

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie und Internistische Intensivmedizin

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit den AGAPLESION DIAKONIE KLINIKEN KASSEL

Titel der Dissertation:

**Arteriell Thoracic Outlet Syndrome:  
Die Bedeutung der Farbkodierten Duplexsonografie  
in der vaskulären Diagnostik**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Jana-Karolin Larbig aus Kassel

Marburg, 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 17.05.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin.

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referentin: Frau PD Dr. E. Stegemann

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. C. Görg

Für meine Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnisse</b>	<b>1</b>
1.1	<i>Abkürzungen</i>	1
1.2	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	3
1.3	<i>Tabellenverzeichnis</i>	4
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
2.1	<i>Das Thoracic Outlet Syndrome</i>	6
2.1.1	Epidemiologie	6
2.1.2	Anatomie und Pathogenese	7
2.1.3	Klinik	8
2.1.4	Diagnostik	8
2.1.5	Therapie des TOS	15
2.2	<i>Historie der TOS-Diagnostik</i>	16
2.3	<i>Inhalt der Studie</i>	19
2.3.1	Rationale	19
2.3.2	Hypothese	19
2.3.3	Studienziel	19
2.3.4	Studienendpunkte	20
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>21</b>
3.1	<i>Patientenkollektiv</i>	21
3.2	<i>Ethikvotum</i>	21
3.3	<i>Diagnostikstandards der Klinik</i>	21
3.3.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	22
3.3.2	Konventionelles Röntgen	22
3.3.3	Angiografie	22
3.3.4	Nervenleitgeschwindigkeit (NLG)	23
3.3.5	Fingeroszillografie	23
3.3.6	FKDS	24
3.4	<i>Vergleich FKDS mit DSA</i>	25
3.5	<i>Unabhängige Zweitbefundung der DSA-Aufnahmen</i>	26

3.6	<i>Datensammlung</i> .....	26
3.7	<i>Statistik</i> .....	26
3.7.1	Validität .....	28
3.7.2	Reliabilität .....	29
3.7.3	Latente Klassenanalyse (LCA) .....	29
3.8	<i>Anzahl der Patienten</i> .....	30
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>32</b>
4.1	<i>Patientenkollektiv</i> .....	32
4.2	<i>Primärer Endpunkt: Validität der FKDS in der vaskulären TOS-Diagnostik im Vergleich zur DSA</i> .....	37
4.3	<i>Sekundärer Endpunkt: Mehrwert der FKDS</i> .....	46
4.4	<i>Dritter Endpunkt: Untersucherabhängigkeit</i> .....	47
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>49</b>
5.1	<i>Patientenkollektiv</i> .....	49
5.2	<i>Primärer Endpunkt: Validität der FKDS in der vaskulären TOS-Diagnostik im Vergleich zur DSA</i> .....	51
5.3	<i>DSA als Goldstandard in Frage zu stellen – LCA</i> .....	51
5.4	<i>Sekundärer Endpunkt: Mehrwert der FKDS</i> .....	53
5.5	<i>Dritter Endpunkt: Untersucherabhängigkeit</i> .....	54
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>Summary</b> .....	<b>58</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>59</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>1</b>
9.1	<i>Anlage 1: Patienten-Fragebogen</i> .....	1
9.2	<i>Anlage 2: FKDS-Anlernschema unerfahrener Untersucher</i> .....	2
9.3	<i>Anlage 3: Untersuchungsprotokoll FKDS</i> .....	2
9.4	<i>Anlage 4: Erhebungsbogen DSA</i> .....	3
9.5	<i>Anlage 5: Erhebungsbogen FKDS</i> .....	4
9.6	<i>Verzeichnis der akademischen Lehrenden</i> .....	5
9.7	<i>Danksagung</i> .....	9

# 1 Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnisse

## 1.1 Abkürzungen

A-Mode	Amplitudenmodulation-Mode
A.	Arteria
AA	Assistenzärztin (JL)
AER	Abduktion, Elevation, Rotation
aTOS	arterielles Thoracic Outlet Syndrome
B-Mode	Brightness-Modulation-Mode
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomografie
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
EAST	Elevated Arm Stress Test (entspricht ROOS-Test und AER-Test nach Roos)
ES	PD Dr. med. Emilia Stegemann (erfahrene Untersucherin)
FA	Fachärztin (ES)
FKDS	Farbkodierte Duplexsonografie
GCH	Gefäßchirurgie
GK	Gefäßkonferenz
HWS	Halswirbelsäule
JL	Jana-Karolin Larbig (unerfahrene Untersucherin)
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lungenarterienembolie
LCA	Latent Class Analysis = Latente Klassenanalyse

MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N.	Nervus
NIR	No Information Rate
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
nTOS	neurogenes Thoracic Outlet Syndrome
OP	Operation
PWD	Pulsed-wave-Doppler
RAD	Radiologie
SD	Standardabweichung
SOP	Standard Operating Procedure
TEER	Transaxilläre Exartikulation der 1. Rippe
TEHR	Transaxilläre Exartikulation einer Halsrippe
TIS	Thoracic Inlet Syndrome
TOS	Thoracic Outlet Syndrome
TVT	Tiefe Venenthrombose
ULTT	Upper Limb Tension Test
US	Ultraschall
V.	Vena
vTOS	venöses Thoracic Outlet Syndrome

## 1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mögliche Kompressionsorte beim TOS (Bürger et al., 2021).....	7
Abbildung 2: AER-Test nach Roos. Quelle: Prof. Th. Bürger, Kassel.....	10
Abbildung 3: Bilder einer DSA bei TOS mit einer beidseitigen Kompression der A. subclavia in Provokationsstellung. Quelle: Prof. Th. Bürger, Kassel.....	11
Abbildung 4: Monophasisches Signal einer peripheren Arterie (vor Rekanalisation der vorgeschalteten Strombahn) .....	14
Abbildung 5: Triphasisches Signal einer peripheren Arterie (nach Rekanalisation der vorgeschalteten Strombahn) .....	14
Abbildung 6: Rippenresektat, Quelle: Prof. Th. Bürger, Kassel .....	16
Abbildung 7: Gerät zur Messung der NLG .....	23
Abbildung 8: Beispielbefund Fingerszillografie, links in Ruhe gemessen, rechts in Funktion. ...	24
Abbildung 9: Konkordanz hinsichtlich Diagnosestellung TOS.....	39
Abbildung 10: Konkordanz hinsichtlich Aneurysmen .....	39
Abbildung 11: Konkordanz hinsichtlich Thromben .....	40
Abbildung 12 LCA hinsichtlich Diagnose TOS.....	44
Abbildung 13: LCA hinsichtlich Aneurysmen.....	45
Abbildung 14: LCA hinsichtlich Thromben .....	45



### 1.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostik des TOS je nach Entität.....	9
Tabelle 2: Cohens Kappa als Übereinstimmungsmaß, nach (Kwiecien et al., 2011).....	29
Tabelle 3: Patientencharakteristika.....	32
Tabelle 4: Anamnese und Risikofaktoren für TOS.....	33
Tabelle 5: Symptome und körperliche Untersuchung.....	34
Tabelle 6: Ergebnisse der apparativen Diagnostik.....	35
Tabelle 7: Entlassungsdiagnose.....	36
Tabelle 8: Operation nach erfolgter Diagnostik.....	37
Tabelle 9: Konkordanzanalyse Gefäßkonferenz gegen FKDS.....	38
Tabelle 10: Konkordanzanalyse DSA-Befund durch Gefäßchirurgen.....	41
Tabelle 11: Konkordanzanalyse DSA-Befunde durch Radiologen.....	41
Tabelle 12: Zusammenfassung der Konkordanzverteilung für alle untersuchten Gruppen.....	43
Tabelle 13: LCA hinsichtlich der Übereinstimmung mit Entlassungsdiagnose.....	44
Tabelle 14: Konkordanzanalyse der FKDS-Befunde.....	48

## 2 Einleitung

Das Thema dieser Promotionsarbeit ist der Stellenwert der farbkodierten Duplexsonografie (FKDS) in der vaskulären Diagnostik eines (arteriellen) Thoracic Outlet Syndroms (TOS). Hierbei handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild, welches durch ein Einengungssyndrom im Bereich der oberen Thoraxapertur und den daraus folgenden Beschwerden gekennzeichnet ist. Die AGAPLESION DIAKONIE KLINIKEN KASSEL bieten optimale Voraussetzungen zur Durchführung dieser Studie, da das dortige Gefäßzentrum seit Jahrzehnten eine überregional bekannte Expertise auf diesem Gebiet hat und somit trotz der Seltenheit der Erkrankung eine ausreichende Patientenzahl in einem überschaubaren Zeitrahmen rekrutiert werden kann. Jedes Jahr melden sich im Gefäßzentrum der Klinik mehrere hundert Patienten mit dem Verdacht auf das Vorliegen eines TOS. Nach Durchsicht der bereits vorliegenden Befunde und ausführlichen telefonischen Interviews werden etwa 100 Patienten jährlich stationär für eine erweiterte Diagnostik aufgenommen. Im Rahmen eines zweitägigen stationären Aufenthaltes erfolgt eine umfangreiche Diagnostik mit anschließender Therapieempfehlung. Einige Patienten werden anschließend oder in einem Folgeaufenthalt operiert. Die Diagnostik erfolgt anhand eines im Lauf der Jahrzehnte entwickelten und angepassten Standard Operating Procedure (SOP), welcher zur Gefäßdarstellung unter Funktionsaspekt eine Angiografie (Digitale Subtraktionsangiografie, DSA) vorsieht. Die FKDS hat laut Expertenkonsens zwar einen Stellenwert in der Gefäßdiagnostik beim TOS, ist aber bisher nicht validiert und hat entsprechend Expertenkonsens nur eine ergänzende Funktion. Der Einsatz beschränkt sich daher meist auf bestimmte Fragestellungen. Diese Studie soll einen Beitrag zur Validität der Ultraschalluntersuchung hinsichtlich der Klärung einer Therapienotwendigkeit leisten. Hierzu wurden 51 konsekutive Patienten mit dem klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines TOS, welche im Rahmen der Gefäßdiagnostik einer DSA unterzogen wurden, zusätzlich mittels FKDS untersucht. Im Anschluss wurden die Ergebnisse anhand zuvor festgelegter Kriterien miteinander verglichen. Primäres Ziel der Studie war es herauszufinden, ob die FKDS in der vaskulären Diagnostik im Rahmen einer TOS-Abklärung ausreichend valide ist.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM) im Rahmen einer Forschungsförderung mit 6900€ unterstützt. Die Förderung wurde unter anderem für die Erstellung einer Datenbank und Durchführung der statistischen Analysen beim Zentrum für medizinische Forschung Kassel (ZKFKS) eingesetzt.

## 2.1 Das Thoracic Outlet Syndrome

Das TOS ist ein Überbegriff für eine heterogene Gruppe von neurovaskulären Engpass-Syndromen der oberen Thoraxapertur. Aus der Kompression von Nerven, Venen und Arterien resultieren unterschiedliche Symptome und Folgeschäden an der entsprechenden oberen Extremität (Bürger, 2014).

### 2.1.1 Epidemiologie

Genauere epidemiologische Angaben hinsichtlich des TOS gestalten sich aufgrund einer mangelnden Standardisierung insbesondere in der Diagnostik als schwierig. Die Prävalenz liegt vermutlich zwischen 0,1 pro Millionen und 1% und somit zählt das Syndrom zu den seltenen Erkrankungen. Da es vorrangig junge, oft sportliche Menschen betrifft und der Altersgipfel in etwa zwischen 30 und 40 Jahren liegt, ist die Relevanz hinsichtlich der arbeitenden Bevölkerung nicht zu unterschätzen (Bürger et al., 2013; Raptis et al., 2016). Auch bei Kindern wird das Syndrom beschrieben (Maru et al., 2009). Zu der Geschlechterverteilung findet man unterschiedliche Angaben in der Literatur. Insgesamt scheinen Frauen im Vergleich zu Männern etwas häufiger oder gleich häufig betroffen zu sein (Raptis et al., 2016). Es gibt jedoch auch Daten für eine unterschiedliche Geschlechterverteilung abhängig vom Typ des TOS. Demnach sind mehr Frauen vom neurogenen TOS (nTOS) und mehr Männer vom venösen TOS (vTOS) betroffen, wohingegen die Verteilung beim arteriellen TOS (aTOS) ausgeglichen ist (Bürger et al., 2021).

Eine asymptomatische Kompression von Strukturen in der oberen Thoraxapertur findet man nicht selten auch bei freiwilligen Probanden (Demondion et al., 2006; Gergoudis & Barnes, 1980; Raptis et al., 2016; Stapleton et al., 2009). Dies beschreibt man als Kompressionsphänomen. Entscheidend für die Diagnose des TOS ist neben der nachweisbaren Kompression der Strukturen die dazu passende Klinik und Nachweis entsprechender Folgeschäden.

## 2.1.2 Anatomie und Pathogenese

Man unterscheidet drei anatomische Bereiche, in welchen die Einengung vorliegen kann: die hintere Skalenuslücke (Skalenus-Syndrom), den Bereich zwischen der Klavikula und der ersten Rippe (Kostoklavikulär-Syndrom) sowie unterhalb des Musculus pectoralis minor (Pectoralis-minor-Syndrom) (Longley et al., 1992). Die von der Kompression betroffenen Strukturen sind der Plexus brachialis, die Arteria subclavia sowie die Vena subclavia.

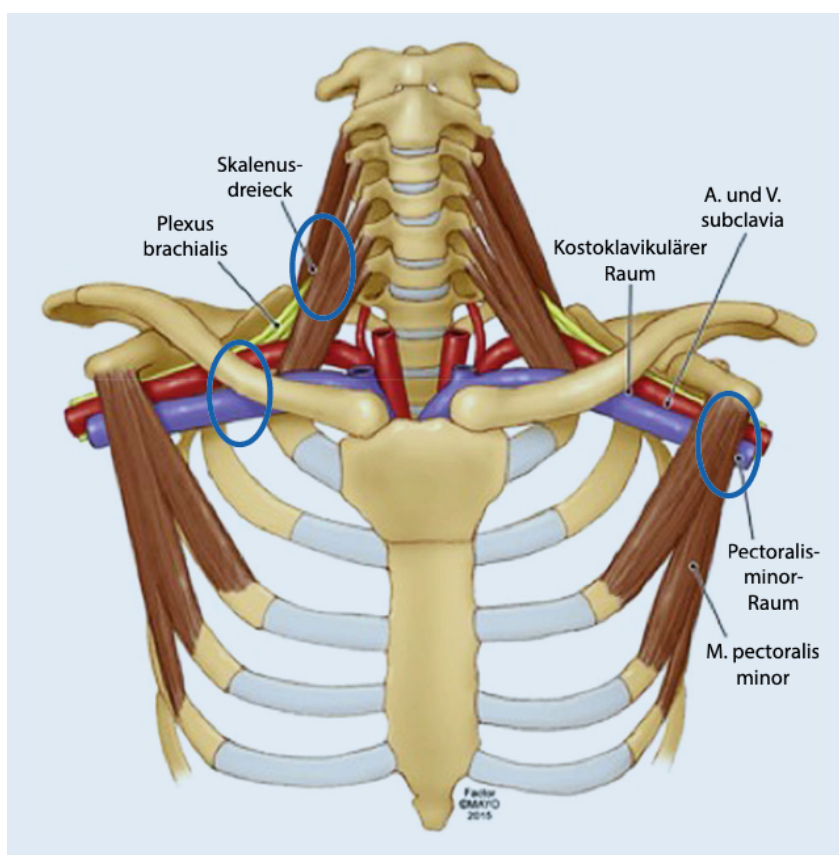


Abbildung 1: Mögliche Kompressionsorte beim Thoracic Outlet Syndrome (Bürger et al., 2021)

Demnach erfolgt eine Unterteilung in ein neurogenes (nTOS), ein arterielles (aTOS) sowie ein venöses TOS (vTOS). Letzteres wird teilweise auch als Thoracic Inlet

Syndrome (TIS) bezeichnet. Es kommen auch Mischformen vor. Der mit Abstand häufigste Typ ist mit mehr als 90% das nTOS, gefolgt vom vTOS (3-5%) und aTOS (1-2%) (Hussain et al., 2016; Kuhn et al., 2015).

Ursächlich für die Kompression ist in der Regel die Kombination aus einer vorhandenen anatomischen Enge und einer zusätzlichen strukturellen Veränderung. Zu den angeborenen Anomalien zählen die Halsrippe, eine Anomalie der ersten Rippe und zusätzliche Bänder oder Anlagevariationen der Muskulatur. Beispiele für erworbene Einengungsfaktoren sind strukturelle Veränderungen nach Hochgeschwindigkeitstraumen, eine Kallusbildung nach Klavikulafraktur, eine Muskelhypertrophie durch Kraftsport sowie eine Neoplasie, beispielsweise ein Pancoast-Tumor. Begünstigend sind zudem repetitive Bewegungen sowie häufiges Überkopfarbeiten zum Beispiel bei Leistungssportlern oder Musikern (Jones et al., 2019; Rohrer et al., 1990). Adam et al. zeigten in einer Studie eine deutlich erhöhte Prävalenz bei professionellen Streichmusikern,

nachgewiesen mittels Duplexultraschall von Arteria (A.) und Vena (V.) subclavia sowie Provokationsmanöver (Adam et al., 2018).

Laut Sanders et al liegt einem aTOS fast ausschließlich eine Halsrippe oder eine Anomalie der ersten Rippe zugrunde (Sanders et al., 2007). Daher empfiehlt sich hier ein konventionelles Röntgen als Screening-Test. Halsrippen haben eine Prävalenz von ca. 1%, sind bei Frauen häufiger als bei Männern und sind in den meisten Fällen asymptomatisch (Chang et al., 2013). Die meisten Patienten mit nTOS berichten über ein Halswirbelsäulentrauma oder repetitive Bewegungen. Hierbei sei eine Halsrippe prädisponierend. Das vTOS entsteht meist durch exzessive Belastungen des entsprechenden Armes (Sanders et al., 2007).

### 2.1.3 Klinik

Die Klinik des TOS präsentiert sich heterogen und hängt davon ab welche Strukturen von der Einengung betroffen sind. Beim nTOS stehen Schmerzen, Sensibilitätsstörungen und Muskelschwäche im Vordergrund. Die Kompression der A. subclavia führt zu ischämiebedingten Beschwerden wie Schmerzen, Kälte und Blässe. Folgeschäden einer chronischen Gefäßverletzung sind beispielsweise Embolien mit peripheren Nekrosen sowie die Ausbildung von poststenotischen Dilatationen und Aneurysmen. Ist die Einengung der V. subclavia führend, berichten die Betroffenen von Ödembildung, Blaufärbung des entsprechenden Armes sowie Schweregefühl und Schmerzen. Möglich ist zudem die Bildung von Thrombosen (Paget-von-Schrötter-Syndrom) mit den entsprechenden Komplikationen (Povlsen & Povlsen, 2018).

### 2.1.4 Diagnostik

Aufgrund der heterogenen Genese und Klinik des TOS ist die Diagnostik umfangreich und unterscheidet sich zudem je nach vermuteter Entität (nTOS, vTOS, aTOS).

An erster Stelle stehen eine ausführliche Anamnese hinsichtlich des Beschwerdebildes und der prädisponierenden Faktoren sowie eine körperliche Inspektion und Untersuchung mit besonderem Fokus auf Nacken, Schulter und die komplette obere Extremität beidseits.

Tabella 1: Diagnostik des Thoracic Outlet Syndrome je nach Entität

Entität	Anamnese	Körperliche Untersuchung
nTOS	Symptome (Schmerz, Taubheit, Kribbeln, Schwäche): Art, Verteilung, verschlechternde Faktoren/Bewegungen, Schmerzen im Schlaf, Verlauf  bisherige Therapien und Resultate  Trauma, repetitive Bewegungen  Beruf, Hobby, Sport  Händigkeit	Körperhaltung, unnormale Bewegungen  Muskelatrophie  Druckdolenz im Skalenusdreieck/ M.pectoralis minor/Axilla  Asymmetrie, Schwellung/Anspannung im Nacken  Provokationsmanöver: EAST, ULTT
vTOS	Symptome (Armschwellung, Farbänderung, Schwere, Schmerzen): in Ruhe, bei Aktivität, verschlechternde Faktoren /Bewegungen, Dauer, Venenzeichnung, stattgehabte außergewöhnliche Belastung/Bewegung  Trauma  stattgehabte Tiefe Beinvenenthrombose (TVT) oder Lungenarterienembolie (LAE) in Eigen- und Familienanamnese  Beruf, Hobby, Sport	Erscheinung des Armes in Neutralposition und Elevation  Form der Klavikula, sichtbare Anomalie, Trauma  venöse Kollateralen  Vergleich mit der Gegenseite
aTOS	Symptome und Ischämiezeichen (Ruheschmerz, Parästhesien, Ischämie, Verlust der Fingerfertigkeit, Tollpatschigkeit, Kälte, Farbänderungen)  isolierte Schmerzen in den Fingern oder Ulzerationen  stattgehabte Embolien  Trauma, z.B. Klavikulafraktur  bekannte anatomische Anomalie (z.B. Halsrippe)	Ruhepulsstatus des Armes  Pulsauslöschung oder Hervorrufen von Symptomen durch Anheben des Armes  Läsionen an den Fingern  neurologische Untersuchung  Schwäche, Atrophie, Parese der Hand  Ulzerationen, Gangrän  Farbänderung  pulsatile Masse/Strömungsgeräusch supra- oder infraklavikulär

nach (Illig et al., 2016)

#### 2.1.4.1 Provokationsmanöver

Klinische Tests können ergänzend hinzugezogen werden, allerdings wird ihnen eine geringe Aussagekraft bescheinigt (Plewa & Delinger, 1998; Stanton et al., 1978; Stapleton et al., 2009; Warrens & Heaton, 1987). In einer Studie wurde gezeigt, dass bei 58% von randomisierten Probanden mindestens ein Provokationsmanöver positiv war (Warrens & Heaton, 1987).

Am bedeutendsten ist der Abduktion-Elevation-Rotation (AER)-Test nach Roos oder auch EAST (Elevated Arm Stress Test) (Gruß, 2006). Die Patienten nehmen hierzu eine Abduktion-Elevation-Außenrotations-Position ein (siehe Abbildung) und werden zu Faustschlussübungen aufgefordert. Mögliche



*Abbildung 2: Abduktion-Elevation-Rotation-Test nach Roos. Quelle: Prof. Th. Bürger, Kassel*

pathologische Erscheinungen sind Blaufärbung, Blasswerden, Schmerzen, Schwäche oder Kribbelparästhesien des Armes (Roos, 1976). Dem oft beschriebenen Adson-Test (Abduktion und Außenrotation des Armes, Reklination des Kopfes, Palpation des Pulses durch die untersuchende Person) kommt eine geringere Bedeutung in der Diagnostik zu (Nord et al., 2008). Der Upper Limb Tension Test (ULTT) findet insbesondere in der Diagnostik des nTOS Anwendung. Hierbei werden die Arme gestreckt abduziert, die Handflächen dorsal flektiert und die Halswirbelsäule zur Gegenseite lateralflektiert. Dieses Manöver übt Zug auf den Brachialplexus aus (Povlsen & Povlsen, 2018). Die Provokationsmanöver sollen jedoch nicht Bestandteil der Studie sein.

#### 2.1.4.2 Apparative Diagnostik

Apparative Diagnostikverfahren werden zur Diagnosesicherung eingesetzt. Hier kommen das konventionelle Röntgen (obere Thoraxapertur, Halswirbelsäule), die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) des Nervus (N.) medianus und des N. ulnaris, venöse und arterielle Angiografien in Normalposition, Abduktion und Elevation sowie die sonografische Gefäßdiagnostik im Sinne einer FKDS zum Einsatz. Ergänzende Untersuchungen stellen die Fingerplethysmografie sowie weitere bildgebende Verfahren wie die Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) dar. Diese dienen vor allem der Umfelddiagnostik und dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen wie Tumorleiden oder degenerativen Erkrankungen (Bürger et al., 2021).



#### 2.1.4.2.1 Konventionelles Röntgen

Das konventionelle Röntgen dient der Detektion von möglichen knöchernen Faktoren, welche ein TOS verursachen oder aggravieren können. Die Veränderungen können bspw. eine zusätzliche Halsrippe, eine alte Fraktur oder eine Steilstellung der Halswirbelsäule (HWS) sein. Die Methode dient auch dem Ausschluss von Pancoast-Tumoren (Raptis et al., 2016).

#### 2.1.4.2.2 Nervenleitgeschwindigkeit

Für die Ermittlung der NLG wird der zu untersuchende Nerv an verschiedenen Stellen gereizt. An der durch den Nerv stimulierten Muskulatur wird mittels Messelektroden die Reaktion (Muskelanspannung) aufgezeichnet. Die Latenzzeit entspricht der NLG in Metern pro Sekunde (m/s). Streng genommen handelt es sich um die motorische Überleitungszeit, zusammengesetzt aus der NLG und der Überleitungszeit an der motorischen Endplatte.

#### 2.1.4.2.3 Digitale Subtraktionsangiografie

Die Angiografie ist eine radiologische Darstellung von Blutgefäßen im Körper. Geeignete Verfahren sind das konventionelle Röntgen, die CT sowie die MRT. Um die Gefäße sichtbar zu machen und von der Umgebung abzugrenzen wird Kontrastmittel intravasal (meist primär venös) appliziert. Nach entsprechender Passagezeit durch die Lunge wird es dann in den Aufnahmen detektiert. Im Rahmen, der im Gefäßzentrum der AGAPLESION DIAKONIE KLINIKEN KASSEL durchgeführten DSA zur TOS-Diagnostik erfolgt eine beidseitige

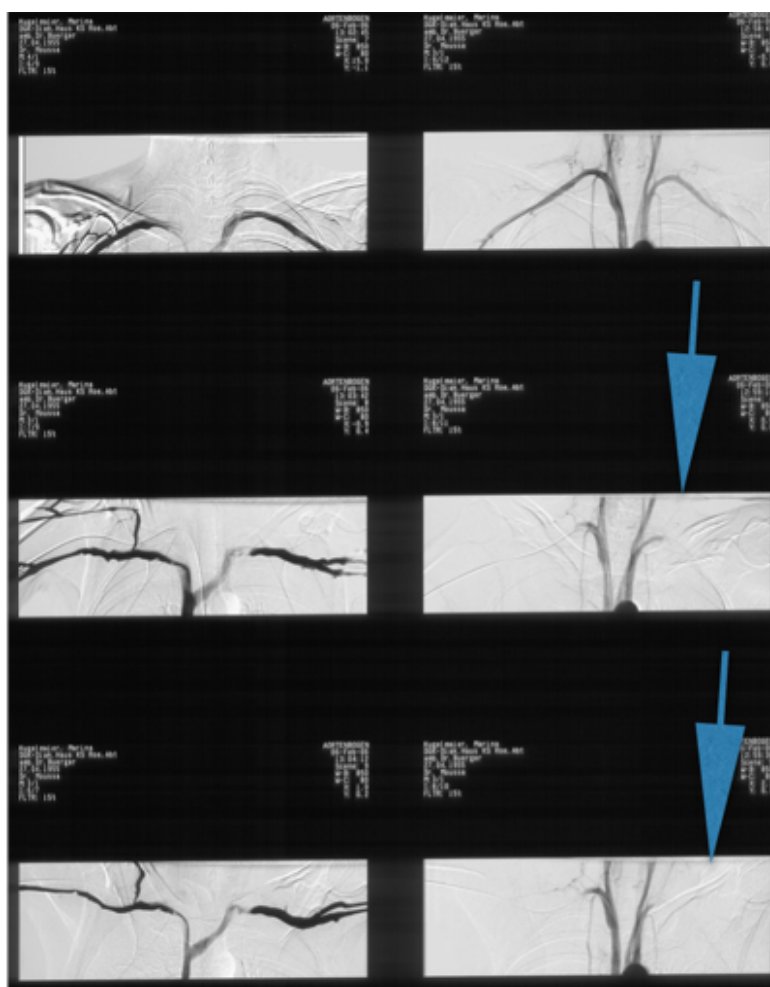


Abbildung 3: Bilder einer Digitalen Subtraktionsangiografie bei Thoracic Outlet Syndrome mit einer beidseitigen Kompression der Arteria subclavia in Provokationsstellung. Quelle: Prof. Th. Bürger, Kassel



periphere Venenpunktion, anschließend wird ein Katheter in den rechten Ventrikel vorgeschoben. Die zu untersuchende Person nimmt eine sitzende Position ein und es erfolgt die Applikation des Kontrastmittels über den liegenden Katheter. Nach entsprechender Passagezeit wird eine Aufnahme angefertigt, in der die Arterien durch das ausfüllende Kontrastmittel dargestellt sind. Nach Rückzug des Katheters wird zur beidseitigen Darstellung der Venen erneut Kontrastmittel verabreicht (beidseits simultan venös) und weitere werden Aufnahmen angefertigt. Die DSA ist dadurch gekennzeichnet, dass automatisiert eine „Leeraufnahme“ von den Kontrastmittelaufnahmen subtrahiert wird. Dadurch verschwinden störende Strukturen wie beispielsweise Knochen fast vollständig aus der Darstellung. Dies ermöglicht eine deutlich bessere Beurteilung der Gefäße und einen erheblich verringerten Kontrastmittelbedarf. In der TOS-Diagnostik werden die Aufnahmen in der Neutralposition, der AER-Position und in Hyperabduktionsstellung venös und arteriell angefertigt, sodass insgesamt sechs Aufnahmen pro Diagnostik entstehen. Die Punktionsstellen werden anschließend mit einem Druckverband versorgt und am Folgetag kontrolliert. Mögliche Risiken dieses Verfahrens sind Blutungen, Nachblutungen, Hämatomentwicklung, Gefäßschäden und deren Folgen (Dissektion, Embolie, Durchblutungsstörungen, Aneurysmabildung, Thromben). Durch das Kontrastmittel kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, einer Schilddrüsenüberfunktion oder allergischen Reaktion kommen. Zudem sind die Patienten einer nicht zu vernachlässigbaren Strahlenbelastung ausgesetzt. Die Vorteile liegen in einer direkten Gefäßdarstellung und in der genauen Lokalisation von Stenosen und Aneurysmen. Im Gegensatz zur CT und MRT, welche im Liegen und mit festgelegter Armposition durchgeführt werden, ist die DSA zumindest etwas dynamischer, da Aufnahmen in Provokationsstellung möglich sind. Die Erstellung erfolgt jedoch zwecks Reduktion der Strahlenbelastung mit gepulsten Bildern mit nur jeweils einer Kontrastmittelgabe in jeder Provokationsstellung. Somit handelt es sich zwar um eine Diagnostik mit deutlich höherer Dynamik als beispielsweise eine CT-Angiografie, eine kontinuierliche Darstellung der Gefäße, beispielsweise in Zwischenpositionen, findet jedoch nicht statt.

#### *2.1.4.2.4 Sonografie und FKDS*

Die Sonografie, auch Echografie oder umgangssprachlich Ultraschall (US) genannt, ist ein bildgebendes Verfahren, welches in der heutigen Medizin einen hohen Stellenwert hat. Von einer Ultraschallsonde ausgehend werden Ultraschallwellen mit einer Frequenz von 1 bis 10 Megahertz (MHz) in Richtung der zu darstellenden Organe gesendet. Die kurzen Schallwellenimpulse werden an Gewebegrenzschichten unterschiedlich reflektiert. In der Sonde befindet sich zusätzlich ein Empfänger, welcher die reflektierten Signale registriert und verarbeitet. Anhand der Laufstrecke des Signals kann die Tiefe der reflektierenden Struktur errechnet werden. Die Darstellung der Echosignale erfolgt in Kurven (A-Mode) oder Graustufen (B-Mode). Beim

A(Amplitudenmodulation)-Mode-Verfahren werden die reflektierten Echosignale entsprechend der Latenzzeit als Amplituden dargestellt. Das B(Brightness)-Mode-Verfahren überträgt die Amplitudenhöhen in Helligkeitspunkte und erzeugt eine zweidimensionale Graustufendarstellung. Mithilfe dieses Verfahrens sind insbesondere wasserhaltige Organe und Gefäße gut darstellbar, von lufthaltigen Organen und Knochen kann man hingegen nur die stark reflektierende Oberfläche beurteilen. Dies liegt an dem großen Impedanzunterschied zwischen Wasser und Luft. Die Schallwellen werden an der Gewebegrenze in einem solchen Maße reflektiert, dass eine Darstellung der dahinter liegenden Strukturen nicht möglich ist (Schmidt & Görg, 2015). Um eine Reflektion an der Hautoberfläche zu vermeiden, trägt man daher ein stark wasserhaltiges Gel zwischen Ultraschallsonde und Haut auf oder führt die Untersuchung (z.B. an der Hand) im Wasserbad durch. Nachteil der Sonografie ist die eingeschränkte Beurteilbarkeit von tief liegenden Strukturen sowie stark lufthaltigen Organen. Ihr wird immer wieder eine ausgeprägte Untersucherabhängigkeit nachgesagt, welche jedoch bereits in vielen Studien für die unterschiedlichsten Einsatzgebiete der Ultraschalldiagnostik widerlegt worden ist (Bar et al., 2014; Guirro et al., 2017; Tan et al., 2012). Die Ultraschalluntersuchung hat zudem erhebliche Vorteile. Sie ist schmerzfrei, unschädlich für menschliches Gewebe, nichtinvasiv, risikoarm, wiederholbar, kostengünstig und dynamisch. Insbesondere in der Gefäßdiagnostik und zur Detektion von Thrombosen hat sich die Sonografie daher als etabliertes Untersuchungsverfahren durchgesetzt (Blank, 2015; Falk & Smith, 1987).

Die farbkodierte Duplexsonografie (FKDS) ist eine technische Weiterentwicklung der Sonografie und nutzt den Dopplereffekt zur Darstellung von Flussrichtung und -geschwindigkeiten in Gefäßen. Der Dopplereffekt beschreibt die Veränderung von Schallwellen bei Reflektion an einem sich bewegenden Objekt. Bei der FKDS sendet der Schallkopf einen Schallimpuls in Richtung Blutgefäß aus. Die Schallwellen werden an den sich bewegenden Blutbestandteilen reflektiert, von einem Messsensor in der Sonde wieder registriert und zu einem Farbton kodiert. So werden in der Regel zum Schallkopf hinfließende Blutströme rot und vom Schallkopf wegfließende Blutströme blau dargestellt. Durch die farbige Ausfüllung des Gefäßlumens können Engstellen, Stenosen, aneurysmatische Erweiterungen und intraluminale Thromben dargestellt werden. Eine Änderung der Flussgeschwindigkeit wird bei der FKDS semiquantitativ über das größere Farbspektrum detektiert. Zusätzlich kommt es bei Flussgeschwindigkeiten über dem zuvor eingestellten (erwarteten) Bereich zum sogenannten Alias-Effekt. Dies ist ein auftretender Fehler, der sich bei Frequenzanteilen oberhalb der halben Abtastfrequenz (Nyquist-Frequenz) darstellt und zu auffälligen Artefakten führt, die Hinweise auf eine Pathologie geben (Schmidt & Görg, 2015).

Eine Methode zur Bestimmung der exakten Flussgeschwindigkeiten ist der Pulsed-wave-Doppler (PWD). Hier werden die gemessenen Flussgeschwindigkeiten nicht farblich, sondern als Kurven dargestellt. Durch die Möglichkeit, den genauen Einschallwinkel zu bestimmen (mit Hilfe des B-

Bildes, welches ja die Anatomie widerspiegelt), können mit dieser Methode die tatsächlichen Flussgeschwindigkeiten ermittelt werden.

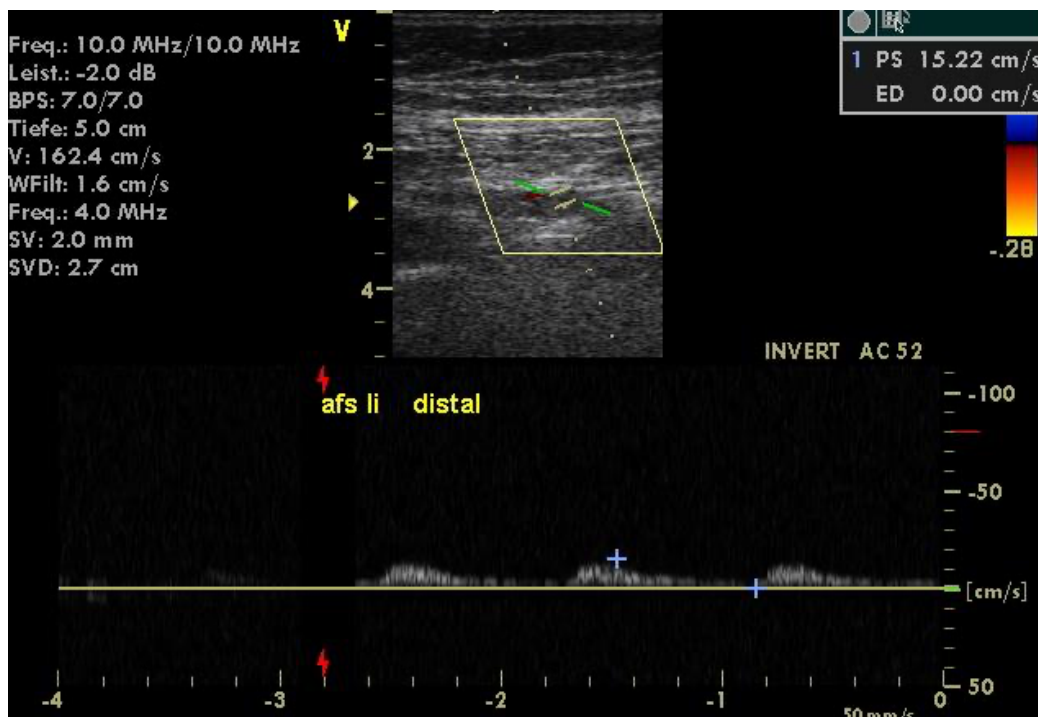


Abbildung 4: Monophasisches Signal einer peripheren Arterie (vor Rekanalisation der vorgeschalteten Strombahn)

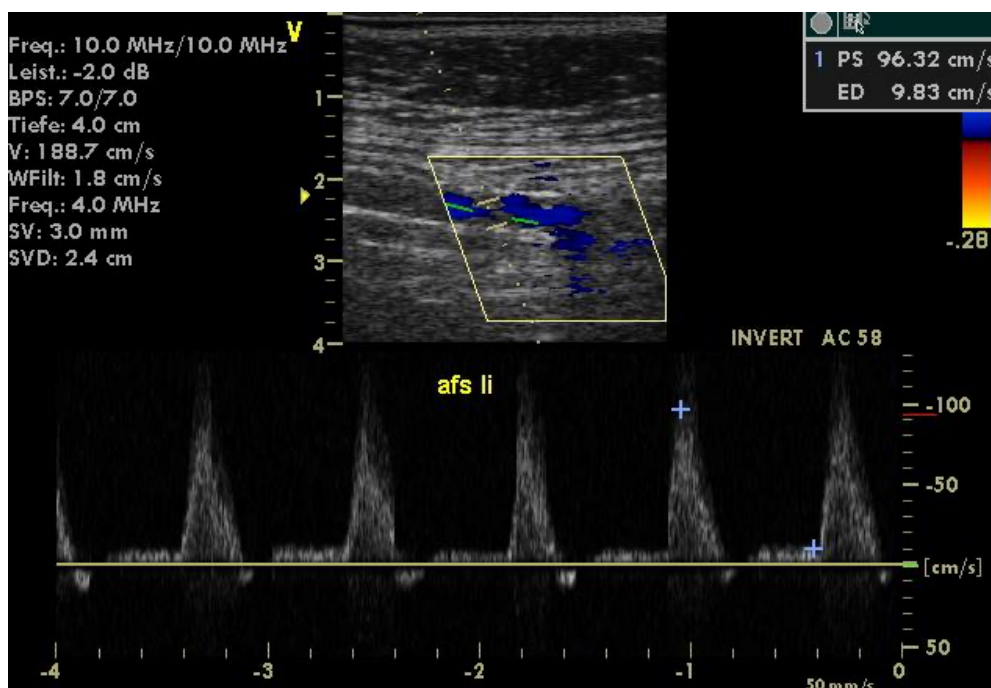


Abbildung 5: Triphasisches Signal einer peripheren Arterie (nach Rekanalisation der vorgeschalteten Strombahn)

#### 2.1.4.2.5 *Fingeroszillografie*

Die Optische Pulsoszillografie ist eine Untersuchungsmethode zur Beurteilung der akralen Durchblutung. Durch ihre hohe Empfindlichkeit können kleine Blutvolumenschwankungen gut erfasst werden. Im Idealfall wird sie unter Ruhebedingungen und einer hohen Raumtemperatur durchgeführt, günstig ist auch die Erwärmung der Finger in einem warmen Wasserbad. Die zu untersuchende Person nimmt eine liegende Position ein, sodass sich die Finger auf Herzhöhe befinden. Für die Messungen werden die Sensoren auf dem äußersten Glied (Fingerkuppe) platziert. Technisch gesehen werden Lichtimpulse genutzt, die minimale Umfangsänderungen der Finger registrieren und somit den Blutfluss in den kleinen Gefäßen messen. Die Werte werden als Oszillogramm (fortlaufende Kurve) dargestellt. Beurteilt werden die Form der Kurven, ihre Anstiegssteilheit, die Amplitude sowie die Gipfelzeit. Entscheidend für die Bewertung sind die Pulskurvenform, die Pulswellenlaufzeit und die Gipfelzeit. Die Pulsamplitude ist aufgrund individueller Schwankungen nicht unbedingt aussagekräftig. Zusätzlich erfolgt immer ein Seitenvergleich.

Wird die Untersuchung zudem in Provokationsstellung durchgeführt, können schwere Einschränkungen der arteriellen Perfusion relativ einfach erfasst werden.

#### 2.1.5 Therapie des TOS

Die Therapie des TOS ist ähnlich individuell wie das Syndrom selbst. Das Ziel ist die Linderung von Beschwerden und gleichzeitig Vermeidung von Folgeschäden.

##### 2.1.5.1 *Konservative Therapie*

Besteht keine Indikation für eine zeitnahe Intervention (vaskuläre oder neurologische Komplikationen), wird nach Diagnosesicherung zunächst eine konservative Therapie mit Physiotherapie und Verhaltensänderung empfohlen. Dies betrifft vor allem das nTOS, hier berichten 50-90% der Patienten von einer Besserung der Symptomatik unter einer konservativen Therapie. Die Maßnahmen beruhen auf einer gezielten physikalischen und ergotherapeutischen Behandlung zur Beseitigung von Haltungsschäden, der Erlangung eines Gleichgewichts zwischen antagonistierenden Muskelgruppen sowie der Stärkung der Hals- und Schultergürtelmuskulatur. Zusätzlich können folgende Verfahren unterstützend angewandt werden: Lymphdrainage bei Ödembildung, Behandlung von Triggerpunkten bei muskulären Verspannungen sowie eine manualtherapeutische Mobilisation. Eine Patientenschulung über das Krankheitsbild kann ebenfalls einen großen Anteil am Therapieerfolg haben (Bürger et al., 2013; Fischer, 2019). Bei einem isolierten vTOS mit Thrombose der V. subclavia gelten die allgemeinen Behandlungsempfehlungen der Phlebothrombose.

### 2.1.5.2 Invasive Therapie

Im Falle eines Versagens der konservativen Therapie oder von (drohenden) Komplikationen ist eine operative Therapie indiziert. Möglich ist eine Kombination aus Wiederherstellung des Lumens und Rekonstruktion von Gefäßen mit einer Dekompression der

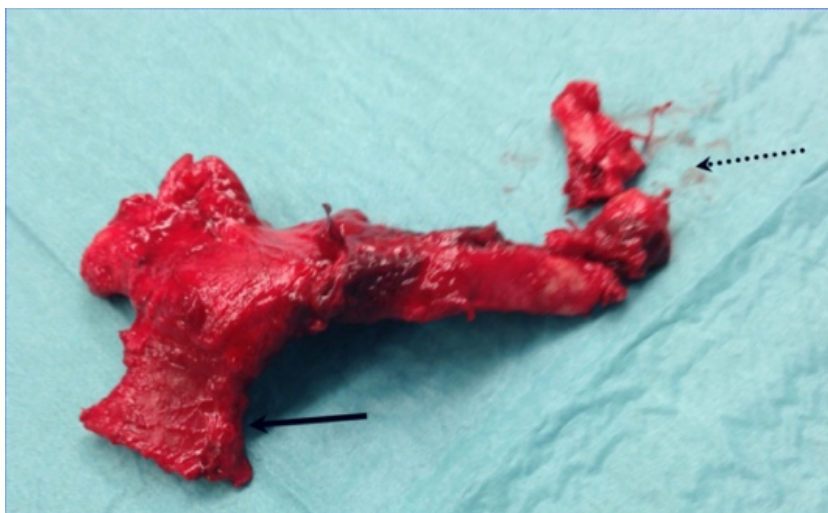


Abbildung 6: Rippenresektat, Quelle: Prof. Th. Bürger, Kassel.

eingengten Strukturen durch Resektion der ersten Rippe und einer eventuellen Halsrippe (Bürger, 2008). Genutzt werden hierzu der transaxilläre Zugang nach Roos und Atkins sowie der supraklavikuläre Zugang. Mehrere Studien haben bessere Ergebnisse hinsichtlich Patientenzufriedenheit und Rate an schweren Komplikationen für den transaxillären Zugang gezeigt (Bürger et al., 2013; Green et al., 1991; Lindgren et al., 1989). So auch Urschel et al in einer groß angelegten Studie über 50 Jahre mit etwa 1500 Patienten (Urschel & Razzuk, 1998). Einige Befunde, wie zum Beispiel ein embolisierendes aTOS, verlangen eine sofortige, teilweise notfallmäßige Therapie beispielsweise mittels Lyse oder Thrombektomie. Im Verlauf erfolgt in der Regel die Ursachenbeseitigung mittels der oben genannten Operationsverfahren (Bürger, 2008).

## 2.2 Historie der TOS-Diagnostik

Der Zusammenhang zwischen einer Enge in der oberen Thoraxapertur und den daraus resultierenden Beschwerden der entsprechenden oberen Extremität wurde bereits vor etwa 200 Jahren durch den englischen Chirurgen Sir Astley Cooper beschrieben (Klaassen et al., 2014; Ranney, 1996). Im Jahr 1912 beschrieb Todd eine Kompression von Nerven und Gefäßen zwischen dem Schlüsselbein und der ersten Rippe durch eine Haltungsschwäche mit herabhängenden Schultern (Todd, 1912). Der Begriff des TOS wurde jedoch erst 1956 durch Peet et al. geprägt (Peet et al., 1956). Die insbesondere beim aTOS eine bedeutsame Rolle spielende Halsrippe wurde erstmals durch Galen im 2. Jahrhundert beschrieben und im Jahr 1842 durch Gruber in vier Untergruppen eingeteilt (Klaassen et al., 2014). Die erste Resektion einer Halsrippe erfolgte 1962 durch Clargett (Archie & Rigberg, 2017). Seitdem wurden Operationstechniken und

Verfahren zur Diagnosestellung stets weiterentwickelt. Bisher gibt es jedoch keine evidenzbasierten Empfehlungen bezüglich der Diagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen eines TOS sowie der anschließenden Therapie (Klaassen et al., 2014). Demnach beruhen die Vorgehensweisen der Kliniken auf eigenen Erfahrungen. Die *Society for Vascular Surgery* forderte 2016 eine einheitliche Herangehensweise und Dokumentation für eine bessere Vergleichbarkeit der Daten. Ziel sei es, in wenigen Jahren eine evidenzbasierte Empfehlung herausgeben zu können (Illig et al., 2016).

Aufgrund der Seltenheit und der Heterogenität des Syndroms ist der wichtigste Schritt der Diagnostik, an ein mögliches Vorliegen zu denken und anschließend geeignete Untersuchungen einzuleiten (Bürger et al., 2021). Initial spielen Anamnese, körperliche Untersuchung und Provokationsmanöver die wichtigste Rolle in der Diagnostik. Während die ersten beiden Punkte weiterhin unerlässlich sind (Demondion & Herbinet, 2006) und die Bildgebung von einigen Experten nur als ergänzend betrachtet wird (Raptis et al., 2016), haben die Manöver an Bedeutung verloren, da ihnen mehrere Studien eine geringe Spezifität zugeschrieben haben (Plewa & Delinger, 1998; Stanton et al., 1978; Stapleton et al., 2009; Warrens & Heaton, 1987).

Die Auswahl der geeigneten Diagnostikverfahren sollte sich nicht zuletzt daran orientieren, ob man ein arterielles, venöses oder neurogenes TOS (oder eine Kombination) vermutet. Eine Übersicht bietet die Tabelle in Abschnitt 2.1.4.

Mit der Einführung von CT und MRT in den 1970er Jahren ergaben sich neue Möglichkeiten insbesondere bezüglich der Umfelddiagnostik und der Darstellung von Nerven. Die Vorteile dieser Bildgebungsverfahren sind unter anderem eine breite und schnelle Verfügbarkeit und die Aussagekraft bezüglich der exakten Lokalisation und des Charakters der Kompression (Beteiligung von Muskeln und Bändern) und die Möglichkeit einer Operationsplanung (Hussain et al., 2016). Dagegen stehen eine nicht unerhebliche Strahlenbelastung (CT), die fehlende Dynamik der Schnittbildgebung sowie eine eingeschränkte Wiederholbarkeit.

Durch die Weiterentwicklung von CT und insbesondere MRT ist die Darstellung des Plexus brachialis und anderer Nervenstrukturen möglich. Auch mittels Sonografie kann eine Visualisierung des Plexus durchgeführt werden (Povlsen & Povlsen, 2018). Über die Aussagekraft gibt es in der Literatur unterschiedliche Meinungen, insgesamt wird dem Ultraschall hier ein ergänzender Nutzen bescheinigt, der MRT hingegen der Status des Goldstandards (Bürger et al., 2013; Demondion & Herbinet, 2006). Illig et al. erachten in der Diagnostik des nTOS vorrangig die körperliche Untersuchung sowie das konventionelle Röntgen als notwendig, auf elektrophysiologische Untersuchungen und Ultraschall könne verzichtet werden. Bezüglich MRT und CT zur Darstellung des Plexus gäbe es nicht genügend Studien (Illig, 2018).

Zur direkten Darstellung von Gefäßlumina eignen sich Angiografien, also die kontrastmittelgesteuerte Darstellung von Blutgefäßen mittels Röntgen, CT (CT-Angiografie) oder MRT (MR-Angiografie).

Die kathetergestützte Arteriografie wird als Schlüsseldiagnose beim TOS und als Goldstandard beim aTOS angesehen (Abraham et al., 2020; Povlsen & Povlsen, 2018). Nicht zu vernachlässigen sind die Invasivität, Strahlenbelastung und die Kontrastmittelgabe bei meist jungen Betroffenen. Zudem stellt die Untersuchung lediglich die Gefäßlumina dar und liefert keine Erkenntnisse bezüglich der Umgebungsdiagnostik (Hussain et al., 2016). Aufgrund ihres invasiven Charakters und dem gleichzeitigen Fehlen von zusätzlicher Informationsgewinnung ist sie nach Meinung einiger Kliniker Interventionen oder Patienten, bei denen eine Operation angedacht ist, vorbehalten. Als Beispiel ist die Thrombolyse beim vTOS zu erwähnen (Hussain et al., 2016; Raptis et al., 2016). Ein Vorteil gegenüber der CT-Angiografie ist die Möglichkeit der etwas besseren Dynamik. Die Gefäße können in unterschiedlichen Armhaltepositionen (Neutralnullstellung, 90° Abduktion und Elevation) und in aufrechter Körperhaltung dargestellt werden (Bürger, 2008). Limitierend ist hier jedoch, wie schon erwähnt, die Tatsache, dass nur Einzelaufnahmen erfolgen und auf jeder Seite zwecks Kontrastmitteleinsparung nur eine Serie angefertigt wird. Bei der CT- und MR-Angiografie fehlt die Dynamik der Untersuchung gänzlich, sodass ein Bezug auf die Symptome der Patienten bei Bewegung kaum möglich ist und falsch negative Befunde entstehen können (Bürger, 2014; Demondion et al., 2006). Smedby et al. erläuterten daher die Möglichkeit der Nutzung eines offenen MRT-Gerätes, in welchem eine Bewegung des Armes möglich ist (Smedby et al., 2000). Dies scheint jedoch aufgrund mangelnder Verfügbarkeit wenig praktikabel im klinischen Alltag.

Aufgrund der genannten Vorteile gehört die kathetergestützte DSA im Gefäßzentrum der AGAPLESION DIAKONIE KLINIKEN KASSEL zur Standarddiagnostik. In anderen Kliniken haben sich die CT- und MR-Angiografie zur Gefäßdarstellung durchgesetzt. Die Wahl des Verfahrens richtet sich hierbei nach der Erfahrung des der durchführenden Person.

Die FKDS ist ein etabliertes Verfahren in der Gefäßmedizin und es ist nicht umstritten, dass Gefäßschäden wie Aneurysmen und poststenotische Dilatationen sowie Thrombosen dargestellt werden können (Hussain et al., 2016). Sein Stellenwert in der Diagnostik des TOS wird in der Literatur unterschiedlich gesehen. Die FKDS wird insbesondere in der Diagnostik des vaskulären TOS empfohlen beziehungsweise erwähnt. Man findet jedoch weder genaue Empfehlungen bezüglich des Untersuchungsablaufes noch Angaben über Validität, Sensitivität oder Spezifität. Insgesamt wird die FKDS derzeit als eine ergänzende und möglicherweise richtungsweisende Untersuchung angesehen (Bürger et al., 2021).



Im Jahr 1990 brachten Kohler et al. eine Studie heraus, in der sie untersuchten, ob bei arteriellen Erkrankungen der unteren Extremität die Duplexsonografie die Angiografie hinsichtlich der Operationsindikationsstellung und Auswahl des Operationsverfahren ersetzen kann. Insgesamt kamen die involvierten Kliniker mit beiden Verfahren auf ähnliche Ergebnisse (Kohler et al., 1990). Bereits drei Jahre zuvor hatte dieselbe Gruppe für die Duplexsonografie eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 92% hinsichtlich der Identifikation von Arterien Schäden der unteren Extremität herausgearbeitet. Diese Zahlen seien vergleichbar mit denen einer Beurteilung von Röntgenbilder durch zwei Radiologen (Kohler et al., 1987). Longley et al. bescheinigten der Duplexsonografie in der Diagnostik des TOS ein hohes Potential, wobei sich die Daten hier lediglich auf die Untersuchung der Venen beziehen. Zudem werden hier unschlagbare Vorteile wie Noninvasivität, Echtzeitaspekt und Provokationsmöglichkeiten betont (Longley et al., 1992).

## 2.3 Inhalt der Studie

### 2.3.1 Rationale

Das primäre Ziel der dieser Promotionsarbeit zugrundeliegenden Studie war es, den Stellenwert der FKDS in der bildgebenden Diagnostik des aTOS herauszuarbeiten.

### 2.3.2 Hypothese

Die der Studie zugrundeliegende Hypothese ist, dass die vaskuläre Diagnostik mittels FKDS im Rahmen einer TOS-Abklärung ausreichend valide zur Diagnosestellung ist. Bei Einhaltung eines einfachen Einarbeitungsprotokolls gilt dies auch für die FKDS durch unerfahrene Untersucher und Untersucherinnen.

### 2.3.3 Studienziel

Ziel der Studie war es herauszufinden, ob die FKDS in der vaskulären Diagnostik im Rahmen einer aTOS-Abklärung ausreichend valide ist.

Es wurde weiterhin der Frage nachgegangen, ob die Aussagekraft der FKDS bezüglich der vaskulären Diagnostik mit der Fragestellung nach Kompression, Aneurysmen oder Thromben mit derjenigen der DSA vergleichbar ist oder diese gar übersteigt.

Ein weiteres Ziel war der Nachweis, dass die Aussagekraft der FKDS bezüglich der genannten Fragestellung nicht von der Untersuchererfahrung abhängig ist.

Zudem soll durch die Studie herausgefunden werden, ob die FKDS zusätzliche Informationen liefern kann. Zum Beispiel, ob es möglich ist mit der FKDS ein Patientenkollektiv herauszufiltern,



welches keine Angiografie benötigt. Dies würde eine nicht komplikationsfreie invasive Diagnostik entbehrlich machen.

#### 2.3.4 Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war ein valider Nachweis beziehungsweise Ausschluss einer vaskulären Kompression in der oberen Thoraxapertur durch die FKDS im Vergleich zur DSA. Zusätzlich wurde der Nachweis von Komplikationen der Kompression (Aneurysmen, Thromben) betrachtet.

Der zweite Endpunkt der Studie war ein eventueller Mehrwert der FKDS gegenüber der DSA bezüglich der vaskulären Diagnostik beim TOS.

Der dritte Endpunkt ist die Abhängigkeit der Aussagekraft der FKDS von der Erfahrung des Untersuchers oder der Untersucherin.

## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

In diese Studie wurden 51 konsekutive Patienten der AGAPLESION DIAKONIE KLINIKEN KASSEL mit dem Verdacht auf ein TOS eingeschlossen. Dazu wurden alle Patienten, die aufgrund ihrer meist auswärtigen Vorbefunde zu einer weiterführenden Diagnostik inklusive DSA einbestellt wurden, um eine Teilnahme an dieser Studie gebeten und nach schriftlicher Aufklärung und Einwilligung eingeschlossen. Der Zeitraum der Einschließung erstreckte sich von November 2019 bis Oktober 2020. Der Einschluss verzögerte sich aufgrund der COVID-Pandemie erheblich, da im Zeitraum von Mitte März 2020 bis Ende Mai 2020 keine elektiven Patienteneinbestellungen erfolgten und im Zeitraum von Juni bis Oktober 2020 zahlreiche einbestellte Patienten ihre Termine absagten.

Voraussetzung für die Teilnahme war ein schriftliches Einverständnis nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung.

### 3.2 Ethikvotum

Für diese Studie liegt ein positives Ethikvotum vom 15.11.2019 durch die Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg vor.

### 3.3 Diagnostikstandards der Klinik

In den AGAPLESION DIAKONIE KLINIKEN KASSEL werden entsprechend des SOP für Patienten mit dem Vorliegen eines TOS-Verdachts folgende Untersuchungen standardmäßig durchgeführt: Anamnese, körperliche Untersuchung, konventionelles Röntgen, NLG, Fingeroszillografie, sowie DSA.

Die FKDS ist bisher speziellen Fragestellungen vorbehalten und wird nicht standardmäßig durchgeführt.

### 3.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Eine initiale Anamnese und körperliche Untersuchung wurden durch ärztliches Personal der Gefäßchirurgie (GCH) im Rahmen der umfassenden TOS-Diagnostik durchgeführt. In der Anamnese wurden die individuellen Symptome sowie die bisherige Krankheitsgeschichte des Betroffenen herausgearbeitet. Zudem erfolgte eine Erfragung bezüglich des Berufs, Freizeitaktivitäten, stattgehabter Traumata sowie möglicher Hinweise auf eine vorliegende Gerinnungsstörung. Um im Rahmen der Studie eine Vollständigkeit der im Erhebungsbogen aufgeführten Daten zu gewährleisten, erfolgte eine gezielte Befragung der Patienten durch eine der beiden teilnehmenden Untersucherinnen der Studie Jana-Karolin Larbig (JL) und PD Dr. Emilia Stegemann (ES) (Anlage 1). Aus organisatorischen Gründen wurde dies unmittelbar vor oder nach der FKDS durchgeführt. In der körperlichen Untersuchung erfolgten die Inspektion und Untersuchung der oberen Extremität, der Schulter und des Halses. Im Seitenvergleich wurde auf Haltungsschäden, Muskelverspannungen, Farbveränderungen, Muskelatrophien, Gefäßzeichnungen, Schwellungen und den Gefäßstatus geachtet. Zur körperlichen Untersuchung gehörte zudem der AER-Test nach Roos.

### 3.3.2 Konventionelles Röntgen

Jeder Patient erhielt eine Röntgendiagnostik der oberen Thoraxapertur, hierbei wurden folgende Aufnahmen durchgeführt: Thorax in 2 Ebenen, HWS in 4 Ebenen und obere Thoraxapertur. Die Aufnahmen wurden mit den Röntgengeräten *MULTIX Top* oder *VERTIX Solitaire* der Firma Siemens angefertigt. Die Befundung erfolgte durch Fachärzte der Abteilung Radiologie.

### 3.3.3 Angiografie

In den AGAPLESION DIAKONIE KLINIKEN KASSEL wird zur Gefäßdarstellung die DSA genutzt. Die Aufnahmen, welche für diese Arbeit herangezogen worden sind, wurden mit dem Gerät *Axiom Artis dTA* der Firma Siemens angefertigt. Die DSA beim TOS ist ein weit verbreitetes radiologisches Verfahren, jedoch nicht standardisiert. Die Aufnahmen können beispielsweise liegend oder sitzend angefertigt werden und auch die Gefäßpunktion (venös oder arteriell) wird unterschiedlich gehandhabt. Daher haben wir mit dem Ziel einer besseren Vergleichbarkeit diejenigen Patienten, welche auswärtige DSA-Befunde mitgebracht haben und keine erneute Untersuchung erhielten, nicht in die Studie eingeschlossen.

In den AGAPLESION DIAKONIE KLINIKEN KASSEL erfolgt die Befundung der DSA-Bilder im Rahmen einer morgendlichen Besprechung, an welcher Radiologen, Gefäßchirurgen und Angiologen gemeinsam teilnehmen. So konnte im Rahmen der Studie eine Aussage über das Vorliegen oder Fehlen einer arteriellen oder venösen Kompression in den verschiedenen

Armhaltepositionen und einer möglichen Gefäßkomplikation (Thrombose, Aneurysma, Embolien) getroffen werden. Die Befunde wurden in einem Erhebungsbogen (Anlage 4) festgehalten und in der Studie als Gefäßkonferenz (GK) bezeichnet und als Referenz herangezogen.

### 3.3.4 Nervenleitgeschwindigkeit (NLG)

Im Rahmen der TOS-Abklärung wurde zudem die motorische Leitgeschwindigkeit des N. ulnaris und des N. medianus im Seitenvergleich gemessen. Genutzt wurde hierzu ein Gerät der Produktmarke *NEUROWERK* der Firma *SIGMA Medizin-Technik*. Durchgeführt wurden die Messungen in der Regel durch einen Assistenzarzt der Gefäßchirurgischen Abteilung. Anhand der gemessenen Latenzzeiten (von der Reizung des Nervens bis zu Kontraktion der Thenarmuskulatur) erfolgte die Unterteilung in eine physiologische (weniger als 50 m/s und gleichbleibende Amplitude) oder pathologische NLG.

### 3.3.5 Fingeroszillografie

Im Rahmen der Studie wurde mit dem Gerät *Vasolab 320* von der Firma *ELCAT* gemessen. Die Pulsoszillografiesensoren wurden an alle 5 Finger beider Hände angebracht. Gemessen wurde zunächst in Neutralposition mit auf den Oberschenkel liegenden Händen und dann in Funktionsstellung (Arme angehoben, angewinkelt und Schulterblätter



*Abbildung 7: Gerät zur Messung der Nervenleitgeschwindigkeit*

zurückgezogen). Das Gerät zeichnet für jede Seite in Ruhe und in Funktionsstellung eine Kurve auf, wobei die rote Kurve für die rechte Hand und die blaue Kurve für die linke Hand steht. In Ruhe wurde eine unterschiedliche Morphologie der Kurven, in Funktionsstellung eine Abflachung

der Amplitude oder ein Kurvenabbruch als pathologisch beurteilt.

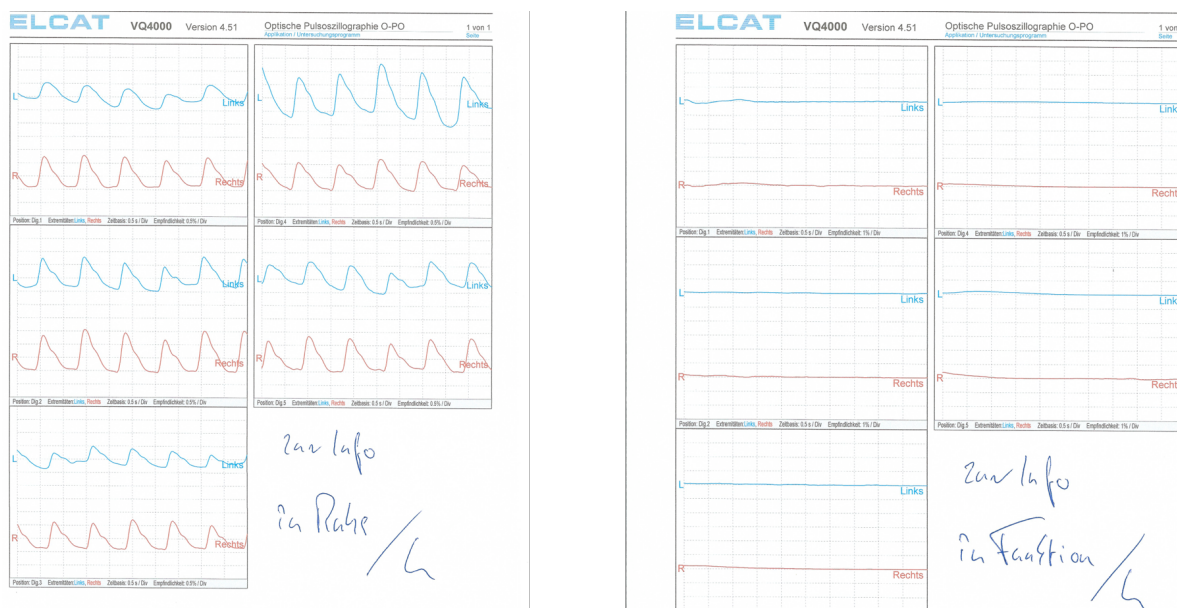


Abbildung 8: Beispielbefund Fingerszillografie, links in Ruhe gemessen, rechts in Funktion.

### 3.3.6 FKDS

Die FKDS-Untersuchung wurde anhand eines festen Untersuchungsprotokolls (Anlage 2) hintereinander und unabhängig von einer erfahrenen Untersucherin (ES) und einer nicht erfahrenen Untersucherin (JL) durchgeführt. Die unerfahrene Untersucherin war vor Studienbeginn mit der Funktion und Bedienung eines Ultraschallgerätes vertraut. Sie hatte Grundkenntnisse in der allgemeinen Sonografie, jedoch keine Erfahrung im Gefäßultraschall. Vor der ersten Untersuchung erfolgte ein kurzes und einmaliges Anlernen der unerfahrenen Untersucherin. Dies erfolgte nach einem festgelegten Schema (Anlage 2).

Jede Untersuchung erfolgte anschließend nach einem einfachen und standardisierten Protokoll (Anlage 3).

Eine Randomisierung der Reihenfolge der Untersuchung durch die beiden Untersucherinnen wurde nicht durchgeführt. Die jeweils andere Untersucherin war während der Untersuchung nicht anwesend. Eine gegenseitige Beeinflussung der Untersucherinnen wurde somit ausgeschlossen. Die FKDS-Untersuchung wurde jeweils auf demselben Ultraschallgerät GE LOGIQ E10 erhoben. Genutzt wurden die Linearsonde L2-9 im Bereich von Schulter und Oberarm sowie einer hochauflösenden Linearsonde L8-18i im Bereich des Unterarmes und der Finger. Die vorangegangenen Untersuchungsdaten waren für die zweite Untersucherin nicht einsehbar, so dass keine Beeinflussung der Untersuchung durch den ersten Befund stattfand.

Jede der beiden Untersucherinnen legte sich direkt nach Beendigung der Untersuchung fest, ob sonografisch Hinweise für ein TOS vorlagen. Die Dokumentation erfolgte über einen Erhebungsbogen (Anlage 5). Kriterien für eine Kompression der A. subclavia waren hierbei: Änderung oder Auslöschung des Farbprofils in der FKDS, Änderung der Flusskurve im PWD (von tri- auf biphasisch, von bi- auf monophasisch, von tri- auf monophasisch oder Ausbleiben einer Flusskurve) oder deutliche Steigerung (Verdoppelung) der Flussgeschwindigkeit. Zudem wurden Befunde wie Thromben, Aneurysmen und periphere Durchblutungsstörungen erhoben.

### 3.4 Vergleich FKDS mit DSA

Aus organisatorischen Gründen fand die FKDS nach der DSA, jedoch noch am selben Tag statt. Theoretisch bestand für die beiden Untersucherinnen die Möglichkeit, die DSA-Aufnahmen am Computer einzusehen. Es wurde daher im Vorfeld ausdrücklich festgelegt, dass keine Einsicht erfolgen sollte. Schriftliche Befunde der Aufnahmen waren zum Zeitpunkt der FKDS-Untersuchung noch nicht existent, sodass hier eine Einsicht unmöglich war. Da die interdisziplinäre Befundbesprechung am Folgetag stattfand, war eine Beeinflussung der FKDS durch Kenntnis der Befunde aus der GK ausgeschlossen.

In die Auswertung flossen insgesamt acht Befundungen ein:

1. FKDS\_FA = FKDS-Befund der erfahrenen Untersucherin (ES)
2. FKDS\_AA = FKDS-Befund der unerfahrenen Untersucherin (JL)
3. DSA\_GK = DSA-Befund der multidisziplinären GK (als Referenz gewählt)
4. DSA\_RAD1 = Schriftlicher DSA-Befund der Radiologie (RAD)
5. DSA\_GCH1 = erneuter DSA-Befund der Gefäßchirurgen in einer außerordentlichen Sitzung
6. DAS\_GCH1\_US = eventuelle Befundänderung nach Kenntnis des Ultraschalls
7. DSA\_GCH2 = Zweitbefundung der DSA durch einen unbeteiligten Gefäßchirurgen
8. DSA\_RAD2 = Zweitbefundung der DSA durch einen unbeteiligten Radiologen

### 3.5 Unabhängige Zweitbefundung der DSA-Aufnahmen

Zur Überprüfung der Validität des US wurde in dieser Studie initial die DSA als Goldstandard angesehen. Da jedoch handfeste Daten zur Validität der DSA in der Literatur fehlen, erfolgte im Rahmen der Studie eine zweite und unabhängige Befundung des Bildmaterials durch einen jeweils zuvor nicht involvierten Gefäßchirurgen und Radiologen, welche beide über langjährige Erfahrungen mit dem Krankheitsbild des TOS verfügen.

Dem jeweiligen Zweitbefunder war das Patientenkollektiv im Vorfeld nicht bekannt. Das Bildmaterial wurde durch JL und ES präsentiert und der Befund auf einem Erhebungsbogen festgehalten. Die Befundung durch den Gefäßchirurgen und den Radiologen erfolgte in zwei unabhängigen Sitzungen. Beide waren über das parallele Vorgehen nicht informiert, sodass eine Beeinflussung ausgeschlossen werden konnte. Der Zeitraum zwischen Anfertigung der Aufnahmen und Befundung betrug 2 bis 12 Monate.

### 3.6 Datensammlung

Die Studiendaten wurden mit REDCap-Tools zur elektronischen Datenerfassung erfasst und verwaltet (Harris et al., 2009, 2019). REDCap (Research Electronic Data Capture) ist eine sichere und webbasierte Softwareplattform, die zur Unterstützung der Datenerfassung für Forschungsstudien entwickelt wurde. Sie bietet eine intuitive Schnittstelle für die validierte Datenerfassung, Prüfprotokolle zur Nachverfolgung von Datenmanipulationen und Exportverfahren, automatische Exportverfahren für nahtlose Datendownloads in gängige Statistikpakete sowie Verfahren für die Datenintegration und Interoperabilität mit externen Quellen (*Citations – REDCap*).

### 3.7 Statistik

Alle Patientencharakteristika und Studienendpunkte, die innerhalb der Studie erhoben worden sind, wurden grafisch und statistisch beschrieben. Kontinuierliche Variablen wurden anhand ihrer Verteilung beschrieben (median, Standardabweichung, 95% Konfidenzintervall). Die grafische Darstellung kontinuierlicher Variablen erfolgte in der Regel als Boxplot, um die Verteilung der Daten darzustellen. Normalverteilte Daten wurden zusätzlich durch die Standardabweichung der Verteilung beschrieben. Zum Vergleich kontinuierlicher Daten wurden diese zuerst auf



Normalverteilung untersucht (Kolmogoroff-Smirnov-Test) und gegebenenfalls durch geeignete Transformation eine Normalverteilung herbeigeführt. Wir verwendeten den t-Test für den Vergleich zwischen 2 normalverteilten Variablen. Für den Vergleich nicht normalverteilter Variablen verwendeten wir einen nicht parametrischen Test nach Kruskal und Wallis. Kategorische Variablen wurden als Anzahl und Prozent der Kategorie gegenüber der Gesamtprobe angegeben und mittels eines Chi<sup>2</sup>-Tests verglichen. Für den Test auf Unabhängigkeit einer Kontingenztabelle verwendeten wir den exakten Test nach Fisher. Wurden Untergruppen für die Analyse gebildet, so wurden immer die Werte der vollständigen Studienpopulation als auch die der beiden (oder mehrerer) Untergruppen statistisch beschrieben und miteinander verglichen. Für Kontingenztabellen beschreiben wir grundsätzlich die Accuracy (Genauigkeit)  $\pm$  Konfidenzintervall (KI), Non Information Rate (NIR), Kappa  $\kappa \pm$  KI, Sensitivität sowie Spezifität. Es wurden ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  sowie ein KI von 95% verwendet.

Innerhalb der Studie wurde hierzu die Reliabilität der FKDS im Vergleich zur DSA unter Verwendung einer Konkordanzanalyse für binäre Variablen bestimmt. Das Ergebnis der Untersuchung mittels DSA bzw. FKDS ist das Vorliegen oder der Ausschluss eines TOS (binäres Resultat). Das Ergebnis des Vergleichs beider Methoden wurde anhand einer Kontingenztabelle dargestellt. Hierfür verwendeten wir die Funktion Conf (Confusion Matrix and associated Statistics) aus dem DescTools (0.99.40) Package von R. Kappa  $\kappa$  sowie dessen Konfidenzintervalle wurden mit der CohenKappa aus demselben Package bestimmt.

Wir verwendeten Cohens Kappa  $\kappa$  zur Bestimmung der Konkordanz und Abschätzung der Reliabilität der Methoden (Watson & Petrie, 2010). Das Ergebnis wurde als  $\kappa \pm$  CI( $\kappa$ ) angegeben. Daneben bestimmten wir die Testgenauigkeit (Accuracy) und deren Konfidenzintervalle ( $\text{Acc} \pm$  KI( $\kappa$ )) und stellten diese in Beziehung zur NIR. Die Reliabilität wird dabei zwischen der erfahrenen FKDS-Untersucherin und dem Ergebnis der DSA-Einschätzung der GK bestimmt.

Es wurde weiterhin der Frage nachgegangen, ob die Aussagekraft der FKDS bezüglich der vaskulären Diagnostik mit der Fragestellung nach Kompression, Aneurysmen oder Thromben mit derjenigen der DSA vergleichbar ist oder diese gar übersteigt. In der Kontingenztabelle sind daher insbesondere die nicht-diagonalen Elemente wichtig, um zu sehen, ob in der FKDS zusätzliche in der DSA nicht erkennbare Befunde erhoben werden können. Die nicht-diagonalen Elemente beschreiben entweder einen möglichen positiven Zusatzbefund der FKDS bei Fehlen eines Befundes der DSA (möglicher Zusatznutzen der FKDS) oder das Fehlen eines Befundes der FKDS bei Vorhandensein eines Befundes in der DSA (Unterdiagnose der FKDS). Die Anzahl der positiven Zusatzbefunde bzw. der Falschbefunde wurden als absolute Zahl angegeben. Das Verhältnis der positiven Zusatzbefunde der FKDS zu allen negativen Befunden aus der DSA



wurde berechnet und getestet, ob das Verhältnis signifikant von 0 abweicht. Das Verhältnis der negativen (missed) Befunde der FKDS zu allen positiven Befunden der DSA wurde ebenfalls berechnet und getestet, ob das Verhältnis signifikant von 0 abweicht.

Ein weiteres Ziel war der Nachweis, dass die Aussagekraft der FKDS bezüglich der genannten Fragestellung nicht von der Untersuchererfahrung abhängig ist. Hierfür erfolgten zwei geblindete Untersuchungen durch unterschiedlich erfahrene Untersucherinnen (ES und JL). Die Übereinstimmung des Resultats der Untersucherinnen wurde anhand einer Kontingenztafel dargestellt und mittels Cohens Kappa als  $\kappa \pm CI(\kappa)$  beschrieben. Der Vergleich (Konkordanz) zwischen den Untersucherinnen wurde sowohl für die Bestimmung einer TOS als auch für die Bestimmung des Vorliegens eines Aneurysmas oder arteriellen Thrombus durchgeführt.

Die Datenanalyse erfolgte in R (Version > 3.6.0) (R Core Team, 2010). R wurde innerhalb der statistischen Entwicklungsumgebung RStudio verwendet.

Vor Analyse der Daten fanden die Eingabe der Daten, die Überprüfung sowie Klärung von Inkonsistenzen und Diskrepanzen und Korrektur in die klinische Datenbank statt. Alle Änderungen wurden innerhalb der Datenbank transparent dokumentiert. Erst nach dem Schließen der Datenbank (database lock) wurde der Analysedatensatz in geeignetem Format (csv) für den Import in R aus der Datenbank exportiert. Der Analysedatensatz selbst war datiert, versioniert und schreibgeschützt. Veränderungen an dem Analysedatensatz fanden nicht statt. Die R-Skripte zum Datenimport und der Analyse wurden vor der Analyse validiert. Die R-Skripte wurden vor der Analyse getestet und validiert.

Ziel der Studie war es herauszufinden, ob die FKDS im Vergleich zur DSA in der vaskulären Diagnostik im Rahmen einer TOS-Abklärung ausreichend valide ist (Bestimmung der Kompression).

### 3.7.1 Validität

Die Validität wird als die Gültigkeit einer Methode oder eines Messverfahrens bezeichnet. Sie gibt an, ob die zu untersuchende Methode das misst, was sie messen soll.

Zur Klärung der in 2.3.4. genannten Endpunkte der Studie wurde die Validität bestimmt. Hierzu wurde die Konkordanzanalyse genutzt. Diese eignet sich zur quantitativen Bewertung eines Ausmaßes an Übereinstimmung zweier Messverfahren. Ermittelt wurden hier die Übereinstimmungen der durch die verschiedenen Verfahren erhobenen Befunde Diagnose TOS, Diagnose kein TOS, Aneurysmen und Thromben.

Als Maß der Übereinstimmung wurde Cohens Kappa ( $\kappa = -1$  bis  $1$ ) herangezogen. Bei völliger Übereinstimmung nimmt Cohens Kappa  $\kappa$  den Wert  $1$  an. Ein Wert von  $0$  bedeutet, dass die

Übereinstimmungen der zu erwartenden zufälligen Urteilsübereinstimmungen entsprechen (Kwiecien et al., 2011) (Tabelle 2).

*Tabelle 2: Cohens Kappa als Übereinstimmungsmaß, nach (Kwiecien et al., 2011)*

Konkordanz-Korrelationskoeffizient	Übereinstimmung heuristisch
< 0,10	keine
0.10 – 0.40	schwache
0.41 – 0.60	deutliche
0.61 – 0.80	starke
0.81 – 1.00	fast vollständige

Für die Berechnung der Konkordanzanalyse verwendeten wir die Funktion Conf (Confusion Matrix and associated Statistics) aus dem DescTools (0.99.40) Package von R. Kappa  $\kappa$  sowie die Konfidenzintervalle wurden mit der Funktion CohenKappa  $\kappa$  aus demselben Package bestimmt.

### 3.7.2 Reliabilität

Die Reliabilität wird als die Zuverlässigkeit einer Methode oder eines Messverfahrens bezeichnet. Ist ein Verfahren reliabel, so liefert es bei Wiederholung zuverlässige Ergebnisse. Somit ist die Reliabilität eine wichtige Voraussetzung, um ein Messverfahren als Goldstandard zu titulieren. In dieser Studie wurde die Reliabilität der DSA bestimmt, da diese als Referenz zur Überprüfung der Validität der FKDS genutzt wurde, ohne dass sich in der Literatur genaue Studien über Validität und Reliabilität der DSA in der Gefäßdiagnostik des TOS fanden.

Zunächst entschieden wir uns für die unabhängige Zweitbefundung des DSA-Bildmaterials durch einen weiteren Gefäßchirurgen und Radiologen. Anschließend wurde auch für die Bestimmung der Reliabilität die Konkordanzanalyse genutzt (siehe 3.6.1).

### 3.7.3 Latente Klassenanalyse (LCA)

Die LCA kann hinzugezogen werden, wenn es für die Überprüfung der Aussagekraft einer Untersuchungsmethode keinen (verfügbaren) Goldstandard und somit keine Referenz gibt (Agarwal et al. 2013). Dies ist kein ungewöhnliches Vorgehen, nur schätzungsweise ein Drittel aller Artikel, die diagnostische Tests beschreiben und verwenden, nutzen einen echten Goldstandard als Referenz (Sheps & Schechter, 1984).

Es handelt sich um ein bewährtes statistisches Modell zur Analyse kategorialer Daten, welches Schätzungen zur Sensitivität und Spezifität sowie der Prävalenz latenter Klassen in Abwesenheit eines Goldstandards liefert (Benjamin et al., 2004; Virginia Torrance & Project, 1994).

Der Analyse zugrunde liegt die Annahme einer oder mehrerer latenten Klassen, welche die Ausprägung von manifesten Variablen bedingt. Das zugrunde liegende mathematische Verfahren versucht nun die freien Parameter des statistischen Modells so anzupassen, dass die manifesten Beobachtungen durch die latenten Variablen bestmöglich beschrieben werden. Es erfolgen Berechnung von Wahrscheinlichkeiten hinsichtlich der Zuordnung in eine jeweilige Klasse (Langeheine & Rost, 1996).

Zur Berechnung der LCA-Modelle benutzt wird die Funktion `randomLCA` (1.1-1) aus dem gleichnamigen R Package. Die Anzahl der latenten Klassen wurde sukzessiv erhöht. Wir benutzten den Likelihood Ratio Test, um zu prüfen, ob es durch Einführung einer zusätzlichen latenten Klasse zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Modells kam. Wir forderten eine Mindestprävalenz von 5% einer jeden Klasse, um eine ausreichende Aussagekraft zu erlangen. Modelle, welche Klassen mit niedrigeren Prävalenzen beinhalten, wurden hier nicht berücksichtigt.

### 3.8 Anzahl der Patienten

Wir planten 50 Patienten in die Studie einzuschließen. Dies entspricht in etwa der Anzahl von Patienten, die innerhalb eines halben Jahres in unserem Zentrum in diese Studie eingeschlossen werden können. Es handelt sich beim TOS um eine seltene Erkrankung. Die mögliche Zahl von Patienten ist aus logistischen Gründen in unserer Klinik limitiert. Die Durchführung der Studie sollte innerhalb eines überschaubaren Zeitraums erfolgen, so dass die Möglichkeit besteht, resultierende Ergebnisse entsprechend zu bewerten und zu überprüfen.

Da nicht absehbar war, wie viele Patienten ihr Einverständnis zur Studienteilnahme geben, entschieden wir uns, die Patientenzahl auf 50 innerhalb eines Jahres zu begrenzen und zu überprüfen, ob anhand dieser Anzahl sinnvolle Aussagen möglich sind.

Hierzu führten wir eine Abschätzung der Probengröße für Cohen's Kappa  $\kappa$  durch. Für die Abschätzung verwendeten wir das Paket „`kappaSize`“ in der Version 1.2 vom 26. Nov. 2018 sowie die Funktion `CIBinary`. Die Berechnungen wurden in R version 3.6.1 (2019-07-05) durchgeführt.

Wir erwarteten aufgrund einer Vorselektion, dass bei ca. 75% aller eingeschlossenen Patienten ein TOS vorliegt. Außerdem erwarteten wir ein Kappa  $\kappa=0.90$  und akzeptierten ein unteres 95% KI von  $\kappa=0.70$ . Mit einer Power von 80% und einem alpha  $\alpha$  von 0.05 ergab sich somit eine geforderte Patientenzahl von  $n=46$ . Wir haben für die Berechnung die Funktion `CIBinary` verwendet. Diese Funktion liefert eine Abschätzung der Probengröße für binäre Daten unter Angabe der geforderten KI.

Entgegen unserer Erwartung lag in unserer Kohorte die Prävalenz für gefäßmedizinische Hinweise auf ein TOS jedoch bei hohen 90%, sodass sich eine unerwartete benötigte Probengröße von 104 Patienten ergab. Für die initial gewählte Patientenzahl von  $n=51$  ist das gewählte Kappa  $\kappa=0.9$  mit einem unteren KI von 0.7 als zu streng anzusehen. Daher entschieden wir uns für eine nachträgliche Korrektur des unteren KI von 0.6 als Zielwert unserer Analysen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 26.11.2019 bis zum 14.10.2020 wurden 51 Patienten entsprechend den Einschlusskriterien in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurden sowohl die DSA als auch die FKDS beidseitig durchgeführt. Nach der DSA kam es in nur einem Fall zu einer leichten allergischen Reaktion, welche entsprechend und ohne weitere Komplikationen behandelt wurde. Es traten keine gravierenden Nebenwirkungen oder Folgen auf.

Insgesamt wurden etwas mehr Frauen als Männer eingeschlossen. Die Patienten waren im Schnitt etwa 40 Jahre alt und normalgewichtig (Tabelle 3).

*Tabelle 3: Patientencharakteristika*

Patientencharakteristika	
<b>Alter in Jahren Mittelwert = MW (Standardabweichung = SD)</b>	39.3 (13.0)
<b>Geschlecht</b>	
- weiblich n (%)	34.0 (66.7)
- männlich n (%)	17.0 (33.3)
<b>Größe in cm MW (SD)</b>	173.9 (9.3)
<b>Gewicht in kg MW (SD)</b>	73.4 (13.4)
<b>BMI MW (SD)</b>	24.3 (3.9)

In der Anamnese konnte ein unauffälliges Risikoprofil für kardiovaskuläre Erkrankungen und Gerinnungsstörungen erhoben werden. Etwa ein Viertel der Patienten berichtete von sekundären Faktoren wie Zwangshaltungen in Beruf oder Sport sowie stattgehabten Traumata (Tabelle 4).

Tabelle 4: Anamnese und Risikofaktoren für das Thoracic Outlet Syndrome

Risikofaktoren/Anamnese	n (%)
<b>Nikotinabusus</b>	
- fortgesetzt n (%)	13 (25.5)
- abstinent n (%)	6 (11.1)
- gesamt n (%)	19 (36.6)
<b>Arterieller Hypertonus</b>	4 (7.8)
<b>Diabetes mellitus Typ 1 oder 2</b>	4 (7.8)
<b>Niereninsuffizienz</b>	0 (0.0)
<b>Hypercholesterinämie</b>	0 (0.0)
<b>Hyperurikämie</b>	0 (0.0)
<b>Familiäre Disposition</b>	1 (2.0)
<b>Gerinnungsstörungen</b>	
- in der Eigenanamnese	3 (5.9)
- bei Verwandten 1. Grades	1 (2)
<b>Trauma der oberen Thoraxapertur</b>	
- rechts	0 (0)
- links	3 (5.9)
- gesamt	3 (5.9)
<b>Zwangshaltung (Arbeit/Hobby)</b>	11 (21.5)
<b>Z.n. Thrombose der oberen Extremität (V. subclavia)</b>	17 (33.3)
<b>Voroperation</b>	7 (13.7)
- Resektion Halsrippe (TEHR)	2 (3.9)
- Resektion erste Rippe (TEER)	7 (13.7)
- unvollständige Resektion	4 (7.8)

Tabelle 5: Symptome und körperliche Untersuchung

Symptome/Untersuchungsbefunde	rechts n (%)	links n (%)
<b>Ruheschmerzen</b>		
- Schulter	11 (21.6)	10 (19.6)
- Arm	11 (21.6)	14 (27.5)
- Hand	8 (15.7)	6 (11.8)
- Finger	6 (11.8)	4 (7.8)
- keine	36 (70.6)	34 (66.7)
<b>Schmerzen bei Belastung</b>		
- Schulter	19 (37.3)	19 (37.3)
- Arm	25 (49.0)	29 (56.9)
- Hand	15 (29.4)	16 (31.4)
- Finger	12 (23.5)	9 (17.6)
- keine	23 (45.1)	20 (39.2)
<b>Hyp-/Parästhesien</b>		
- Arm	8 (15.7)	14 (27.5)
- Hand	14 (27.5)	16 (31.4)
- Finger	13 (25.5)	14 (27.5)
- keine	32 (62.7)	28 (54.9)
<b>Armschwellung/-schwere</b>	11 (21.6)	9 (17.6)
<b>Blaufärbung des Armes</b>	3 (5.9)	5 (9.8)
<b>Vermehrte Venenzeichnung</b>	17 (33.3)	14 (27.5)
<b>Kraftminderung</b>	12 (23.5)	15 (29.4)
<b>Paresen</b>	0 (0)	0 (0)

<b>Atrophie</b>	0 (0)	2 (3.9)
<b>Nekrosen</b>	0 (0)	0 (0)
<b>Pulsauslöschung in AER-Position</b>	29 (56.9)	28 (54.9)
<b>Druckschmerz über neurovaskulärem Bündel</b>	12 (23.5)	10 (19.6)
	n (%)	
<b>Trapeziusverspannung</b>	22 (43.1)	

Das Beschwerdebild stellte sich wie erwartet heterogen dar (Tabelle 5). Häufig genannt wurden Schmerzen in der gesamten oberen Extremität (insbesondere unter Belastung), Missempfindungen, eine vermehrte Venenzeichnung und subjektive Kraftminderungen. Spätfolgen wie Paresen und Nekrosen wurden nicht beobachtet. Passend hierzu erbrachten bei sämtlichen Patienten die Nervenleitgeschwindigkeit sowie die Fingerszillografie in Ruhe normwertige Befunde (Tabelle 6). In der körperlichen Untersuchung imponierten eine Pulsauslöschung in AER-Position sowie eine Trapeziusverspannung.

*Tabelle 6: Ergebnisse der apparativen Diagnostik*

Apparative Diagnostik			
	rechts	links	gesamt
<b>Halsrippe im konventionellen Röntgen n (%)</b>	4 (7.8)	5 (9.8)	5 (9.8)
<b>Steilstellung der HWS n (%)</b>	-	-	28 (54.9)
<b>Anomalie der ersten Rippe n (%)</b>	3 (5.9)	1 (2.0)	4 (7.8)
<b>Frakturzeichen obere Thoraxapertur n (%)</b>	0 (0.0)	3 (5.9)	3 (5.9)
<b>pathologische Fingerszillografie in Ruhe n (%)</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>pathologische NLG des N. medianus n (%)</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)



Ein Drittel der Patienten berichteten über stattgehabte Thrombosen der V. subclavia, welche auch meist der Vorstellungsgrund der Ursachenabklärung waren (Tabelle 4).

Sieben (13.7 %) Patienten waren bereits an der oberen Thoraxapertur voroperiert. Hierbei handelte es sich um Resektionen der ersten Rippe (TEER) und gegebenenfalls einer vorhandenen Halsrippe (TEHR). In 4 von 7 Fällen konnte im Rahmen der Studie eine unvollständige Resektion als mögliche Ursache für die anhaltenden Beschwerden detektiert werden (Tabelle 4).

Anomalien der ersten Rippe zeigten sich bei 4 Patienten und alte Frakturzeichen bei 3 Patienten. Im konventionellen Röntgen der oberen Thoraxapertur wurden bei 5 Patienten Halsrippen diagnostiziert. Hierbei lagen sie bei 4 Patienten zum Studienzeitpunkt beidseitig vor, ein Patient war bereits einseitig voroperiert (Tabelle 4).

*Tabelle 7: Entlassungsdiagnose*

Diagnose nach Abschluss aller Untersuchungen n=51	n (%)
<b>TOS beidseits</b>	21 (41.2)
<b>TOS rechts</b>	7 (13.7)
<b>TOS links</b>	7 (13.7)
<b>aTOS</b>	5 (9.8)
<b>vTOS</b>	2 (3.9)
<b>nTOS</b>	7 (13.7)
<b>embolisierendes TOS</b>	2 (3.9)
<b>Pectoralis minor Syndrom</b>	1 (2.0)
<b>Gesamtzahl Diagnose TOS</b>	35 (68.6)
<b>Verdacht auf TOS</b>	15 (29.4)
<b>Ausschluss TOS</b>	1 (2.0)

Nach Abschluss sämtlicher Diagnostik wurde bei 35 von 51 Patienten bei Entlassung die definitive Diagnose eines TOS gestellt. Bei etwa zwei Drittel lag die Erkrankung beidseitig vor. Bei den übrigen Patienten lag aus den unterschiedlichsten Gründen nur ein Verdacht vor und es wurden ausschließlich konservative Behandlungsmethoden empfohlen. Lediglich ein Patient erhielt nach Betrachtung sämtlicher Diagnostik die Diagnose „Ausschluss TOS“ (Tabelle 7).

Im Nachbetrachtungszeitraum bis zum 12.02.21 wurde ein Drittel der eingeschlossenen Patienten in den AGAPLESION DIAKONIE KLINIKEN KASSEL operiert (TEER und ggf. TEHR). Bei wiederum knapp einem Drittel der Betroffenen erfolgte die Operation zügig (<1 Woche), in den übrigen Fällen erfolgte zunächst ein konservativer Behandlungsversuch (Tabelle 8).

*Tabelle 8: Operation nach erfolgter Diagnostik*

Follow up (bis einschließlich 12.02.2021)	
<b>Operation (OP)</b>	
- ja n (%)	17 (33.3)
▪ davon OP innerhalb 1 Woche n (%)	5 (29.0)
- nein n (%)	34 (66.6)
<b>Zeit zwischen Diagnostik und Operation in Tagen MW (SD)</b>	71.5 (83.6)

## 4.2 Primärer Endpunkt: Validität der FKDS in der vaskulären TOS-Diagnostik im Vergleich zur DSA

Der primäre Endpunkt der Studie war die Überprüfung der Validität der FKDS im Vergleich mit der DSA hinsichtlich der vaskulären Diagnostik eines TOS. Als Kriterium für die Validität wurden Maße der Übereinstimmung zwischen der TOS-Diagnostik anhand der DSA und der FKDS bestimmt. Es wurde davon ausgegangen, dass die DSA (in diesem Fall die Befundung in der GK) als Goldstandard gelten kann. Zum Vergleich wurde der FKDS-Befund der erfahrenen Untersucherin herangezogen.

Im Hinblick auf die Diagnosestellung eines TOS ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen der Testgenauigkeit (Accuracy) der FKDS (FKDS\_FA) und der No Information Rate (NIR). Demnach ist die Testgenauigkeit der FKDS nicht besser als der Zufall, und lässt keine vergleichende Aussage über die verglichenen Methoden (FKDS und DSA) zu. Aufgrund des eher breiten KI der Testgenauigkeit erscheint die Testmethode eher wenig vertrauenswürdig. Ein geforderter Schätzwert der Genauigkeit (Accuracy) von über 90% deutet auf eine gute Testqualität hin, wird hier jedoch verfehlt.

Mithilfe des Übereinstimmungsmaß Kappa  $\kappa$  zeigte sich zudem eine geringe Übereinstimmung zwischen den beiden genannten Untersuchungsmethoden. Das KI und der Schätzwert enthalten den Wert  $\kappa = 0$ , somit ist Übereinstimmung beider Methoden nicht besser als der Zufall. Zudem ist auch hier das KI eher breit, was für eine geringe Aussagekraft des Tests spricht. Der Schätzwert von Kappa bleibt unterhalb eines Wertes von  $\kappa = 0.5$ , der zumindest eine deutliche Übereinstimmung angeben würde.

Der McNemar-Test, welcher die Sensitivität und Spezifität von zwei diagnostischen Tests an der gleichen Patientengruppe vergleicht, lieferte keinen signifikanten Unterschied zwischen der DSA (GK) sowie der FKDS (p-Werte 0.267 und 0.070) (Tabelle 9 und Abbildung 9).

*Tabelle 9: Konkordanzanalyse Gefäßkonferenz gegen Farbkodierte Duplexsonografie*

<u>FKDS FA vs. DSA GK</u>	Diagnose TOS	Aneurysma	Thromben
<b>Kappa <math>\kappa</math> (KI)</b>	0.098 (-0.325, 0.521)	0.458 (0.098, 0.819)	0.024 (-0.900, 0.851)
<b>Testgenauigkeit (KI)</b>	0.745 (0.611, 0.824)	0.922 (0.853, 0.960)	0.951 (0.890, 0.979)
<b>No Information Rate (NIR)</b>	0.882	0.931	0.971
<b>P-Wert (Genauigkeit &gt; NIR)</b>	0.998	0.734	0.919
<b>Sensitivität</b>	0.800	0.571	0.000
<b>Spezifität</b>	0.333	0.947	0.980
<b>Prävalenz</b>	0.882	0,069	0.029

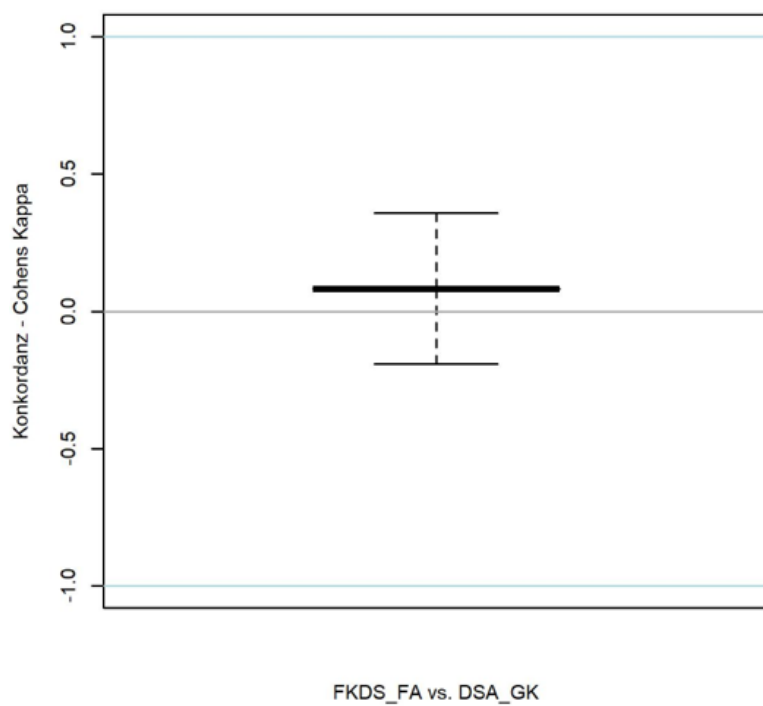


Abbildung 9: Konkordanz hinsichtlich Diagnosestellung Thoracic Outlet Syndrome

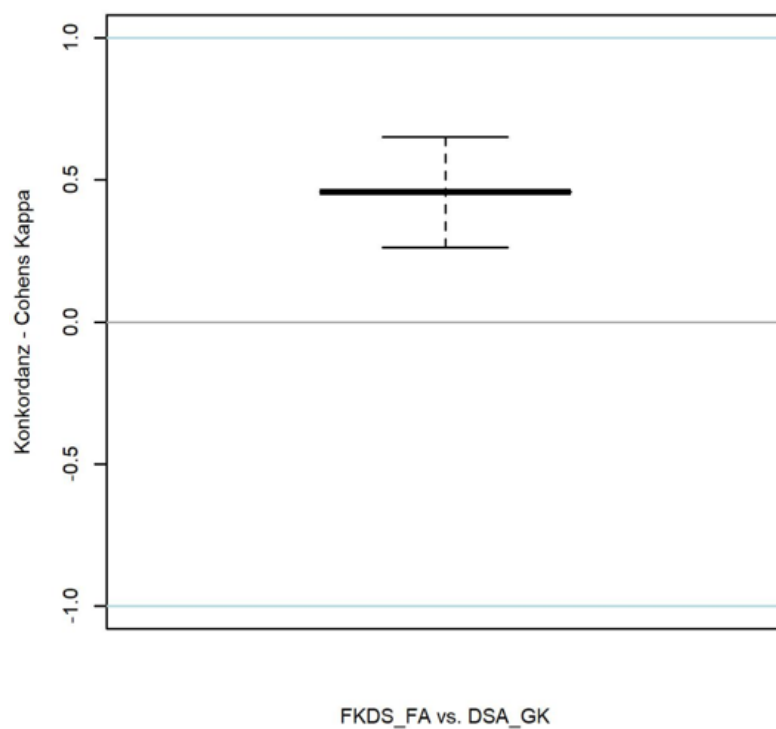
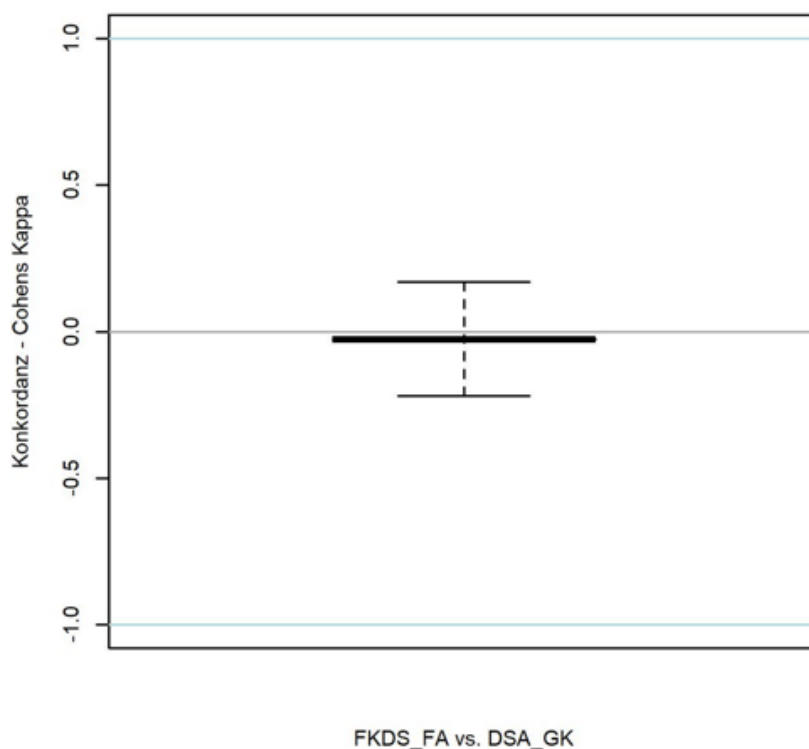


Abbildung 10: Konkordanz hinsichtlich Aneurysmen



*Abbildung 11: Konkordanz hinsichtlich Thromben*

Zusammengefasst ergibt sich durch die drei genannten Tests ein widersprüchliches Bild. Die Testgenauigkeit beider Methoden im Vergleich ist gut, allerdings nicht außerhalb eines zufälligen Bereiches und könnte somit mit dem Zufall erklärt werden. Die Berechnung von Kappa  $\kappa$  weist auf keine Übereinstimmung der Methoden hin, währenddessen der McNemar-Test keinen Unterschied ausmachen kann.

Hinsichtlich der Detektion von Aneurysmen ergab sich in den Analysen ein ähnliches Bild, auch hier taten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Methoden auf (Tabelle 9 sowie Abbildungen 10 und 11).

Insgesamt wurden zudem nur wenige Aneurysmen und Thromben detektiert. In den DSA-Befunden wurden 7 Aneurysmen und 3 supraklavikuläre Thromben beschrieben. Bei der FKDS waren die Werte mit 9 und 2 vergleichbar. Teilweise handelte es sich auch um beidseitige Befunde ( $n=102$ ), sodass insgesamt nochmal weniger Patienten betroffen waren. Über die Fähigkeit, Thromben zu detektieren, kann aufgrund dieser sehr niedrigen Prävalenz keine aussagekräftige Statistik erhoben werden.

Aufgrund dieser eher ernüchternden Ergebnisse erfolgte die Überprüfung der Referenzmethode DSA. Zur Sicherstellung deren Reliabilität der zu vergleichenden Messverfahren wurden zusätzlich alle DSA-Untersuchungen bzw. Befundungen doppelt durchgeführt, um damit die Möglichkeit der vergleichenden Bewertung der Methode zu haben. Hierdurch entstanden zwei paarweise Gruppen: 1. die DSA befundet durch zwei Gefäßchirurgen (DSA\_GCH1 und DSA\_GCH2) und 2. die DSA befundet durch zwei Radiologen (DSA\_RAD1 und DSA\_RAD2). In der Analyse wurde insgesamt eine niedrige Konkordanz zwischen den einzelnen DSA-Befundungen deutlich. Die Befunde der Gefäßchirurgen untereinander zeigten eine mäßige Übereinstimmung in der Gesamtbeurteilung (Hinweise auf TOS ja oder nein), im Hinblick auf die Provokationsstellungen (AER und Hyperabduktion) sowie der Folgeerscheinungen Aneurysma und Thrombus fiel die Übereinstimmung sogar sehr gering aus (Tabelle 10).

*Tabelle 10: Konkordanzanalyse Befund der Digitalen Subtraktionsangiografie durch Gefäßchirurgen*

<u>DSA_GCH1 vs.</u> <u>DSA_GCH2</u>	Diagnose TOS	Aneurysma	Thromben
<b>Kappa κ (KI)</b>	0.779 (0.479, 1.079)	0.338 (-0.014, 0.670)	-0.010 (-1.376, 1.376)
<b>Testgenauigkeit (KI)</b>	0.961 (0.868, 0.989)	0.882 (0.801, 0.931)	0.980 (0.931, 0.995)
<b>No Information Rate (NIR)</b>	0.882	0.922	0.990
<b>P-Wert (Genauigkeit &gt; NIR)</b>	0.052	0.944	0.920
<b>Sensitivität</b>	1.000	0.500	0.000
<b>Spezifität</b>	0.667	0.915	0.990
<b>Prävalenz</b>	0.882	0.078	0.010

Der Vergleich der Befunde, welche durch die beiden beteiligten Radiologen erhoben wurden, ergaben ebenfalls eine insgesamt schwache Übereinstimmung (Tabelle 11).

*Tabelle 11: Konkordanzanalyse Befunde der Digitalen Subtraktionsangiografie durch Radiologen*

<u>DSA_RAD1 vs. DSA_RAD2</u>	Diagnose TOS	Aneurysma	Thromben
<b>Kappa κ (KI)</b>	0.546 (0.046, 1.044)	0.225 (-0.111, 0.561)	Nn
<b>Testgenauigkeit (KI)</b>	0.941 (0.841, 0.980)	0.833 (0.750, 0.893)	Nn
<b>No Information Rate (NIR)</b>	0.902	0.873	Nn
<b>P-Wert (Genauigkeit &gt; NIR)</b>	0.251	0.906	Nn
<b>Sensitivität</b>	1.000	0.308	Nn

<b>Spezifität</b>	0.400	0.910	Nn
<b>Prävalenz</b>	0.902	0.128	Nn

Ergänzend wurde auch die Reliabilität der FKDS-Gruppe (FKDS\_FA und FKDS\_AA) unter sich bestimmt. Hier konnte eine hohe Konkordanz hinsichtlich der Gesamtdiagnose nachwiesen werden. Diese blieb auch bei Betrachtung der Unterpunkte Provokationsstellung (AER und Hyperabduktion) sowie Folgeerscheinungen weitestgehend erhalten. Der direkte Vergleich der beiden FKDS-Gruppen erbrachte sowohl hinsichtlich der Diagnosestellung TOS sowie der Detektion von Aneurysmen eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse. Lediglich bei der Feststellung von Thromben fiel diese deutlich niedriger aus (siehe tertiärer Endpunkt und Tabelle 14).

Somit ließen die durchgeführten Konkordanzanalysen zur Überprüfung der Reliabilität sowie die fehlende Evidenzlage Zweifel an dem Status des Goldstandards der DSA aufkommen. Im Vorfeld wurden die Befundungen in der GK jedoch als Referenz im Vergleich mit der FKDS (FKDS\_FA) herangezogen, um deren Validität zu überprüfen.

Im Hinblick auf den ungenügenden Goldstandard DSA wurde daher im Anschluss die statistische Methode der LCA genutzt. Hierbei wurden sämtliche in der Studie erhobenen DSA-Datensätze in die Analyse mit einbezogen, zudem die beiden FKDS-Befunde. Bei dem hier angestrebten Vergleich von zwei unterschiedlichen Methoden und unter der Voraussetzung zweier relativ homogener Gruppen sollte es maximal 4 latente Klassen geben: Bestätigung TOS durch beide Methoden, Ausschluss TOS durch beide Methoden, Bestätigung durch DSA und Ausschluss durch FKDS sowie den umgekehrten Fall.

In der initialen Betrachtung ergab sich insgesamt eine geringe Übereinstimmung in der Diagnose (Hinweis auf TOS ja oder nein) bei Hinzunahme aller in der Studie erhobenen Untersuchungsbefunde aus DSA und FKDS. Nur in 33 von 51 (64.7%) (Tabelle 12) Fällen kamen alle Beteiligten auf eine übereinstimmende Diagnose. In 8 von 51 (16.6 %) Fällen wich der Befund durch die FKDS von allen anderen gleichermaßen ab, wobei bei 6 von 8 Fällen durch die FKDS das TOS ausgeschlossen und durch die DSA das TOS bestätigt wurde.

Tabelle 12: Zusammenfassung der Konkordanzverteilung für alle untersuchten Gruppen

DSA_GCH1	DSA_GCH2	DSA_RAD1	DSA_RAD2	DSA_GK	DSA_GCH1_US	FKDS_FA	FKDS_AA	Beobachtete	Häufigkeit	Geschätzte	Häufigkeit	(2 Klassen	Modell)
0	0	0	0	0	0	1	1	1	0.151				
0	0	0	0	1	0	0	0	1	0.120				
0	0	1	0	1	0	1	1	1	0.733				
0	0	1	1	1	1	1	1	1	0.507				
1	0	1	1	0	0	0	0	1	0.099				
1	0	1	1	0	1	1	1	1	0.040				
1	1	1	0	1	1	0	1	1	0.176				
1	1	1	0	1	1	1	1	1	0.198				
1	1	1	1	0	1	0	0	1	0.908				
1	1	1	1	0	1	1	0	1	0.492				
1	1	1	1	0	1	1	1	1	0.843				
1	1	1	1	1	1	0	0	6	1.707				
1	1	1	1	1	1	0	1	1	3.334				
1	1	1	1	1	1	1	1	33	32.319				

In den Analysen anhand der LCA kristallisierte sich schlussendlich ein Modell mit drei latenten Klassen heraus (Tabelle 13 und Abbildung 12), welches statistisch gesehen am aussagekräftigsten ist. Die am stärksten vertretene Gruppe mit einer Prävalenz von 72,5% betrifft den Fall der Bestätigung eines TOS durch beide Methoden. Somit diagnostizieren bei etwa drei Viertel der Patienten sowohl die FKDS als auch die DSA übereinstimmend vaskuläre Hinweise auf ein TOS. Am zweithäufigsten tritt der Fall auf, dass die FKDS im Gegensatz zur DSA eine konservative Diagnose erhebt, dies betrifft in etwa 15% der Patienten. Der umgekehrte Fall, dass die FKDS im Gegensatz zur DSA das TOS bestätigt, tritt nur mit einer Prävalenz von etwa 5% auf; dieses Ergebnis ist zudem nicht signifikant. Andere Konstellationen spielen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens keine Rolle. Aufgrund des sehr hohen Anteils positiver Befunde im vorliegenden Patientenkollektiv kann beispielsweise keine Aussage über die Häufigkeit einer übereinstimmenden konservativen Diagnose bezüglich vaskulärer Hinweise auf ein TOS getroffen werden.



Hinsichtlich der Detektion von Aneurysmen und Thromben ergab sich in den LCA-Analysen kein aussagekräftiges Ergebnis. Dies liegt am ehesten an der zu niedrigen Prävalenz und einem sehr breiten Konfidenzintervall (Abbildungen 13 und 14).

Tabelle 13: Latente Klassenanalyse hinsichtlich der Übereinstimmung mit Entlassungsdiagnose

	Prävalenz	DSA	FKDS	Bemerkung
Klasse 1	0.020	0.500	0.000	zu niedrige Prävalenz
Klasse 2	0.040	0.667	1.000	zu niedrige Prävalenz
<b>Klasse 3</b>	<b>0.725</b>	<b>0.986</b>	<b>0.973</b>	<b>Konkordanz</b>
<b>Klasse 4</b>	<b>0.157</b>	<b>0.958</b>	<b>0.063</b>	<b>Diskonkordanz (FKDS weist TOS eher zurück)</b>
<b>Klasse 5</b>	<b>0.059</b>	<b>0.167</b>	<b>0.667</b>	<b>Diskonkordanz (FKDS favorisiert TOS eher)</b>

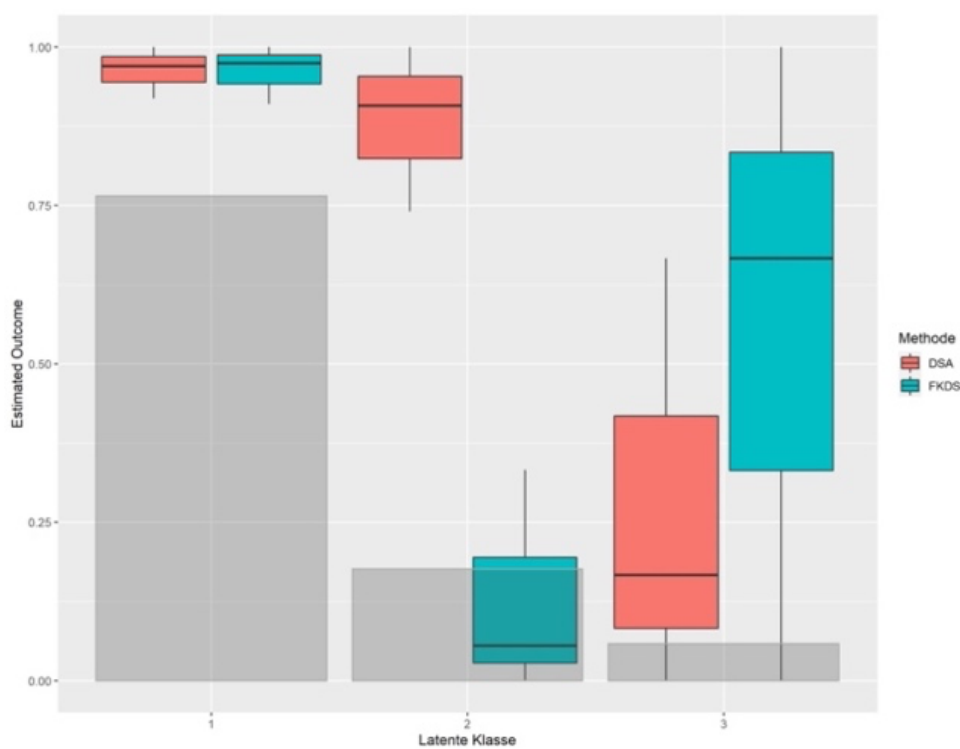


Abbildung 12 Latente Klassenanalyse hinsichtlich Diagnose Thoracic Outlet Syndrome

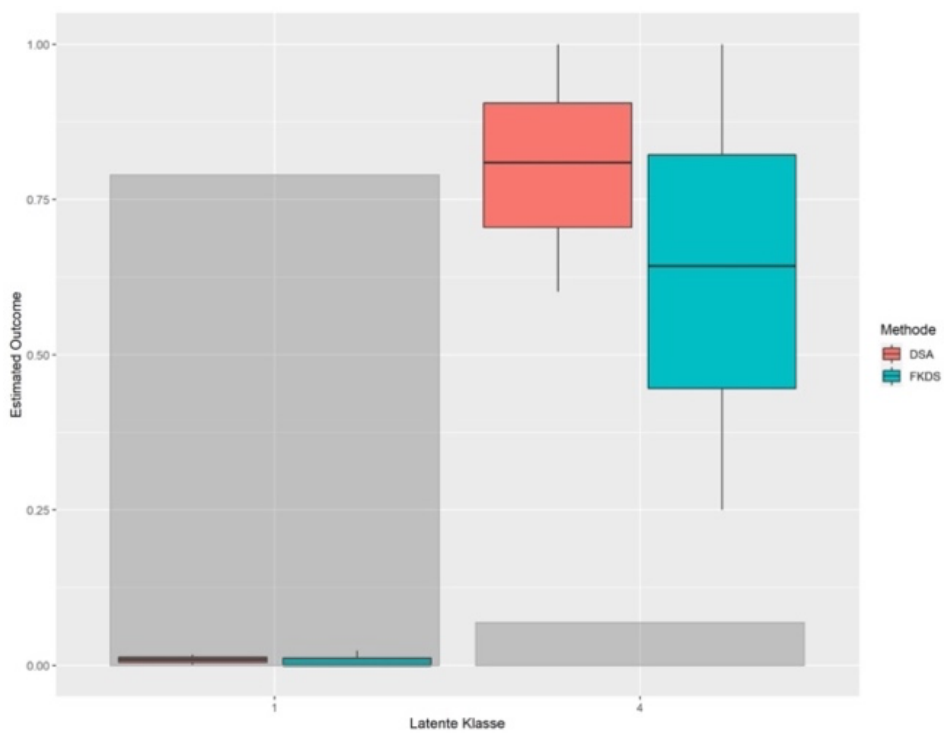


Abbildung 13: Latente Klassenanalyse hinsichtlich Aneurysmen

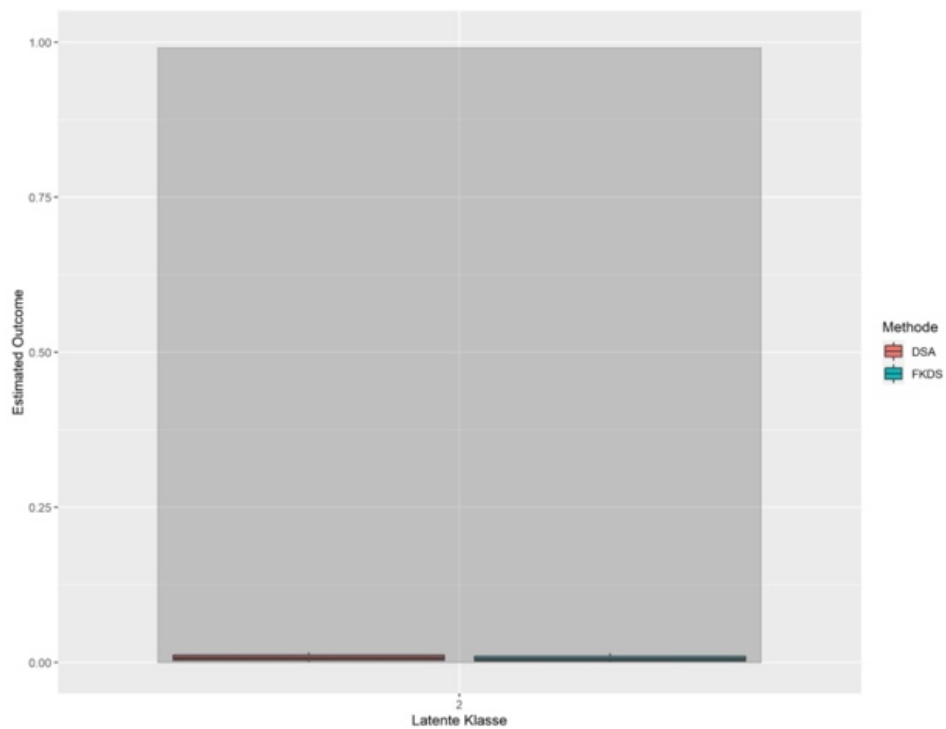


Abbildung 14: Latente Klassenanalyse hinsichtlich Thromben

### 4.3 Sekundärer Endpunkt: Mehrwert der FKDS

In den bisherigen Analysen fiel auf, dass bei der überwiegenden Anzahl der Patienten beide miteinander verglichene Methoden (DSA und FKDS) hinsichtlich der vaskulären Hinweise auf ein TOS (Kompression) zu demselben Ergebnis gekommen sind. Allerdings weicht bei einem nicht unerheblichen Anteil von 17% der Patienten die FKDS signifikant von der DSA-Gruppe ab.

Durch die FKDS wurden deutlich mehr konservative Diagnosen (n=9) gestellt als in der DSA-Gruppe (Tabelle 12), in der lediglich bei einem Patienten übereinstimmend keine Hinweise auf ein TOS festgestellt wurden. Von den 51 Patienten wurden im Verlauf 17 operiert. Dabei wurde durch die FKDS keine Operationsindikation im Vorfeld verpasst. Lediglich eine Patientin, welche im Rahmen der Studie einen unauffälligen Ultraschallbefund hatte, wurde im Verlauf operiert. Hierbei handelte es sich jedoch um ein reines nTOS ohne Gefäßbeteiligung. Die DSA war ebenfalls unauffällig.

Betrachtet man nun die schlussendlich im Entlassungsbrief gestellten Diagnosen nach Bewertung sämtlicher durchgeführter Diagnostik und unterteilt sie in die zwei Hauptgruppen „definitive Diagnose TOS“ und „eher kein TOS“ (zusammengefasst V.a. TOS und Ausschluss TOS), so zeigt sich, dass im Falle einer Diskordanz zwischen DSA- und FKDS-Befund in den überwiegenden Fällen (8 von 11) der FKDS-Befund mit der endgültigen Diagnose übereinstimmt. Leider sind die Zahlen hier zu klein, um weiterführende Statistik zu betreiben.

In zwei Patientenfällen wurde sich nach einer hingegen eher zurückhaltenden DSA-Bewertung und der Tendenz zur zunächst konservativen Therapie aufgrund des eindeutigen FKDS-Befundes für eine zügige Operation (< 1 Woche) entschieden.

Bei der ersten Patientin handelte es sich um eine 27-jährige, sportliche Frau mit Zustand nach bereits erfolgter vollständiger TEER links bei TOS und alter Klavikulafraktur. Im Rahmen der Studie erfolgte die erneute eingehende Untersuchung aufgrund von anhaltenden belastungsabhängigen Schmerzen und Hypästhesie der linken oberen Extremität. In der GK konnte anhand der DSA-Aufnahmen keine eindeutige Erklärung für die Beschwerden geliefert werden. Im schriftlichen Befund des Radiologen wurde eine minimale Kompression beidseits in Provokationsstellung beschrieben. In beiden FKDS-Untersuchungen konnte in der für die Patientin schmerzhaftesten Armhaltung sowohl in AER als auch in Hyperabduktion links eindeutige Kompression gesehen werden, der rechtsseitige Befund war normwertig. Nach einer interdisziplinären Besprechung und weiteren Untersuchungen wurde bei der Patientin eine erfolgreiche Spaltung des Musculus pectoralis minor bei Pectoralis-minor-Syndrom durchgeführt. Im Nachsorgeintervall war die Patientin beschwerdefrei.

Bei dem zweiten Fall handelte es sich ebenfalls um eine junge, normalgewichtige Frau (29 Jahre alt) in einem guten körperlichen Allgemeinzustand ohne relevante Vorerkrankungen. Als vaskulärer Risikofaktor lag ein Nikotinabusus (etwa 5 Pack Years) vor. Der Vorstellungsgrund waren Schmerzen und Hypästhesie von Arm, Hand und Fingern des linken Armes, sowohl in Ruhe als auch bei Belastung. Nekrosen oder Atrophien lagen nicht vor. Sowohl in der DSA als auch in der FKDS fielen ein Verschluss der linken A. subclavia in Funktionsstellung und ein Aneurysma auf. Den entscheidenden Hinweis lieferte jedoch die FKDS. Hier gelang der Nachweis des Verschlusses der A. ulnaris und der als Emboliequelle dienenden Thromben, woraufhin eine zügige Operation eingeleitet wurde. Im Übrigen fiel die Fingeroszillografie in Ruhe normwertig aus.

#### 4.4 Dritter Endpunkt: Untersucherabhängigkeit

Der dritte Endpunkt war die Untersuchung der Abhängigkeit der FKDS-Untersuchungsergebnisse von der Erfahrung. Daher wurden zur Validitätsanalyse die Ergebnisse der erfahrenen Fachärztin für Angiologie (ES) und der unerfahrenen Assistenzärztin (JL) herangezogen und miteinander verglichen. In 48 von 51 (94.1%) Fällen führte die sonografische Untersuchung zu einem übereinstimmenden Ergebnis, wobei in 39 von 48 (81.3%) Fällen Hinweise auf ein TOS bestätigt wurden. In der Konkordanzanalyse wurde diese hohe Übereinstimmung belegt. Die Testgenauigkeit war mit 0.941 (0.840, 0.980) hoch und die NIR lag unterhalb des KI, somit lag die Übereinstimmung außerhalb des Zufallsbereichs. Das Kappa  $\kappa$  über 0.81 wies auf eine hohe Übereinstimmung der beiden Methoden hin, mit dem KI lagen wir hier nicht in unserem zuvor festgelegten Zielbereich von  $\kappa=0.70$ ., jedoch in dem korrigierten Zielbereich von über  $\kappa=0.60$ .

Hinsichtlich der Detektion von Aneurysmen zeigte sich anhand eines Kappa  $\kappa$  von 0.808 ebenfalls eine hohe Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden, welche jedoch nicht außerhalb des Zufallsbereichs lag. Hier ist jedoch auch die geringe Prävalenz von Aneurysmen in der Studiengruppe zu beachten.

Über die Fähigkeit Thromben zu detektieren, konnte aufgrund der sehr niedrigen Prävalenz keine aussagekräftige Statistik erhoben werden.

*Tabelle 14: Konkordanzanalyse der Befunde der Farbkodierten Duplexsonografie*

<b>FKDS FA vs. FKDS AA</b>	<b>Diagnose TOS</b>	<b>Aneurysma</b>	<b>Thromben</b>
<b>Kappa <math>\kappa</math> (KI)</b>	0.820 (0.623, 1.018)	0.808 (0.593, 1.022)	0.662 (0.004, 1.321)
<b>Testgenauigkeit (KI)</b>	0.941 (0.841, 0.980)	0.971 (0.917, 0.990)	0.992 (0.947, 0.998)
<b>No Information Rate (NIR)</b>	0.803	0.922	0.920
<b>P-Wert (Genauigkeit &gt; NIR)</b>	0.006	0.037	0.736
<b>Sensitivität</b>	0.915	0.880	1.000
<b>Spezifität</b>	0.900	0.980	0.990
<b>Prävalenz</b>	0.804	0.078	0.010

## 5 Diskussion

Die Diagnostik und die Therapie des TOS sind so heterogen wie das Krankheitsbild selbst. Durch die Seltenheit der Erkrankung gibt es wenige große Studien und die Diagnostik und Therapie hat sich in wenigen Zentren entwickelt und etabliert. Aufgrund der daraus resultierenden Diversität schlugen Illig et al. eine Vereinheitlichung im Umgang mit dem TOS vor (Illig et al., 2016). Dies macht eine fehlende Standardisierung deutlich. Auch unser Kollektiv ist schwer zu normieren, da es sich eben um kein einheitliches Krankheitsbild handelt und zudem oft Mischformen vorliegen. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der apparativen bildgebenden Diagnostik. Diese ist nur ein Teil der Diagnostik und zudem kaum validiert, sodass eine Bewertung der hier durchgeführten sonografischen Diagnostik erschwert ist.

### 5.1 Patientenkollektiv

Das in die Studie eingeschlossene Patientenkollektiv war überwiegend weiblich mit einem Durchschnittsalter von etwa vierzig Jahren. Dies entspricht anderen epidemiologischen Daten, in denen entweder von einer gleichmäßigen Geschlechterverteilung oder einer etwas höheren Prävalenz bei Frauen ausgegangen wird (Raptis et al., 2016). Auch das Durchschnittsalter stimmt mit den üblichen Altersangaben überein (Bürger, 2008). Somit ist das vorliegende Patientenkollektiv diesbezüglich repräsentativ.

Das inhomogene Beschwerdebild, welches wir erheben konnten, deckt sich mit den Angaben anderer Autoren und bedingt die bereits angesprochene Schwierigkeit in der Diagnostik.

Bei etwa 10% der eingeschlossenen Patienten wurden Halsrippen diagnostiziert. Die Prävalenz von Halsrippen in der Normalbevölkerung liegt bei 0,3-1%, in etwa 40-45% bilateral. Jedoch nicht alle Halsrippen verursachen Beschwerden, dies ist nur bei etwa 10% der Personen der Fall (Bürger et al., 2021). Die hier vorliegende hohe Prävalenz ist dem selektierten Patientengut geschuldet. Dass ausschließlich beidseitige Fälle vorliegen, ist am ehesten durch Zufall zu erklären.

Dass es sich bei dem Patientenkollektiv um eine selektierte Kohorte handelt, zeigt sich an der im Vergleich zur Normalbevölkerung hohen Anzahl an Thrombosen der oberen Extremität und Halsrippen. Erschreckend hoch war die Anzahl an in anderen Kliniken voroperierten Patienten mit teilweise unvollständigen Resektionen. Grund hierfür ist die enorme Präselektion, welche anhand der Sichtung von Vorbefunden und der Durchführung von Telefoninterviews vor Einbestellung durchgeführt wird.

Somit ist unser Kollektiv sicher nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung und eher durch Spezialisierung der Klinik zu erklären. Diese Tatsache ist nicht ungewöhnlich, da viele Patienten über Jahre hinweg Beschwerden haben und diverse Ärzte aufgesucht haben, ehe die Diagnose eines TOS gestellt werden kann. Mögliche Gründe hierfür sind eine niedrige (wobei vermutlich unterschätzte) Prävalenz, ein heterogenes Krankheitsbild mit erschwerter Diagnostik und ein nicht einheitliches Vorgehen bezüglich Diagnostik und Dokumentation (Illig et al., 2014). Hierzu passt auch die hohe Anzahl bereits voroperierter Patienten und der stattgehabten Thrombosen der V. subclavia (ca. 33%), welche in der Normalbevölkerung deutlich seltener vorkommen. Alle tiefen Venenthrombosen zusammengenommen weisen eine Inzidenz von 1/1000 pro Jahr auf, hiervon treten nur 4-10% in der oberen Extremität auf (Heil et al., 2017). Bezeichnend ist der mit 57.1% hohe Anteil unvollständiger Resektionen bei Zustand nach auswärts erfolgter TEHR und/oder TEER. Diese Tatsache unterstreicht die Forderung nach einer einheitlichen Diagnostik und Therapie in vernetzten TOS-Zentren (Illig et al., 2016). Da die Diagnostik an erster Stelle der Behandlungskette liegt und über das weitere Vorgehen entscheidet, sollte insbesondere diese im Sinne zukünftiger Patienten und Patientinnen im Fokus der Forschung stehen, um unnötige Verzögerungen oder auch falsche Behandlungen zu vermeiden.

Nach Durchführung und Bewertung der durchgeführten Diagnostik konnte bei nur 2% ein TOS definitiv ausgeschlossen werden. Trotz der sehr ausführlichen Untersuchungen war bei 29.4% der Verdacht nicht vollständig ausgeräumt. Dies unterstreicht die erschwerte Diagnose durch das vielfältige Krankheitsbild und das Fehlen eines eindeutigen diagnostischen Mittels. Die zur Verfügung stehenden Methoden können für sich allein keine Diagnose bestätigen oder ausschließen und müssen immer im Kontext sowie im Einklang mit dem vorliegenden Beschwerdebild betrachtet werden. Hinzu kommt, dass viele der Symptome auch durch andere Krankheitsbilder wie zum Beispiel das Karpaltunnelsyndrom oder das HWS-Syndrom verursacht werden können (Povlsen & Povlsen, 2018). Weiter erschwerend ist die bereits erwähnte Tatsache, dass mit dem TOS in Verbindung stehende Befunde wie Halsrippen und Gefäßabbrüche in Provokationsstellung nicht pathognomonisch für ein TOS sind und auch bei gesunden Probanden vorkommen (Chang et al., 2013; Raptis et al., 2016).

## 5.2 Primärer Endpunkt: Validität der FKDS in der vaskulären TOS-Diagnostik im Vergleich zur DSA

In der Literatur ist die DSA als Goldstandard zur Diagnostik des TOS etabliert und wurde daher als Referenz gewählt (Abraham et al., 2020; Povlsen & Povlsen, 2018). Nach Konkordanzanalyse der Methoden FKDS und DSA zeigte sich keine der beiden Methoden eindeutig überlegen.

Dies gilt es zu betrachten vor dem Hintergrund eines widersprüchlichen Bildes der verschiedenen statistischen Mittel sowie einer ungenügenden Testgenauigkeit.

Mögliche Ursachen hierfür sind die im Nachhinein deutlich höher ausgefallene Prävalenz des TOS in der vorliegenden Kohorte sowie eine hohe Varianz des Goldstandards. Im Rahmen dieser Studie wurde die Prävalenz des TOS der teilnehmenden Patienten und Patientinnen unterschätzt, obwohl sie bereits initial als hoch angenommen wurde. Dies führte zu einer Fehleinschätzung bezüglich der benötigten Patientenzahl und zu der im Nachhinein durchgeführten Anpassung des benötigten unteren KI. Doch auch unter der Akzeptanz eines unteren KI von 0.6 wurde kein signifikantes Ergebnis erreicht. Die zweite Möglichkeit führt zu der Frage der Validität der DSA. Sie gilt allgemein als Goldstandard in der vaskulären Diagnostik des TOS, in der Literatur findet sich jedoch keine aussagekräftige Studie zur Validität und Reliabilität. Möglicherweise werden diese durch eine Abhängigkeit vom befundenen Arzt und eine schwankende Bildqualität der Aufnahmen (beispielsweise durch zu wenig Kontrastmittel) gemindert. Es handelt sich um statische Momentaufnahmen, eine Wiederholung ist aufgrund von möglichen Nebenwirkungen und der nicht unerheblichen Strahlenbelastung nicht ohne weiteres möglich. Soweit ersichtlich gibt es keine allgemein gültigen Kriterien für die Bewertung der Aufnahmen wie beispielsweise den nötigen Grad einer Kompression, um als signifikant gewertet zu werden. Ein einheitliches diagnostisches und therapeutisches Vorgehen inklusive übereinstimmender Terminologie im Hinblick auf das TOS wurde bereits von Illig et al. 2016 gefordert, um ein optimales Patientenmanagement zu entwickeln. Hierzu ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung eine gute Zusammenarbeit zwischen den Zentren wichtig und scheint die Zukunft zu sein.

## 5.3 DSA als Goldstandard in Frage zu stellen – LCA

Aufgrund der genannten Befunde erfolgte im Rahmen vorhandener Möglichkeiten eine Überprüfung der Reliabilität der DSA. Die Doppelbefundung durch jeweils einen zusätzlichen Gefäßchirurgen und Radiologen erbrachte die Möglichkeit eines Vergleichs untereinander. Die



vorliegenden Daten der Konkordanzanalyse lassen erhebliche Zweifel an dem Status Goldstandard der DSA aufkommen. Die einzelnen Befundungen des Bildmaterials stimmen zu wenig miteinander überein, als dass man von einer zuverlässigen Diagnostik sprechen könnte. In der Literaturrecherche fanden sich keine robusten Daten hinsichtlich der Validität und Reliabilität der DSA im Rahmen einer vaskulären TOS-Diagnostik. Den Status des Goldstandards scheint diese Methode durch Expertenwissen und Erfahrungen erlangt zu haben. Die Experten schätzen die realen Bedingungen (aufrechte Position, Provokationsmanöver), unter denen die Untersuchung durchgeführt wird, da sich die Anatomie der oberen Thoraxapertur relevant zwischen der liegenden und der sitzenden Position unterscheidet. Schnittbildverfahren mit liegender Bildgebung sind somit eigentlich von vorneherein für die TOS-Diagnostik ungeeignet. (Bürger et al., 2021).

Insgesamt legen die Analysen jedoch nahe, dass die DSA in dieser Studie nicht die geeignete Referenz zur Überprüfung der Validität der FKDS darstellt.

Die Problematik des fehlenden oder nicht verfügbaren Goldstandards ist nicht selten und wird in der Literatur hinreichend diskutiert. Bei gänzlich fehlendem Goldstandard liefert die LCA einen alternativen Ansatz zur Analyse der Daten, da die Bewertung des wahren Status nicht notwendig ist (Agarwal et al., 2013; Albert, 2008). Diskutiert werden jedoch auch die Limitation und Anfechtbarkeit dieser Methode, welche vor allem bei einer kleinen Anzahl von Tests zum Tragen kommt. Es hat sich gezeigt, dass die Schätzungen des diagnostischen Fehlers unter einer falsch spezifizierten Abhängigkeitsstruktur verzerrt werden. Bessere Ergebnisse ließen sich beispielsweise durch eine partielle Goldstandardauswertung erzielen. (Albert, 2004). Dieses Vorgehen kommt allerdings nur in Betracht, wenn prinzipiell ein echter Goldstandard vorhanden ist, jedoch aufgrund ethischer, finanzieller oder praktischer Gründe nicht bei allen Probanden erhoben werden kann. Realität ist, dass in vielen Situationen und Studien gänzlich auf die Einbeziehung eines echten Goldstandards verzichtet werden muss, da dieser nicht vorhanden oder unvollkommen ist. Ist dies der Fall, ist die LCA eine anerkannte Methode. Es scheint jedoch notwendig, an der Weiterentwicklung dieser Methode zu forschen (Limmathurotsakul et al., 2012).

Die durchgeführten Analysen ließen Zweifel an der Validität des Goldstandards DSA aufkommen. Daher nutzen wir die LCA zur Beschreibung der Wertigkeit der FKDS in der bildgebenden Gefäßdiagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen eines TOS.

Es zeigte sich zwar zwischen FKDS und DSA die positiven und negativen Befunde zusammengenommen mit 72% eine hohe Übereinstimmung der beiden Verfahren, in 20% gab es jedoch vollständig diskordante Befunde. Einsicht in die einzelnen Patienten ergab, dass die FKDS die Diagnose TOS deutlich seltener stellte. Es wurde jedoch nur eine einzige Patientin mit nTOS, die mittels FKDS "nicht diagnostiziert" wurde, operiert. Der FKDS ist somit deutlich

konservativer als die DSA und deutlich näher am Entlassungsbefund. Die FKDS könnte somit als das „wertigere“ Verfahren postuliert werden.

## 5.4 Sekundärer Endpunkt: Mehrwert der FKDS

Bei etwa 20% der untersuchten Patienten zeigten sich zwischen DSA und FKDS deutliche Unterschiede. Hierbei handelt es sich vor allem um Fälle, die in der FKDS „unterbewertet“ wurden. Ursächlich ist am ehesten, dass die Diagnose TOS im Rahmen der DSA bei Kompression des Gefäßes gestellt wird, bei der FKDS jedoch erst bei Kompression mit hämodynamischer Relevanz im Rahmen des vorgegebenen Protokolls. Von hoher Relevanz ist die Diagnose eines „relevanten“ bzw. „komplizierten“ TOS mit rascher OP-Indikation bei 4% der Patienten, welche mittels der anderen Untersuchungsverfahren inklusive der Angiografie nicht detektiert wurden. Ursächlich für die Unterschiede kann die Tatsache sein, dass ein halbstatistisches mit einem dynamischen Verfahren verglichen wird. Betrachtet man die beiden Untersuchungsmethoden, so handelt es sich auf der einen Seite um die Anfertigung eines eingefrorenen Bildes (DSA) und auf der anderen um eine dynamische Untersuchung mit der Beurteilung von Kaliberänderungen und Flussprofilen während der Provokationsmanöver (FKDS). Während der Durchführung einer FKDS ist eine höhere Variabilität der Position des Patienten zu erreichen. Durch das direkte Gegenübersitzen und eine meist entspannte Untersuchungsatmosphäre gelingt die Interaktion mit dem Patienten einfacher. So hat die untersuchende Person eine bessere Kontrolle über die Einnahme der (schmerzhaften) Provokationsmanöver, welche variabler gestaltet werden können. Dies entspricht meiner eigenen Erfahrung, nachdem ich im Rahmen der Studie zahlreiche FKDS-Untersuchungen durchgeführt und DSA-Durchführungen beobachtet habe. Zudem sieht das FKDS-Protokoll keine direkte Messung des Gefäßes im Bereich der maximalen Kompression, sondern die Detektion einer Flussänderung und somit einer hämodynamischen Relevanz distal der provozierten Stenose vor. Bei der DSA erfolgt die direkte Visualisierung einer möglichen Stenose und jede Kaliberschwankung wird zunächst radiologisch betrachtet als Kompression beschrieben. Hier ist zusätzlich ausdrücklich die schwankende Bildqualität der DSA-Aufnahmen zu nennen, welche insbesondere durch eine schlechte Gefäßfüllung oder Überlagerungen zustande kommt. Es liegt nahe, dass in diesem Fall am ehesten für eine Kompression plädiert wird, um jede mögliche Pathologie zu erfassen. Eine Wiederholung der Untersuchung ist aufgrund der Strahlenbelastung und des Aufwandes bekanntermaßen nicht einfach möglich. Dies könnte die geringe Anzahl an übereinstimmend konservativen Diagnosen durch die DSA teilweise erklären.

Bei 4% der Patienten wurde durch die FKDS eine operationswürdige Pathologie entdeckt, welche durch die DSA nicht erkannt worden ist. Bei dem Fall des Pectoralis-minor-Syndroms ist dies möglicherweise durch eine variabelere Einnahme der Provokationsmanöver und eine intensivere Patienteninteraktion zu erklären. In diesem speziellen Fall wurde sogar nach Kenntnis des Ultraschalls die DSA wiederholt, um die genaue Lokalisation und Ursache der Kompression zu ermitteln. Dies gelang jedoch nicht, sodass die FKDS allein die (richtige) OP-Indikation stellte. Der Ulnarisverschluss der anderen Patientin wurde schlichtweg gesehen, weil die Darstellung der Arterien bis in die Fingerspitzen Teil des FKDS-Untersuchungsprotokolls ist. Dies bedeutet nur einen geringen Aufwand und ist aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung ohne weiteres möglich. Zudem erlaubt die Dynamik der Untersuchung eine Nachbetrachtung der weiter proximal verlaufenden Gefäße unter Kenntnis des Verschlusses zwecks Thrombendetektion. Für diese Arbeit wurde ein sehr einfaches Protokoll erarbeitet, welches auch ein unerfahrener Untersucher oder eine unerfahrene Untersucherin nach einer ausgesprochen kurzen Einarbeitung (siehe dritter Endpunkt: Untersucherabhängigkeit) sicher durchführen kann. Es ist darauf ausgelegt, keine Pathologie zu verpassen und im Falle von Auffälligkeiten eine weiterführende Untersuchung durch einen Spezialisten zu veranlassen.

Insgesamt erscheint die FKDS für der Abgrenzung zwischen leichten Fällen (Stichwort Übertherapie vermeiden) und (dringlichen) OP-Indikationen besser geeignet zu sein. Betrachtet man nun die bereits bekannten Vorteile des Ultraschalls (günstig, breit verfügbar, keine Strahlenbelastung, nicht invasiv, wiederholbar), so drängt sich die FKDS in der vaskulären TOS-Diagnostik als mögliche initiale Screening-Methode auf. Die DSA wäre dann bestimmten Fragestellungen oder weiterhin unklaren Befunden vorbehalten. Im Hinblick auf die insgesamt junge Patientengruppe würde dies eine Vermeidung von Röntgenstrahlung in jungen Jahren bedeuten.

## 5.5 Dritter Endpunkt: Untersucherabhängigkeit

In dieser Studie ergab sich eine sehr hohe Übereinstimmung der FKDS-Befunde der erfahrenen und der unerfahrenen Untersucherin nach einer kurzen und standardisierten Einarbeitung der unerfahrenen Untersucherin. Interessanterweise zeigte sich die Übereinstimmung der DSA-Befunde deutlich geringer. Eine höhere Übereinstimmung der DSA, bzw. eine geringere Untersucher- bzw. Befunderabhängigkeit, wie im Allgemeinen postuliert, zeigte sich nicht.

Die regelmäßig angeführte Validität des Ultraschalls nur in extrem erfahrener Hand ließ sich nicht nachvollziehen. Die unerfahrene Untersucherin wurde anhand eines kurzen Protokolls (20

Minuten) in das Thema eingeführt und hat anschließend ohne weitere Hilfe untersucht. Die Einarbeitung erscheint für das komplexe Krankheitsbild des TOS sehr kurz, wurde jedoch bewusst gewählt, um zu zeigen, dass die Untersuchung durch die Erlernung eines spezifischen Protokolls auch von unerfahrenen Untersuchern zuverlässig durchzuführen ist. Entscheidend ist, dass das Protokoll von der Erfahrung der erstellenden Person profitiert, die ihre Erfahrung gebündelt weitergeben kann und einfach in der Ausführung ist. Ähnliche Ergebnisse erbrachten bereits Studien von Nguyen et al und Chiem et al., in denen ebenfalls eine kurze Schulung von unerfahrenem Krankenhauspersonal vor einer Ultraschalluntersuchung stattfand (Chiem et al., 2015; Nguyen et al., 2006). Demnach lässt sich dieses Vorgehen anhand eines einfachen Protokolls auf andere Ultraschalluntersuchungen übertragen. Der Ultraschalldiagnostik wird häufig eine hohe Untersucherabhängigkeit und somit eine Unzuverlässigkeit und schlechte Vergleichbarkeit untereinander vorgeworfen. Dabei haben bereits viele Studien eine hohe Interrater-Reliabilität und Reproduzierbarkeit bezüglich verschiedenster Ultraschallanwendungen in der praktischen Medizin nachgewiesen (Guirro et al., 2017; Rowland et al., 1998; Stegemann et al., 2015; Tan et al., 2012). Der zweite große Vorbehalt gegen den Ultraschall ist eine angenommene Notwendigkeit von ausreichend Erfahrung des Untersuchenden. Wie bereits diskutiert ist diese Erfahrung unentbehrlich für die Erarbeitung von Untersuchungsprotokollen. Dies ist für eine valide Ultraschalldiagnostik beim TOS durch einen unerfahrenen Ultraschall-Anwendenden die grundlegende Voraussetzung. Der niedrige Stellenwert der FKDS im Rahmen der TOS-Diagnostik sollte daher kritisch diskutiert werden.

## 6 Zusammenfassung

Ziel der Studie war die Überprüfung der Validität der Farbkodierten Duplexsonografie in der Diagnostik des arteriellen Thoracic Outlet Syndrome. Als Referenzmethode wurde die Digitale Subtraktionsangiografie gewählt. Zusätzliche Fragestellungen waren die Abhängigkeit von der Untersuchererfahrung sowie ein eventueller Mehrwert der Farbkodierten Duplexsonografie gegenüber der Digitalen Subtraktionsangiografie.

Eingeschlossen wurden 51 Patienten und Patientinnen im Durchschnittsalter von etwa 40 Jahren mit dem Verdacht auf ein Thoracic Outlet Syndrome. Sie erhielten zusätzlich zur standardmäßig durchgeführten Digitalen Subtraktionsangiografie eine Farbkodierte Duplexsonografie der oberen Extremität durch zwei unterschiedlich erfahrene Untersucherinnen.

Der Vergleich mittels Konkordanzanalyse der beiden genannten Untersuchungsmethoden erbrachte kein signifikantes Ergebnis, sodass keine Aussage über eine Überlegenheit einer Methode oder eine mögliche Ausgeglichenheit beider Methoden getroffen werden konnte. Eine nachfolgende Analyse erbrachte eine unzureichende Reliabilität der Digitalen Subtraktionsangiografie und somit erhebliche Zweifel an der Funktion als Goldstandard. In der Annahme der Abwesenheit einer echten Referenzmethode wurde die Latente Klassenanalyse als statistisches Verfahren gewählt, wobei sich ein Modell mit drei latenten Klassen herauskristallisierte. Am häufigsten war eine Diagnosebestätigung durch beide Methoden, am zweihäufigsten eine konservative Diagnose durch die Farbkodierte Duplexsonografie im Gegensatz zur Digitalen Subtraktionsangiografie. Hierbei ergab sich eine hohe Übereinstimmung mit der Entlassungsdiagnose nach Abschluss sämtlicher Diagnostik. Zugleich wurde keine Operationsindikation eines vaskulären Thoracic Outlet Syndrome übersehen. Die Farbkodierte Duplexsonografie erscheint somit differenzierter und wertiger.

Es zeigte sich zudem eine hohe Übereinstimmung der Befunde, welche durch die erfahrene und sehr unerfahrene Untersucherin mit kurzer Einarbeitungszeit erhoben wurden. Somit scheint die Farbkodierte Duplexsonografie mit einem für das Krankheitsbild speziell entworfenem Untersuchungsprotokoll als eine leicht zu erlernende Methode, welche valider Ergebnisse liefert.

Bereits bei der recht niedrig erscheinenden Patientenzahl von 51 ergaben sich durch die Farbkodierte Duplexsonografie bei zwei Patientinnen zusätzliche und relevante Informationen, welche in der Digitalen Subtraktionsangiografie nicht ermittelt werden konnten und schlussendlich zu einer dringlichen Operationsindikation führten.

Die Farbkodierte Duplexsonografie erscheint in der vaskulären Diagnostik eines Thoracic Outlet Syndrome das differenziertere Verfahren zu sein und eignet sich aufgrund seiner vielen Vorteile

(nichtinvasiv, kostengünstig, breit verfügbar, wiederholbar, dynamisch) und der schnellen Erlernbarkeit eines einfachen Untersuchungsprotokolls als Screeningmethode.

## 7 Summary

The main objective of this study was to test the validity of color-coded duplex sonography in the diagnosis of arterial thoracic outlet syndrome. Digital subtraction angiography was chosen as the reference method. Secondary objectives were to test the dependence of TOS diagnosis on examiner's experience and a possible added value of color-coded duplex sonography compared to digital subtraction angiography.

51 patients with a mean age of about 40 years and suspected thoracic outlet syndrome were included. In addition to the digital subtraction angiography, all patients underwent a structured color-coded duplex sonography protocol of the upper extremity by two investigators with different levels of experience.

Concordance analysis of the two examination methods mentioned above did not yield any significant difference, so that no statement could be made about a superiority of one method or a possible balance of both methods. A subsequent analysis revealed an insufficient reliability of digital subtraction angiography and thus considerable doubts about its function as a gold standard. Assuming the absence of a true reference method, latent class analysis was chosen as the statistical method and a model with three latent classes emerged. The most frequent diagnosis was confirmation by both methods and the second most frequent was a conservative diagnosis by color-coded duplex sonography as opposed to digital subtraction angiography. There was a high concordance with the discharge diagnosis after completion of all diagnostic procedures. At the same time no surgical indication of vascular thoracic outlet syndrome was missed. Thus, color-coded duplex sonography appears to be more differentiated and of higher value.

Furthermore, there was a high concordance of the findings which were obtained by the experienced and the less experienced examiner with a short training period. Thus, color-coded duplex sonography with an examination protocol specially designed for the clinical picture appears to be an easy-to-learn and easy-to-apply method that provides more valid results.

Even with the apparently low number of 51 patients, color-coded duplex sonography provided additional and relevant information in two patients which could not be obtained by digital subtraction angiography and finally led to an urgent indication for surgery.

Color-coded duplex sonography appears to be the more differentiated method in the vascular diagnosis of thoracic outlet syndrome and is suitable as a screening method due to its many known advantages (noninvasive, inexpensive, widely available, repeatable, dynamic) and the rapid learnability of a simple examination protocol.

## 8 Literaturverzeichnis

- Abraham, P., Hersant, J., Ramondou, P., Thouveny, F., Feuilloy, M., Picquet, J., & Henni, S. (2020). Comparison of transcutaneous oximetry with symptoms and arteriography in thoracic outlet syndrome. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 75(1), 107–119. <https://doi.org/10.3233/ch-190751>
- Adam, G., Wang, K., Demaree, C. J., Jiang, J. S., Cheung, M., Bechara, C. F., & Lin, P. H. (2018). A Prospective Evaluation of Duplex Ultrasound for Thoracic Outlet Syndrome in High-Performance Musicians Playing Bowed String Instruments. *Diagnostics (Basel)*, 8(1), 11. <https://doi.org/10.3390/diagnostics8010011>
- Agarwal, R., Maskey, D., Aggarwal, A. N., Saikia, B., Garg, M., Gupta, D., & Chakrabarti, A. (2013). Diagnostic Performance of Various Tests and Criteria Employed in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Latent Class Analysis. *PLoS ONE*, 8(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061105>
- Albert, P. S., & Dodd, L. E. (2004). A cautionary note on the robustness of latent class models for estimating diagnostic error without a gold standard. *Biometrics*, 60(2), 427–435. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2004.00187.x>
- Albert, P. S., & Dodd, L. E. (2008). On estimating diagnostic accuracy from studies with multiple raters and partial gold standard evaluation. *Journal of the American Statistical Association*, 103(481), 61–73. <https://doi.org/10.1198/016214507000000329>
- Archie, M., & Rigberg, D. (2017). Vascular TOS—Creating a Protocol and Sticking to It. *Diagnostics*, 7(2), 34. <https://doi.org/10.3390/diagnostics7020034>
- Bar, M., Roubec, M., Farana, R., Licev, L., Tomášková, H., & Školoudík, D. (2014). Inter-rater reliability of carotid atherosclerotic plaque quantification by 3-dimensional sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 33(7), 1273–1278. <https://doi.org/10.7863/ultra.33.7.1273>
- Benjamin, D. K., DeLong, E., & Steinbach, W. J. (2004). Latent class analysis: An illustrative application for education in the assessment of resident otoscopic skills. *Ambulatory Pediatrics*, 4(1), 13–17. [https://doi.org/10.1367/1539-4409\(2004\)004<0013:LCAAIA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1367/1539-4409(2004)004<0013:LCAAIA>2.0.CO;2)
- Blank, W. (2015). *S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie*. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/065-002.html>
- Bürger, T. (2008). Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der neurovaskulären Kompressionssyndrome an der oberen Thoraxapertur. *Vorstand Der Deutschen Gesellschaft Für*



*Gefäßchirurgie.*

- Bürger, T. (2014). Thoracic-outlet-Syndrom. *Gefäßmedizin Scan*, 01(01), 73–86. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1377914>
- Bürger, T., Bürger, M., Gebauer, T., & Stegemann, E. (2021). Compression syndromes of the supra-aortic vessels. *Gefasschirurgie*. <https://doi.org/10.1007/s00772-021-00793-x>
- Bürger, T., Gebauer, T., Baumbach, H., & Prescher, H. (2013). Das vaskuläre Thoracic-outlet-Syndrom. *Gefasschirurgie*, 18(3), 184–195. <https://doi.org/10.1007/s00772-013-1154-4>
- Chang, K. Z., Likes, K., Davis, K., Demos, J., & Freischlag, J. A. (2013). The significance of cervical ribs in thoracic outlet syndrome. *Journal of Vascular Surgery*, 57(3), 771–775. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.08.110>
- Chiem, A. T., Chan, C. H., Ander, D. S., Kobylivker, A. N., & Manson, W. C. (2015). Comparison of Expert and Novice Sonographers' Performance in Focused Lung Ultrasonography in Dyspnea (FLUID) to Diagnose Patients With Acute Heart Failure Syndrome. *Academic Emergency Medicine*, 22(5), 564–573. <https://doi.org/10.1111/acem.12651>
- Citations* – REDCap. (n.d.). Retrieved January 3, 2022, from <https://projectredcap.org/resources/citations/>
- Demondion, X., & Herbinet, P. (2006). Imaging assessment of thoracic outlet syndrome. *Radiographics*, 26(6), 1735–1750. <https://doi.org/10.1148/rg.266055079>
- Demondion, X., Vidal, C., Herbinet, P., Gautier, C., Duquesnoy, B., & Cotten, A. (2006). Ultrasonographic assessment of arterial cross-sectional area in the thoracic outlet on postural maneuvers measured with power Doppler ultrasonography in both asymptomatic and symptomatic populations. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 25(2), 217–224. <https://doi.org/10.7863/jum.2006.25.2.217>
- Falk, R. L., & Smith, D. F. (1987). Thrombosis of upper extremity thoracic inlet veins: Diagnosis with duplex Doppler sonography. *American Journal of Roentgenology*, 149(4), 677–682. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.4.677>
- Fischer, M. (2019). Möglichkeiten und Grenzen der handtherapeutischen Diagnostik und Therapie des Thoracic-Outlet-Syndroms. *Praxis Ergotherapie*, 01, 35–38.
- Gergoudis, R., & Barnes, R. W. (1980). Thoracic Outlet Arterial Compression: Prevalence in Normal Persons. *Angiology*, 31(8), 538–541. <https://doi.org/10.1177/000331978003100805>
- Green, R., McNamara, J., & Ouriel, K. (1991). Long-term follow-up after thoracic outlet decompression: an analysis of factors determining outcome. *Journal of Vascular Surgery*, 3, 739–

749.

- Gruß, J. D. (2006). Das Thoracic-outlet-Syndrom. *Gefäßchirurgie*, 11(5), 371–380. <https://doi.org/10.1007/s00772-006-0471-2>
- Guirro, E. C. de O., Leite, G. de P. M. F., Dibai-Filho, A. V., Borges, N. C. de S., & Guirro, R. R. de J. (2017). Intra- and Inter-rater Reliability of Peripheral Arterial Blood Flow Velocity by Means of Doppler Ultrasound. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 40(4), 236–240. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2017.02.007>
- Harris, P. A., Taylor, R., Minor, B. L., Elliott, V., Fernandez, M., O’Neal, L., McLeod, L., Delacqua, G., Delacqua, F., Kirby, J., & Duda, S. N. (2019). The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. In *Journal of Biomedical Informatics* (Vol. 95). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
- Harris, P. A., Taylor, R., Thielke, R., Payne, J., Gonzalez, N., & Conde, J. G. (2009). Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*, 42(2), 377–381. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
- Heil, J., Miesbach, W., Vogl, T., Bechstein, W. O., & Reinisch, A. (2017). Deep vein thrombosis of the upper extremity - A systematic review. In *Deutsches Ärzteblatt International* (Vol. 114, Issue 14, pp. 244–249). Deutscher Ärzte-Verlag GmbH. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0244>
- Hussain, M. A., Aljabri, B., & Al-Omran, M. (2016). Vascular Thoracic Outlet Syndrome. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 28(1), 151–157. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2015.10.008>
- Illig, K. A. (2018). Neurogenic thoracic outlet syndrome: Bringing order to chaos. In *Journal of Vascular Surgery* (Vol. 68, Issue 4, pp. 939–940). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.04.030>
- Illig, K. A., Donahue, D., Duncan, A., Freischlag, J., Gelabert, H., Johansen, K., Jordan, S., Sanders, R., & Thompson, R. (2016). Reporting standards of the Society for Vascular Surgery for thoracic outlet syndrome. *Journal of Vascular Surgery*, 64(3), e23–e35. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.04.039>
- Illig, K. A., Thompson, R. W., Freischlag, J. A., Donahue, D., & Jordan, S. (2014). *Thoracic outlet syndrome*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4366-6>
- Jones, M. R., Prabhakar, A., Viswanath, O., Urits, I., Green, J. B., Kendrick, J. B., Brunk, A. J., Eng,

- M. R., Orhurhu, V., Cornett, E. M., & Kaye, A. D. (2019). Thoracic Outlet Syndrome: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Pain and Therapy*, 8(1), 5–18. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-0124-2>
- Klaassen, Z., Sorenson, E., Tubbs, R. S., Arya, R., Meloy, P., Shah, R., Shirk, S., & Loukas, M. (2014). Thoracic outlet syndrome: A neurological and vascular disorder. In *Clinical Anatomy* (Vol. 27, Issue 5, pp. 724–732). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ca.22271>
- Kohler, T. R., Andros, G., Porter, J. M., Clowes, A., Goldstone, J., Johansen, K., Raker, E., Nance, D. R., & Strandness, D. E. (1990). Can Duplex Scanning Replace Arteriography for Lower Extremity Arterial Disease? *Annals of Vascular Surgery*, 4(3), 280–287. <https://doi.org/10.1007/BF02009458>
- Kohler, T. R., Nance, D. R., Cramer, M. M., Vandenburghe, N., & Strandness, D. E. (1987). Duplex scanning for diagnosis of aortoiliac and femoropopliteal disease: A prospective study. *Circulation*, 76(5), 1074–1080. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.76.5.1074>
- Kuhn, J. E., Lebus V, G. F., & Bible, J. E. (2015). Thoracic outlet syndrome. In *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* (Vol. 23, Issue 4, pp. 222–232). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-13-00215>
- Kwicien, R., Kopp-Schneider, A., & Blettner, M. (2011). Konkordanzanalyse: Teil 16 der serie zur bewertung wissenschaftlicher publikationen. In *Deutsches Arzteblatt* (Vol. 108, Issue 30, pp. 515–521). <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0515>
- Langeheine, R., & Rost, J. (1996). *Latent-Class-Analyse*. <https://doi.org/10.25521/HQM25>
- Limmathurotsakul, D., Turner, E. L., Wuthiekanun, V., Thaipadungpanit, J., Suputtamongkol, Y., Chierakul, W., Smythe, L. D., Day, N. P. J., Cooper, B., & Peacock, S. J. (2012). Fool's gold: Why imperfect reference tests are undermining the evaluation of novel diagnostics: A reevaluation of 5 diagnostic tests for leptospirosis. *Clinical Infectious Diseases*, 55(3), 322–331. <https://doi.org/10.1093/cid/cis403>
- Lindgren, S., Ribbe, E., & Norgren, L. (1989). Two year follow-up of patients operated on for thoracic out-let syndrome. Effects on sick-leave incidence. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 3, 411–415.
- Longley, D. G., Yedlicka, J. W., Molina, E. J., Schwabacher, S., Hunter, D. W., & Letourneau, J. G. (1992). Thoracic outlet syndrome: Evaluation of the subclavian vessels by color duplex sonography. *American Journal of Roentgenology*, 158(3), 623–630. <https://doi.org/10.2214/ajr.158.3.1739007>

- Maru, S., Dosluoglu, H., Dryjski, M., Cherr, G., Curl, G. R., & Harris, L. M. (2009). Thoracic Outlet Syndrome in Children and Young Adults. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 38(5), 560–564. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.06.015>
- Nguyen, H. B., Losey, T., Rasmussen, J., Oliver, R., Guptill, M., Wittlake, W. A., & Corbett, S. W. (2006). Interrater reliability of cardiac output measurements by transcutaneous Doppler ultrasound: implications for noninvasive hemodynamic monitoring in the ED. *American Journal of Emergency Medicine*, 24(7), 828–835. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2006.05.012>
- Nord, K. M., Kapoor, P., Fisher, J., Thomas, G., Sundaram, A., Scott, K., & Kothari, M. J. (2008). False positive rate of thoracic outlet syndrome diagnostic maneuvers. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 48(2), 67–74.
- Peet, R. M., Henrikson, J. D., Anderson, T. P., & Martin, G. M. (1956). Thoracic-outlet syndrome: evaluation of a therapeutic exercise program. *Proceedings of the Staff Meetings. Mayo Clinic*, 31(9), 281–287. <https://europepmc.org/article/med/13323047>
- Plewa, M. C., & Delinger, M. (1998). The false-positive rate of thoracic outlet syndrome shoulder maneuvers in healthy subjects. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 5(4), 337–342. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1998.tb02716.x>
- Povlsen, S., & Povlsen, B. (2018). Diagnosing thoracic outlet syndrome: Current approaches and future directions. In *Diagnostics* (Vol. 8, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/diagnostics8010021>
- Ranney, D. (1996). Thoracic outlet: an anatomical redefinition that makes clinical sense. *Clinical Anatomy (New York, N.Y.)*, 9(1). [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2353\(1996\)9:1<50::AID-CA10>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2353(1996)9:1<50::AID-CA10>3.0.CO;2-9)
- Raptis, C. A., Sridhar, S., Thompson, R. W., Fowler, K. J., & Bhalla, S. (2016). Imaging of the Patient with Thoracic Outlet Syndrome. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 36(4), 984–1000. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150221>
- Rohrer, M. J., Cardullo, P. A., Pappas, A. M., Phillips, D. A., & Wheeler, H. B. (1990). Axillary artery compression and thrombosis in throwing athletes. *Journal of Vascular Surgery*, 11(6), 761–769. [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(90\)90071-H](https://doi.org/10.1016/0741-5214(90)90071-H)
- Roos, D. B. (1976). Congenital anomalies associated with thoracic outlet syndrome. Anatomy, symptoms, diagnosis, and treatment. *The American Journal of Surgery*, 132(6), 771–778. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(76\)90456-6](https://doi.org/10.1016/0002-9610(76)90456-6)

- Rowland, T. W., Melanson, E. L., Popowski, B. E., & Ferrone, L. C. (1998). Test-retest reproducibility of maximum cardiac output by Doppler echocardiography. *American Journal of Cardiology*, *81*(10), 1228–1230. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00099-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00099-X)
- Sanders, R. J., Hammond, S. L., & Rao, N. M. (2007). Diagnosis of thoracic outlet syndrome. In *Journal of Vascular Surgery* (Vol. 46, Issue 3, pp. 601–604). <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.04.050>
- Schmidt, G., & Görg, C. (2015). *Kursbuch Ultraschall - Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV* (6. Auflage).
- Sheps, S. B., & Schechter, M. T. (1984). The Assessment of Diagnostic Tests: A Survey of Current Medical Research. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *252*(17), 2418–2422. <https://doi.org/10.1001/jama.1984.03350170020012>
- Smedby, Ö., Rostad, H., Klaastad, Lilleås, F., Tillung, T., & Fosse, E. (2000). Functional imaging of the thoracic outlet syndrome in an open MR scanner. *European Radiology*, *10*(4), 597–600. <https://doi.org/10.1007/s003300050970>
- Stanton, P. E., McClusky, D. A., Richardson, H. D., & Lamis, P. A. (1978). Thoracic outlet syndrome: A comprehensive evaluation. *Southern Medical Journal*, *71*(9), 1070–1073. <https://doi.org/10.1097/00007611-197809000-00008>
- Stapleton, C., Herrington, L., & George, K. (2009). Sonographic evaluation of the subclavian artery during thoracic outlet syndrome shoulder manoeuvres. *Manual Therapy*, *14*(1), 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.math.2007.07.010>
- Stegemann, E., Sansone, R., Stegemann, B., Kelm, M., & Heiss, C. (2015). Validation of high-resolution ultrasound measurements of intima-media thickness of the radial artery for the assessment of structural remodeling. *Angiology*, *66*(6), 574–577. <https://doi.org/10.1177/0003319714544699>
- Tan, M., Bornais, C., & Rodger, M. (2012). Interobserver reliability of compression ultrasound for residual thrombosis after first unprovoked deep vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *10*(9), 1775–1782. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04827.x>
- Team, R. C. (2010). *R: a language and environment for statistical computing*. R Foundation of Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.gbif.org/tool/81287/r-a-language-and-environment-for-statistical-computing>
- Todd, T. (1912). The descent of the shoulder after birth: Its significance in the production of pressure-symptoms on the lowest brachial trunk. *Anat Anz*, *41*, 385–397.

- Urschel, H. C., & Razzuk, M. A. (1998). Neurovascular compression in the thoracic outlet: Changing management over 50 years. *Annals of Surgery*, 228(4), 609–617. <https://doi.org/10.1097/00000658-199810000-00017>
- Virginia Torrance, B. L., & Project, A. (1994). *LATENT CLASS ANALYSIS OF DIAGNOSTIC TESTS: THE EFFECT OF DEPENDENT MISCLASSIFICATION ERRORS*. <https://macsphere.mcmaster.ca/handle/11375/24230>
- Warrens, A. N., & Heaton, J. M. (1987). Thoracic outlet compression syndrome: the lack of reliability of its clinical assessment. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 69(5), 203–204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3674682/>
- Watson, P. F., & Petrie, A. (2010). Method agreement analysis: A review of correct methodology. In *Theriogenology* (Vol. 73, Issue 9, pp. 1167–1179). *Theriogenology*. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.01.003>

## 9 Anhang

### 9.1 Anlage 1: Patienten-Fragebogen

Datum: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_  männlich  weiblich

#### Risikofaktoren:

- Nikotin (\_\_Zigaretten/d seit \_\_\_\_\_)  Ex-Nikotin (\_\_Zigaretten/d über \_\_\_Jahre)
- Hypercholesterinämie  Bluthochdruck  erhöhte Harnsäure
- Niereninsuffizienz  Diabetes  Blutungsneigung  bek. Gerinnungsstörung
- Thrombose Verwandte 1. Grades

#### Medikamente:

---

---

#### Anamnese/Beschwerden:

Trauma/Fraktur Brustkorb/Schlüsselbein/Schulter/Rippen, wenn ja wo: \_\_\_\_\_

Beruf/Hobby mit Zwangshaltung oder Überkopfarbeit, wenn ja was:

---

Kraftsport/Profisport:

---

Schwellung Arm rechts  in Ruhe  bei Belastung

Schwellung Arm links  in Ruhe  bei Belastung

Blaufärbung Arm rechts  in Ruhe  bei Belastung

Blaufärbung Arm links  in Ruhe  bei Belastung

- Venenzeichnung Arm rechts     in Ruhe     bei Belastung
- Venenzeichnung Arm links     in Ruhe     bei Belastung
- Schmerzen rechts in Ruhe     Schulter     Arm     Hand     Finger
- Schmerzen rechts bei Belastung     Schulter     Arm     Hand     Finger
- Schmerzen links in Ruhe     Schulter     Arm     Hand     Finger
- Schmerzen rechts bei Belastung     Schulter     Arm     Hand     Finger
- Taubheit/Kribbeln rechts     Arm     Hand     Finger
- Taubheit/Kribbeln links     Arm     Hand     Finger
- Farb-/Temperaturveränderungen Finger rechts     in Ruhe     bei Belastung
- Farb-/Temperaturveränderungen Finger links     in Ruhe     bei Belastung
- Kraftminderung Arm/Hand     rechts     links

## 9.2 Anlage 2: FKDS-Anlernschema unerfahrener Untersucher

1. Erklärung B-Bild (3 Minuten)
2. Erklärung Duplex (3 Minuten) und Erklärung Doppler (3 Minuten)
3. Erläuterung Untersuchungsablauf
4. Durchführung einer Untersuchung unter Anleitung
5. Durchführung einer Untersuchung ohne Anleitung unter Aufsicht

## 9.3 Anlage 3: Untersuchungsprotokoll FKDS

1. Patient sitzt aufrecht, Arme hängen neben dem Körper herab
  - a. Arteria subclavia proximal B-Mode, FKDS, PWD
  - b. Arteria subclavia im Verlauf (supra- oder infraclaviculär), B-Mode, Frage Aneurysma, gegebenenfalls ergänzend FKDS
  - c. Arteria subclavia distales Drittel B-Mode, FKDS, PWD
  - d. Arteria brachialis distal B-Mode, FKDS, PWD
  - e. Arteria radialis distal B-Mode, FKDS, PWD



- f. Arteria ulnaris distal B-Mode, FKDS, PWD
  - g. hochauflösende Sonografie der Digitalarterien im Wasserbad mit FKDS, PWD einer Digitalarterie
2. Patient sitzt aufrecht, Armelevation 90°, Ellenbogen angewinkelt 90°
    - a. Arteria subclavia proximal B-Mode, FKDS, PWD
    - b. Arteria subclavia distales Drittel B-Mode, FKDS, PWD
  3. Patient sitzt aufrecht, Armelevation maximal (bis 180°)
    - a. Arteria subclavia proximal B-Mode, FKDS, PWD
    - b. Arteria subclavia distales Drittel B-Mode, FKDS, PWD

## 9.4 Anlage 4: Erhebungsbogen DSA

Patient:

Datum:

Kompression A. subclavia

rechts

links

– Normalstellung

ja    nein

ja    nein

– 90°

ja    nein

ja    nein

– Elevation

ja    nein

ja    nein

rechts

links

Aneurysma?

ja    nein

ja    nein

Thromben?

ja    nein

ja    nein

insgesamt Hinweis auf TOS?

ja    nein



## 9.6 Verzeichnis der akademischen Lehrenden

Meine akademischen Lehrenden waren in Göttingen:

Bähr, Univ.-Prof. M.

Bandelow, Prof. Dr. B.

Bartels, Prof. Dr. I.

Bickeböller, Prof. Dr. H.

Binder, Prof. Dr. C.

Blaschke, Prof. Dr. S.

Braatz, Prof. Dr. F.

Brockmann, Univ.-Prof. K.

Brockmüller, Univ.-Prof. Dr. J.

Brück, Univ.-Prof. W.

Burckhardt, Prof. Dr. med. G.

Canis, Prof. Dr. M.

Degner, PD Dr. D.

Dresing, Prof. Dr. K.

Dumont, PD Dr. C.

Eiffert, Prof. Dr. Dr. H.

Emmert, Prof. Dr.

Emons, Prof. Dr.

Engel, Univ.-Prof. em. Dr. W.

Engelke, Prof. Dr. C.

Friede, Univ.-Prof. Dr. T.

Fuchs, Prof. Dr. T.

Gärtner, Prof. Dr. J.

Geier, Prof. Dr. J.

Ghadimi, Univ.-Prof. Dr. M.

Grellner, Prof. Dr. W.

Groß, Prof. Dr. O.

Groß, Prof. Dr. U.

Gruber, Univ.-Prof. Dr. O.

Grunewald, Prof. Dr. R.

Haase, Univ.-Prof. Dr. D.

Hahn, Prof. Dr. H.

Hallier, Univ.-Prof. Dr. E.

Havemann-Reinecke, Prof. Dr. U.  
Havemann-Reinecke, Prof. Dr. U.  
Hell, Prof. Dr. A.  
Herrmann-Lingen, Univ.-Prof. C.  
Heß, Univ.-Prof. Dr. Dr. C.  
Hilgers, Prof. Dr. R.  
Hoerauf, Prof.  
Homayounfar, PD Dr. K.  
Hummers-Pradier, Univ.-Prof. Dr. E.  
Huppke, Prof. Dr.  
Katschinski, Prof. Dr. med. D.M.  
Klinger, Prof. Dr. H.  
Knauth, Univ.-Prof. Dr. M.  
König, Prof. Dr. S.  
Kramm, Univ.-Prof. Dr. C.  
Kretschmer, Prof. Dr. L.  
Laskawi, Prof. Dr. R.  
Legler, Prof. Dr. T.  
Leibing, Prof. Dr. E.  
Liersch, Prof. Dr. T.  
Lingor, Univ.-Prof. Dr. P.  
Loertzer, Prof. Dr. H.  
Lotz, Univ.-Prof. Dr. J.  
Ludwig, Prof. Dr. H.  
Lüthje, Prof. Dr. L.  
Marten, Prof. Dr. K.  
Matthias, Univ.-Prof. Dr. C.  
Meller, Prof. Dr. J.  
Meyer, Prof. Dr. T.  
Moser, Prof. Dr. T.  
Müller, Prof. Dr. G.  
Müller, Prof. Dr. Gerhard-Anton  
Nauck, Univ.-Prof. Dr. F.  
Nitsche, Prof. Dr. M.  
Oellerich, Univ.-Prof. Dr. M.  
Paul, Univ.-Prof. T.

Paulus, Univ.-Prof. W.  
Petzke, Univ.-Prof. Dr. F.  
Pfungsten, Prof. Dr. M.  
Raddatz, Prof. Dr. D.  
Radzun, Prof.  
Rehling, Prof. Dr. rer. nat. P.  
Reich, Prof. Dr. G.  
Reichhard, Prof. Dr. U.  
Reuß-Borst, Prof., Dr. M.  
Rienhoff, Univ.-Prof. Dr. O.  
Rödel, Prof. Dr. R.  
Rohde, Univ.-Prof. V.  
Schicktanz, Univ.-Prof. Dr. S  
Schmidt, Prof. Dr. J.  
Schön, Prof. Dr. M.  
Schöndube, Univ.-Prof. Dr. F.  
Schwörer, Prof. Dr.  
Seitz, Prof. Dr. med. C.  
Simmenroth-Nayda, PD Dr. A.  
Simon, Prof. Dr. phil. A.  
Simons, Prof. Dr. M.  
Sommer, Prof. Dr. M.  
Staiger, Prof. Dr. J.  
Steinbüchel, Prof. Dr. N von  
Steinem, Univ.-Prof. Dr. Claudia  
Steinfeld, Univ.-Prof. Dr. Dr. R.  
Steinfelder, Prof. Dr. H.-J.  
Straube, PD Dr. S.  
Stumpner, Prof. Dr. A.  
Stürmer, Prof. Dr. K.  
Trendelenburg, Univ.-Prof. Dr. G.  
Trenkwalder, Univ.-Prof. Dr. C.  
Trojan, Univ.-Prof. Dr. L.  
Trümper, Prof. Dr. L.  
Viebahn, Prof. Dr. med. Christoph  
Virsik-Köpp, Prof. Dr. R.

Wachter, Prof. Dr. R.

Weig, Prof. Dr. M.

Wiese, Prof. Dr. Dr. K.

Wiesemann, Prof. Dr. Claudia

Wiltfang, Univ.-Prof. J.

Wulf, Univ.-Prof. Dr. G.

Zerr, Prof. Dr. I.

Zöller, Prof. Dr. G.

## 9.7 Danksagung

Zunächst danke ich PD Dr. med. Emilia Stegemann für die Möglichkeit, meine Dissertation absolvieren zu können. Sie stand mir jederzeit Rat und Tat zur Seite und ich hätte mir kaum eine bessere Betreuung wünschen können. Und das von der Planung über die (auch praktische) Durchführung bis hin zur Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.

Ein ebenso großer Dank geht an Berthold Stegemann für seine äußerst wertvolle und zuverlässige Unterstützung hinsichtlich des statistischen Teils und der Auswertung der Arbeit.

Zudem möchte ich mich bei der gesamten Abteilung Gefäßchirurgie der AGAPLESION DIAKONIE KLINIKEN Kassel für die gute Zusammenarbeit bedanken. Besonders zu erwähnen sind hier Prof. Dr. med. Thomas Bürger, Dr. med. Hans Prescher, Dr. med. Thomas Gebauer, Caner Curuk, Carolin Werkmeister und Elkana Eberhardt.

Danken möchte ich ebenso der Abteilung Radiologie für die Zusammenarbeit hinsichtlich der Digitalen Subtraktionsangiografie sowie ihrer Befundung. Ein besonderer Dank geht an Jamal Abdula, der mich mit der Untersuchung vertraut gemacht hat und an Bettina Danziger für ihre kleinen und großen organisatorischen Hilfen.

Vielen Dank auch an Dr. med. Issam Moussa für seine spontane Zusage hinsichtlich der radiologischen Zweitbefundung!

Ein Dank geht außerdem an das gesamte Pflegepersonal der Station 4c. Sie haben einen großen Anteil am reibungslosen Ablauf des Aufenthaltes inklusive zeitlichem Management der Durchführung der Ultraschalluntersuchung.

Zudem danke ich Alena Dirks für unsere vielen gemeinsamen „Dissertations-Dienstage“, die mich nicht nur vorangebracht haben, sondern mir auch unglaublich viel Freude bereitet haben. Vielen Dank dafür!

Vielen Dank an meine Mutter sowie an Melanie Asbach-Göttig für das Korrekturlesen der Arbeit!

Meinen Eltern möchte ich außerordentlich danken, da sie mir mein ganzes Leben lang immer zur Seite gestanden und mir meine Ausbildung möglich gemacht haben. Für ihr Liebe und stete Unterstützung in allen Lebenslagen kann ich ihnen nicht genug danken.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Mann Igor Schuldes bedanken. Dafür, dass er schon so viele Jahre an meiner Seite ist und mich auf meinem Weg unterstützt.