2014 1. Staatsexamen, Note: 2,0
10/2010 – 03/2011 Anglistik- und Geographiestudium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Klinische Erfahrungen/ Famulaturen

11/2018 – 10/2019 Praktisches Jahr am Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt
Wahlfach Gynäkologie
01.08. – 30.08.2016 Gynäkologie: RoMed Klinik, Rosenheim
31.08. – 29.09.2015 Endokrinologie: Universitätsklinikum, Würzburg
02.02. – 06.03.2015 ambulante Chirurgie: Lutz Funke, Würzburg
01.09. – 30.09.2014 Allgemeinmedizin: Dr. med. Thomas Werner,
Bad Königshofen

Elternzeit

01/2018 – 10/2018

Berufsausbildung

10/2011 – 03/2012 Ausbildung Physiotherapie, Medau-Schule, Coburg

Schulbildung

09/2002 – 07/2010 Egbert Gymnasium Münsterschwarzach

Abschluss: Abitur (1,5)

09/2001 – 07/2002 Gymnasium Bad Königshofen

09/1997 – 07/2001 Grundschule Aubstadt

Volkach, den 16.11.2020