

Aus der Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

**Kardiale Ultraschall-Elastographie zur Bestimmung der linksventrikulären Wandspannung  
vor und nach transfemoralem Aortenklappenersatz**

**DISSERTATION**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martin Bunniger

aus Gießen

Datum der Promotion: 07.12.2018

# I. Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>II</b>
<b>II.</b>	<b>ABKÜRZUNGS- UND SYMBOLVERZEICHNIS</b> .....	<b>IV</b>
<b>III.</b>	<b>KURZFASSUNG</b> .....	<b>VII</b>
<b>IV.</b>	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>IX</b>
<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>- 1 -</b>
1.1	DIASTOLISCHE HERZINSUFFIZIENZ UND DIASTOLISCHE DYSFUNKTION .....	- 1 -
1.1.1	<i>Epidemiologie und Ätiologie</i> .....	- 5 -
1.1.2	<i>Pathophysiologie</i> .....	- 5 -
1.1.3	<i>Symptome, Diagnostik und Verlauf der diastolischen Herzinsuffizienz und der diastolischen Dysfunktion</i> .	- 7 -
1.2	BESTIMMUNG VISKOELASTISCHER EIGENSCHAFTEN DES VENTRIKELS .....	- 11 -
1.3	DIE ELASTOGRAPHIE - DEFINITION .....	- 11 -
1.4	DIE ELASTOGRAPHIE ALS DIAGNOSTISCHE METHODE .....	- 12 -
1.5	MAGNETRESONANZELASTOGRAPHIE (MRE) .....	- 13 -
1.6	KARDIALE ULTRASCHALLELASTOGRAPHIE (USE) ZUR BESTIMMUNG DER VENTRIKELSTEIFIGKEIT .....	- 14 -
1.7	FRAGESTELLUNG .....	- 15 -
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>- 15 -</b>
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV .....	- 16 -
2.2	PATIENTENEINTEILUNG .....	- 16 -
2.3	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	- 18 -
2.4	DIE UNTERSUCHUNGSVERFAHREN .....	- 18 -
2.4.1	<i>Die transthorakale Echokardiographie (TTE)</i> .....	- 19 -
2.4.2	<i>Die Elastographieuntersuchung</i> .....	- 20 -
2.4.2.1	Physikalische Grundlagen der USE .....	- 20 -
2.4.2.2	Aufbau .....	- 22 -
2.4.2.3	Durchführung .....	- 23 -
2.4.2.4	Der Kreisprozess.....	- 29 -
2.4.2.5	Auswertung der Untersuchungsergebnisse .....	- 31 -
2.5	STATISTISCHE ANALYSE.....	- 33 -
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>- 34 -</b>
3.1	POPULATION .....	- 34 -

3.2	ECHOKARDIOGRAPHISCHE DATEN .....	- 37 -
3.3	ERGEBNISSE DER ELASTOGRAPHIEUNTERSUCHUNG .....	- 39 -
3.3.1	<i>Grundlagen</i> .....	- 40 -
3.3.2	<i>Der Quotient <math>q = VA_{dias}/VA_{sys}</math></i> .....	- 40 -
3.3.3	<i>Das Zeitintervall <math>\tau_C = \tau_I - \tau_A</math></i> .....	- 42 -
3.3.4	<i>Das Zeitintervall <math>\tau_R = \tau_O - \tau_E</math></i> .....	- 43 -
3.4	ERGEBNISSE IN DER INTERVENTIONSGRUPPE .....	- 47 -
3.4.1	<i>E/E'</i> .....	- 47 -
3.4.2	<i><math>\tau_R</math></i> .....	- 48 -
3.5	INTRA- UND INTEROBSERVERVARIABILITÄT DER ELASTOGRAPHIEUNTERSUCHUNG .....	- 50 -
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>- 51 -</b>
4.1	STÄRKEN DER KARDIALEN USE UND DEREN LIMITATIONEN .....	- 51 -
4.1.1	<i>Stärken</i> .....	- 52 -
4.1.2	<i>Limitationen</i> .....	- 52 -
4.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	- 54 -
4.2.1	<i>Echokardiographische Parameter</i> .....	- 54 -
4.2.2	<i>Viskoelastische Parameter</i> .....	- 55 -
4.2.3	<i>Interventionsgruppe</i> .....	- 59 -
4.3	BEDEUTUNG DES PARAMETERS $\tau_R$ .....	- 60 -
4.4	VERGLEICH DER KARDIALEN USE MIT DER KARDIALEN MRE .....	- 61 -
4.5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....	- 62 -
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>- 66 -</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>- 77 -</b>
6.1	ETHIKVOTUM .....	- 77 -
6.2	EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG .....	- 78 -
<b>7</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>- 80 -</b>
<b>8</b>	<b>LEBENSLAUF</b> .....	<b>- 81 -</b>
<b>9</b>	<b>KOMPLETTE PUBLIKATIONSLISTE</b> .....	<b>- 81 -</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>- 82 -</b>

## II. Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

### *Abkürzungen und medizinische Fachtermini*

A	Flussgeschwindigkeit des Blutes durch die Mitralklappe während der Vorhofkontraktion (atrial)
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ADP	Adenosindiphosphat
ARFI	Acoustic Radiation Force Imaging, Technik zur Darstellung von Gewebeelastizität
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain-natriuretisches Peptid
DD	Diastolische Dysfunktion
E	frühe (early) Flussgeschwindigkeit des Blutes durch die Mitralklappe
E'	frühe (early) mit Gewebedoppler bestimmte Geschwindigkeit des Mitralklappenannulus
E/A	Verhältnis der frühen (early) zur späten bzw. (atrialen) Mitralklappenflussgeschwindigkeit
E/E'	Verhältnis der frühen Mitralklappenflussgeschwindigkeit zur Gewebebewegung = Füllungsindex
EF	Ejektionsfraktion, siehe LVEF
EKG	Elektrokardiogramm
FEM-AKE	Femorale Aortenklappenersatz
HF	Heart Failure = Herzinsuffizienz
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrfEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
IVCT	Isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
LAVI	linksatrialer Volumenindex

LDUV	Lamb-Wave-Dispersion Ultrasound Vibrometry, alternatives Messverfahren zur Elastizitätsbestimmung von Geweben
LV	Linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVVI	linksventrikulären Volumenindex
MRE	Magnetresonanzelastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
RAAS	Renin-Aldosteron-Angiotensin-System
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TDI	Tissue-Doppler-Imaging
USE	Ultraschallelastographie

*Physikalische und elastographische Parameter*

A	Scherwellenamplitude
c	Scherwellengeschwindigkeit
p	Signifikanz
$\rho$	Dichte
q	Verhältnis von diastolischer zu systolischer Scherwellenamplitude
$\mu$	Schermodul
$\tau_A$	Moment der Muskelanspannung während der Elastographieuntersuchung
$\tau_C$	Zeitintervall von der Muskelanspannung bis zur Herzwandbewegung auf den Schallkopf zu
$\tau_E$	Moment der Muskelentspannung während der Elastographieuntersuchung
$\tau_I$	Moment der Herzwandbewegung auf den Schallkopf zu während der Elastographieuntersuchung

$\tau_0$	Moment der Herzwandbewegung vom Schallkopf weg während der Elastographieuntersuchung
$\tau_R$	Zeitintervall von Muskelentspannung bis zur Herzwandbewegung vom Schallkopf weg
$VA_{\text{dias}}$	diastolisches Niveau der Vibrationsamplitude
$VA_{\text{sys}}$	systolisches Niveau der Vibrationsamplitude

### III. Kurzfassung

#### Einleitung

Herzinsuffizienz ist mit einer hohen Mortalität und Morbidität assoziiert und stellt eine große finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem dar<sup>1</sup>. Nur bei 50 % aller Herzinsuffizienz-Patienten lässt sich eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion feststellen. Bei allen anderen Patienten sind Anomalien der diastolischen Funktion für das Herzversagen verantwortlich<sup>2</sup>. Während die Echokardiografie als klinischer Standard nur eine indirekte Charakterisierung der diastolischen Funktion über die Abschätzung der ventrikulären Füllungsdrücke ermöglicht, erlaubt die kardiale Ultraschallelastographie (USE) direkten Fokus auf den grundlegenden Mechanismus der Dilatation des linken Ventrikels in der Diastole zu legen; die Relaxation von Muskelgewebe, die unmittelbar zu einer Abnahme von Ventrikelsteifigkeit im Myokard führt<sup>3</sup>. Weil die Funktion des Herzens maßgeblich durch Änderungen der Gewebeelastizität bestimmt wird, könnte die Messung dieser Veränderungen über die Bestimmung der Scherwellenamplitude mithilfe der USE die Diagnose der diastolischen Dysfunktion unterstützen, vereinfachen und ausbauen.

#### Materialien und Methoden

103 Patienten und Probanden wurden in der Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité – Berlin am Campus Mitte in die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie, 21 davon prospektiv, eingeschlossen. Diese wurden unterteilt in junge, gesunde Kontrollen ( $n = 20$ ,  $\leq 45$  Jahre), ältere gesunde Kontrollen ( $n = 23$ ,  $> 45$  Jahre), Patienten mit diastolischer Dysfunktion (DD) ( $n = 39$ ) und Patienten, die zusätzlich noch eine hochgradige Aortenklappenstenose aufwiesen ( $n = 21$ ), welche vor und eine Woche nach transfemoralem Aortenklappenersatz untersucht wurden. Durch eine extern angelegte Vibrationsquelle wurde das Herz in Schwingung versetzt. Änderungen der Gewebeelastizität wurden mithilfe M-Mode gestützter USE der inferolateralen Herzwand durch Bestimmung der Zeitspanne, die von Änderung der Scherwellenamplitude bis zur Gewebebewegung vergeht ( $\tau$ ), gemessen. Im Fokus stand das diastolische Zeitintervall ( $\tau_R$ ), welches Hinweise auf eine bestehende DD geben soll.

#### Ergebnisse

Die Scherwellenamplituden während der Diastole waren im Vergleich zu den systolischen Amplituden im Durchschnitt um den Faktor  $1.75 \pm 0.41$  erhöht. Bei allen Untersuchungen wurde die Änderung der Vibrationsamplitude zeitlich vor dem Beginn der Gewebebewegung beobachtet.

Für die junge, gesunde Kontrollgruppe ergab sich ein signifikant höherer  $\tau_R$ -Wert von  $82 \pm 13$  ms ( $p = 0,021$ ) im Vergleich zu allen anderen Gruppen. Allerdings ließ sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen Patienten mit DD zu Aortenstenose-Patienten mit DD sowie zu gesunden, älteren Probanden ( $\geq 45$  Jahre) bezüglich  $\tau_R$  feststellen. Zudem zeigte sich eine signifikante Abnahme des Parameters  $\tau_R$  mit dem Alter der Patienten ( $p = 0,002$ ).

### **Zusammenfassung**

Die einzelnen Phasen des kardialen Zyklus konnten mittels USE gezeigt werden. Die elastographischen Zeitintervalle zeigen, dass der Gewebewegung immer eine Änderung der Elastizität vorausgeht. Somit ist die prinzipielle Durchführbarkeit dieser Technik demonstriert worden. Allerdings scheint die USE auf der Grundlage von Scherwellenamplituden zum jetzigen Zeitpunkt unfähig zu sein, Unterschiede zwischen Patienten mit DD und gesunden Probanden aufzuzeigen. Aus diesem Grund sollte auf diesem Gebiet künftig weiter geforscht werden, um die USE zu einer quantitativen, orts aufgelösten Methode zu entwickeln.

## IV. Abstract

### Introduction

Heart failure is associated with a high mortality and morbidity rate, which imposes a huge financial burden on the health system<sup>1</sup>. Among patients with heart failure, about 50 % show normal systolic function while their diastolic function is impaired<sup>2</sup>. Diastolic function is commonly measured with echocardiography by estimation of left ventricular diastolic filling pressures. While this is only an indirect estimate of a tissue's mechanical properties, cardiac ultrasound-elastography (USE) was recently introduced to measure the fundamental mechanism that enables ventricular dilatation: namely, relaxation of muscle tissue that leads to sufficient reduction of myocardial tension (shear modulus) within the filling phase. As cardiac function is determined by the alteration of myocardial elasticity during the cardiac cycle, measurement of myocardial elasticity changes with USE may support the diagnosis of relaxation abnormalities.

### Materials and Methods

USE examination was performed on 103 subjects, grouped into healthy young volunteers ( $n = 20$ , 20 - 45 years), healthy older individuals ( $n = 23$ , > 45 years), patients suffering from diastolic dysfunction (DD) ( $n = 39$ ) and patients with both DD and severe aortic valve stenosis ( $n = 21$ ), who were examined both before and one week after valve replacement. Swinging of the patient's heart was externally induced via low-frequency acoustic vibrations produced by a loudspeaker, which was built into the medical examination table. Myocardial elasticity changes were assessed by evaluating the delay between wave amplitude alteration and cardiac wall motion for the measurement of elasticity alteration particularly during relaxation ( $\tau_R$ ). Cardiac tissue motion and shear wave amplitude alteration were analysed in the infero-lateral wall of the heart by M-mode echocardiography.

### Results

On average, wave amplitudes changed between systole and diastole by a factor of  $1.75 \pm 0.41$ . The change in wave amplitude preceded wall motion. Among healthy young volunteers  $\tau_R$  was  $82 \pm 13$  ms, which is significantly longer ( $p = 0,021$ ) than in all other groups. However, no statistical discrepancy of  $\tau_R$  was detected between patients with DD or those who suffer additionally from severe aortic stenosis, and healthy older individuals (> 45 years). A negative correlation between the subjects' age and the parameter  $\tau_R$  was observed ( $p = 0,002$ ).

## **Conclusion**

As shear wave amplitudes increase and decrease throughout the cardiac cycle, and are measured by USE, it is possible to determine the systolic and diastolic phase of the heart. The elastic time-intervals provide sufficient information to specify that myocardial elasticity changes occur ahead of actual heart motion during systole and diastole. Although the feasibility of USE has been proven in this study, at this point of development, this method does not seem capable of identifying differences between patients with DD and age-matched controls.

Therefore, cardiac USE should be further developed towards a quantitative, spatially resolved elastography modality.

# 1 Einleitung

Das Kapitel der Einleitung dieser Arbeit untergliedert sich in mehrere Themenbereiche. Sie widmet sich in Kapitel 1.1 der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz und gibt einen Überblick. Gegenwärtige diagnostische Modalitäten zur Bestimmung der viskoelastischen Eigenschaften des Ventrikels werden in Kapitel 1.2 abgehandelt. Anschließend wird die Elastographie u.a. als diagnostische Methode vorgestellt, die MRE als vergleichbare Methode erläutert und die kardiale USE vorgestellt (Kapitel 1.3 – 1.6). In Kapitel 1.7 folgt die Fragestellung.

## 1.1 Diastolische Herzinsuffizienz und Diastolische Dysfunktion

In den Leitlinien der European Society of Cardiology wird Herzinsuffizienz als ein klinisches Syndrom definiert, das durch typische Symptome (z.B. Luftnot, Knöchelödeme und Müdigkeit) gekennzeichnet ist, die von bestimmten Zeichen (z. B. erhöhter Jugularvenendruck, gestaute Halsvenen, Rasselgeräusche über der Lunge oder periphere Ödeme) begleitet werden können. Ursache sind kardiale Strukturdefekte und/oder Funktionsstörungen, die zu einer verringerten Auswurfleistung des Herzens und/oder zu erhöhten intrakardialen Drücken in Ruhe oder unter Belastung führen<sup>4</sup>.

Herzinsuffizienz ist eine fortschreitende Erkrankung, welche mit einer Abnahme der Leistungsfähigkeit des kardiovaskulären Systems einhergeht. Nahezu ein Drittel der Bevölkerung wird ab einem Alter von 55 Jahren eine Herzinsuffizienz im Laufe ihrer verbleibenden Lebensdauer entwickeln<sup>5</sup>. Mit einer durchschnittlichen Überlebensrate von 25-35 % 5 Jahre nach Diagnose ist sie als eine schwerwiegende Erkrankung anzusehen<sup>5,6</sup>. Die Herzinsuffizienz kann, je nach Ursprung und Kontext der Leistungsminderung, in verschiedene Typen eingeteilt werden. Die Einteilung erfolgt zum Beispiel in Links-, Rechts- und Globalherzinsuffizienz, nach dem Verlauf in akute oder chronische Herzinsuffizienz und anhand der Ausprägung sowie Stabilität der Symptomatik in kompensierte oder dekomensierte Herzinsuffizienz. Eine andere Möglichkeit ist es die Herzinsuffizienz nach systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz zu differenzieren. Braunwald beschrieb die Herzinsuffizienz als „einen pathophysiologischen Zustand, in dem eine Anomalie der Herzfunktion für das Versagen des Herzens verantwortlich ist, Blut mit einer Rate entsprechend den

metabolischen Erfordernissen zu pumpen oder das Versagen von einem erhöhten Füllungsdruck herrührt<sup>7</sup>. Patienten, welche diese Definition für Herzinsuffizienz erfüllen, gehören keiner homogenen Gruppe an und weisen verschiedene Ursachen für eine erniedrigte Pumpfunktion und erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke auf<sup>8</sup>. Es lässt sich hierbei anhand der Form der Funktionsstörung die systolische von der diastolischen Herzinsuffizienz abgrenzen. Besteht Herzinsuffizienzsymptomatik aufgrund einer verminderten Kontraktionsfähigkeit des Ventrikelmyokards und einer daraus resultierenden reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), liegt eine systolische Herzinsuffizienz vor<sup>8,9</sup>. Besonders vor dem Jahre 2000 wurde angenommen, dass eine Herzinsuffizienz nur dann vorlag, wenn die LVEF je nach Definition einen Wert von 45 % oder 50 % unterschreitet. Aktuell gültig ist laut den „Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology“ (ESC) eine Mindestgrenze von 50 %<sup>9</sup>. Topol et al. beschrieben 1985 erstmals, dass bei Patienten mit erhaltener LVEF, die Symptome einer Herzinsuffizienz präsentieren, strukturelle myokardiale Veränderungen (konzentrisches Remodeling) verantwortlich für eine gestörte diastolische Ventrikelfüllung sind und damit, genau wie die systolische Herzinsuffizienz, zur Reduktion der Herzleistung führen<sup>10</sup>. Aus diesem Grund wird dieses Syndrom HFpEF (Herzinsuffizienz mit erhaltener EF) genannt<sup>11,12</sup>. Der Begriff diastolische Dysfunktion bezieht sich auf eine Anomalie der Herzfunktion während der Diastole, dessen Ursprung in einer unphysiologischen mechanischen Funktion des linken Ventrikels liegt<sup>12</sup>. Diese Funktionsstörung kann zugleich mit dem klinischen Syndrom der Herzinsuffizienz und mit normaler oder anormaler systolischer Funktion einhergehen<sup>12-14</sup>. Während die diastolische Dysfunktion also eine Anomalie in der Herzfunktion beschreibt, stellt die diastolische Herzinsuffizienz ein klinisches Syndrom dar<sup>15</sup>. Mit anderen Worten ist die diastolische Herzinsuffizienz eine symptomatische diastolische Dysfunktion.

Die linksventrikuläre Diastole ist nach Wiggers<sup>16</sup> als jenes Zeitintervall definiert, das zwischen Ende des Blutstromes aus der Aorta und Beginn des ventrikulären Spannungsaufbau für die folgende Herzkontraktion vergeht und kann in vier Phasen eingeteilt werden<sup>17</sup>:

### *1. Isovolumetrische Relaxation*

### *2. Frühe diastolische Füllung*

### *3. Diastase*

### *4. Vorhofkontraktion, späte diastolische Füllung*

Die Relaxation des kontrahierten Myokards findet überwiegend am Anfang der Diastole statt. Das Zeitintervall zwischen Aortenklappenschluss und Mitralklappenöffnung wird isovolumetrische Relaxationszeit genannt<sup>18</sup> (IVRT) und beschreibt einen aktiven Prozess, da die Erschlaffung des Myokards durch ATP-vermittelte Nettoaufnahme von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum erfolgt<sup>19</sup> (1). Das Resultat dieser Relaxation ist der Druckabfall im linken Ventrikel. Auf die aktive Erschlaffung folgt die passive Relaxation und Füllung des linken Ventrikels. Dabei wird durch den schnellen Druckabfall und die gleichzeitige exzentrische Bewegung des linken Ventrikels ein Saugeffekt erzeugt, der den atrioventrikulären Druckgradienten vergrößert und dadurch die rasche Kammerfüllung induziert<sup>20</sup>, in welcher der größte Teil des Bluteinstroms in den Ventrikel geschieht (2). Nun folgt die Diastase (3), in der sich der atrioventrikuläre Druckgradient ausgleicht und der passive Blutfluss über die Mitralklappe nur sehr langsam über den Pulmonalveneneinstrom erfolgt und beinahe zum Stillstand kommt<sup>20</sup>. Während die Diastase unter physiologischen Bedingungen nur etwa 5 % der Kammerfüllung ausmacht<sup>21</sup>, finden circa 20 % in der sich anschließenden Vorhofkontraktion statt<sup>22</sup> (4), die einen zweiten, späteren Druckgradienten von dem Vorhof in den Ventrikel erzeugt<sup>20</sup>. Sobald der linke Vorhof relaxiert, unterschreitet der atriale Druck den des linken Ventrikels, wodurch es zur Einleitung des Mitralklappenschlusses kommt. Der Beginn der Systole erzeugt einen schnellen Druckanstieg im linken Ventrikel, der die Mitralklappe schließt und die Diastole beendet<sup>20</sup>.

Eine diastolische Dysfunktion tritt dann auf, wenn diese aktiven und/oder passiven Prozesse verlängert, verlangsamt oder unzureichend ablaufen<sup>12,23,24</sup>.

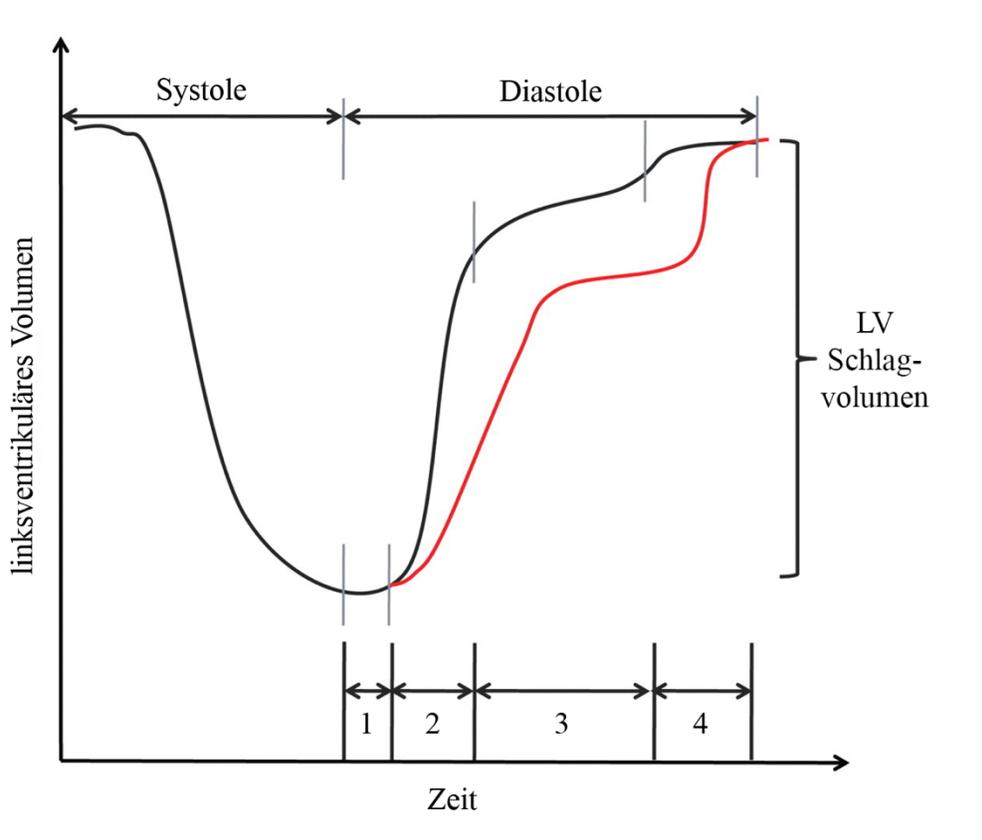


Abbildung 1: linksventrikuläre Entleerungs- und Füllungskurve unter physiologischen Bedingungen (schwarze Kurve), sowie bei Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion (rote Kurve), modifiziert nach Caudron et al.<sup>21</sup>. Das linksventrikuläre Volumen (y-Achse) ist über der Zeit (x-Achse) aufgetragen. Die Zahlen 1 bis 4 kennzeichnen die oben genannten Phasen während der Diastole mit 1: IVRT, 2: frühe diastolische Füllung, 3: Diastase und 4: Vorhofkontraktion.

Aus Abb.1 geht hervor, dass das diastolische Füllungsmuster bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion von dem physiologischen abweicht, während die LVEF in beiden Fällen identisch ist (HFpEF). Die IVRT erscheint in Anbetracht der roten Kurve länger. Die Steigung, welche die Füllungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels repräsentiert, erreicht ihr Maximum (E-Welle) unter physiologischen Bedingungen in der frühen Diastole (2), wohingegen Spitzenwerte bei einer Dysfunktion durch die Vorhofkontraktion (A-Welle) erreicht werden (4). Auf diese Sachverhalte wird später bei der Darlegung der Krankheitsstadien und deren echokardiographische Bestimmung genauer eingegangen.

### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Über die letzten Jahrzehnte kam es zu einem substanziellen Anstieg der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz bezogen auf die Gesamtheit der Herzinsuffizienz-Fälle und man geht derzeit von einer Prävalenz von über 50 % aus<sup>25-30</sup>. Ergebnisse vergangener Studien deuten auch bei der diastolischen Dysfunktion auf Prävalenzen von 45-54 % hin<sup>28,30</sup>. Das Auftreten einer diastolischen Dysfunktion steigt vor allem mit dem Alter, welches auch den wichtigsten determinierenden Faktor darstellt<sup>12,30-34</sup>. Kuznetsova et al. lieferten Hinweise darauf, dass bei fast 80 % der über 70-jährigen eine diastolische Dysfunktion vorliegt<sup>35</sup>. Selbst bei Gesunden beziehungsweise asymptomatischen Patienten tritt eine diastolische Dysfunktion mit zunehmendem Alter auf<sup>36,37</sup>. Abgesehen vom Alter sind auch Frauen häufiger von diastolischer Dysfunktion betroffen<sup>31,33,34,38,39</sup>. Des Weiteren werden noch koronare Herzerkrankung, Adipositas, Diabetes, Nierenerkrankungen, Aortenklappenstenose, obstruktives Schlafapnoesyndrom, Hyperlipidämie, Rauchen sowie Vorhofflimmern und vor allem die arterielle Hypertonie zu den prädisponierenden Faktoren gezählt, was die hohe Inzidenz der diastolischen Dysfunktion erklärt<sup>40-46</sup>. Besonders gefährdet sind Patienten, die sowohl an Diabetes mellitus, als auch an einer arteriellen Hypertonie leiden<sup>47,48</sup>. Eine Sonderrolle nimmt das Vorhofflimmern ein, was gleichzeitig prädisponierender Faktor oder Ursache, Komplikation und negativer Prognosefaktor sein kann<sup>49,50</sup>.

Die weite Verbreitung der diastolischen Herzinsuffizienz stellt ein großes Problem dar, weil mittlerweile bei Erkrankten von einer ähnlich schlechten Prognose und Mortalität wie bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion (HFrEF) ausgegangen wird<sup>25,51,52</sup>, wobei diese Feststellung kontrovers diskutiert wird<sup>12,27,53</sup>. Unstrittig ist aber, dass die diastolische Dysfunktion unabhängig von ihrer Ätiologie einen großen Einfluss auf Symptomatik, Funktionalität, medizinische Behandlung und Prognose der Herzinsuffizienz hat<sup>15</sup>.

### 1.1.2 Pathophysiologie

Jene Mechanismen, die Abnormitäten in der diastolischen Funktion bewirken, können begrifflich in myokardiale (intrinsische) und extramyokardiale (extrinsische) Prozesse eingeteilt werden<sup>23</sup>. Der Prozess der myokardialen Entspannung ist ein aktiver, energetischer Vorgang, wohingegen die Elastizität oder Dehnbarkeit des linken Ventrikels eine gewebstintrinsische Kenngröße darstellt<sup>11</sup>. Außerdem spielen neurohumorale Prozesse eine entscheidende Rolle<sup>9,23,54</sup>. Auf kardiomyozytärer

Ebene können Störungen der Kalzium-Homöostase oder der Aktin-Myosin-Interaktion den Prozess der aktiven Relaxation beeinträchtigen<sup>23</sup>. Zu Beginn der Relaxation bewirkt die sich im sarkoplasmatischen Retikulum befindende Kalzium-ATPase die Hydrolisierung von ATP zu ADP, um die Myosinköpfe von den Aktinfilamenten zu lösen<sup>55</sup>. Kommt es durch Sauerstoffmangel oder Zelluntergang aufgrund einer Ischämie zu einem ATP-Mangel, ist das Enzym in seiner Funktion eingeschränkt und ein relativer Anstieg von ADP im Verhältnis zu ATP ist die Folge. Die Ablösung der Myosinköpfe von den Aktinfilamenten bleibt aus<sup>23,56</sup>.

Es hat sich herausgestellt, dass Veränderungen von Mikrotubuli, Intermediärfilamenten oder Proteinen, die im Zytoskelett verweilen, wie zum Beispiel Titin, Einfluss auf die Relaxation und die viskoelastischen Eigenschaften des Myokards haben<sup>57</sup>. Titin fungiert dabei wie eine elastische Feder, die hilft, den Herzmuskel nach Kontraktion wieder in seine Ruhelänge zu überführen<sup>58</sup>. Störungen oder Änderungen der Komposition dieser Strukturen können Einfluss auf die diastolische Funktion haben<sup>23,59</sup>.

Veränderungen der extrazellulären Matrix, die unter anderem aus Elastin, Proteoglykanen, Laminin, Fibronectin und Kollagenen besteht, haben ebenfalls eine Wirkung auf die diastolische Funktion<sup>60</sup>. Den Kollagenen wird hierbei die wichtigste Rolle zugeschrieben. Experimente der Vergangenheit zeigten, dass chronische Veränderungen im Kollagenhaushalt streng mit einer Veränderung der diastolischen Funktion einhergehen und therapeutische Maßnahmen, die den Kollagenhaushalt normalisieren sollen, sich auch positiv auf das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion auswirken<sup>23,61</sup>. Andersherum bewirkte eine Therapie der pathologischen Prozesse die der diastolischen Dysfunktion zu Grunde liegen, auch eine Normalisierung des extrazellulären Kollagens<sup>62</sup>. Die Kollagensynthese wird nicht nur durch Vor- und Nachlast beeinflusst<sup>23</sup>, sondern auch durch neurohumorale Aktivierung<sup>63</sup>. Es gibt Hinweise darauf, dass durch Induktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron- Systems (RAAS) mit resultierendem Anstieg von Angiotensin und Aldosteron die Kollagensynthese verstärkt abläuft und eine Vermehrung des Bindegewebes bewirkt<sup>64</sup>. Mittels Hemmung des RAAS durch ACE-Hemmer oder Angiotensin1-Rezeptor-Antagonisten können auf diese Weise die kardiale Fibrosierung sowie Hypertrophie reduziert und das Auftreten von Vorhofflimmern vermindert werden<sup>65-68</sup>.

Die genannten pathologischen Prozesse haben eine gemeinsame Endstrecke und führen parallel auf unterschiedliche Weise zu folgenden Veränderungen<sup>8,12,23</sup>:

- 1. Verlangsamte und unvollständige myokardiale Relaxation*
- 2. Abweichende viskoelastische Eigenschaften des Ventrikels, die zu erhöhter Ventrikelsteifigkeit führen*
- 3. Verschlechterung der linksventrikulären Füllung bei Zunahme des Füllungsdrucks*

Das Krankheitsbild der höhergradigen diastolischen Dysfunktion oder diastolischen Insuffizienz ist durch ein erniedrigtes Herzzeitvolumen charakterisiert, dem typischerweise ein Ventrikel aus dicken Wänden und kleinem Volumen mit einem erhöhten Masse-Volumen-Verhältnis zu Grunde liegt<sup>54</sup>.

### 1.1.3 Symptome, Diagnostik und Verlauf der diastolischen Herzinsuffizienz und der diastolischen Dysfunktion

Wie anfangs schon beschrieben, entspricht die Symptomatik der diastolischen Herzinsuffizienz der der systolischen Herzinsuffizienz. Das früheste und Kardinalsymptom ist die Dyspnoe bei Belastung, auf Grund von pulmonalem Blutrückstau<sup>69</sup>. Weitere Beschwerden beinhalten verminderte Belastbarkeit, Halsvenenstauung und in gravierenderen Stadien Flüssigkeitsretention (vgl. Framingham-Kriterien)<sup>70</sup>. Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz tendieren generell dazu, eine milder ausgeprägte Symptomatik vorzuweisen als diejenigen, bei denen eine systolische Herzinsuffizienz vorliegt<sup>30</sup>. Aber nicht immer muss eine diastolische Dysfunktion als diastolische Herzinsuffizienz symptomatisch werden, häufiger bleibt die diastolische Dysfunktion asymptomatisch<sup>30</sup>. Der klinische Schweregrad der diastolischen Herzinsuffizienz wird einheitlich mit der systolischen Herzinsuffizienz anhand der „New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation“ beschrieben<sup>12</sup>.

Stadien	Definition
NYHA I:	Herzerkrankung ohne Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit im Alltag
NYHA II:	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Beschwerden bei stärkeren Alltagsbelastungen wie schnellem Treppensteigen oder Bergangehen
NYHA III:	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden in Ruhe, aber bei leichten Alltagsbelastungen, wie normalem Treppensteigen oder längerer Gehstrecke
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bereits in Ruhe und bei jeglicher körperlichen Belastung, Bettlägerigkeit

Tabelle 1: NYHA- Stadien der klinischen Klassifikation der Herzinsuffizienz

Die klinische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz gestaltet sich oft schwierig, da die Genese eines typischen Herzinsuffizienzzeichens oder -symptoms nicht kardial bedingt sein muss<sup>71,72</sup>. Klassische Symptome, wie beispielsweise Dyspnoe oder reduzierte Belastbarkeit können auch pulmonalen Ursprungs sein<sup>9</sup> oder in anderen Erkrankungen wie zum Beispiel Mitralklappenfehler, Cor Pulmonale, oder akuter Volumenbelastung begründet liegen<sup>8,73</sup>.

Um das diastolische Herzleiden sicher diagnostizieren und die vielfältigen Differentialdiagnosen ausschließen zu können, setzte die European Society of Cardiology 2016 neue Leitlinien auf und postulierte, dass vier Bedingungen gegeben sein müssen, um die Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz (HFpEF) zu stellen<sup>74</sup>.

*1. Symptome oder Zeichen einer Herzinsuffizienz*

*2. Normale oder geringfügig reduzierte LVEF*

*3. erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide (BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml)*

*4. mindestens ein zusätzliches Kriterium:*

- *relevante strukturelle Herzerkrankung (linksventrikuläre Hypertrophie und/oder Lungenarterienembolie)*
- *diastolische Dysfunktion*

Entsprechend der Leitlinien gibt es verschiedene Wege zur Bestimmung der HFpEF. In der vorliegenden Arbeit sollte aber lediglich die diastolische Funktion analysiert werden, weil bei der anschließenden Elastographieuntersuchung ebenfalls die Ermittlung der diastolischen Parameter den Schwerpunkt bildete, wobei die Diagnosestellung einer HFpEF hierbei zu vernachlässigen war. Aufgrund der permanenten Verfügbarkeit, der relativ aufwandslosen Durchführbarkeit und der diagnostischen Qualität<sup>9,15,75</sup>, sollen sich die referenziellen diagnostischen Maßnahmen in dieser Arbeit auf die Erhebung der echokardiographischen Parameter zur Bestimmung der diastolischen Dysfunktion entsprechend den damals aktuellen Empfehlungen von Nagueh et al. (siehe Tabelle 2) beschränken. Daher wird nur auf diese Nachweismethode explizit eingegangen.

In der TTE wird die diastolische Dysfunktion gemäß den aktuellen Leitlinien der „American Society of Echocardiography“ hauptsächlich anhand des Mitralklappeneinflussprofils in der Diastole und der frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit bestimmt und quantifiziert<sup>76,77</sup> (siehe Abbildung 2 sowie Tabelle 2).

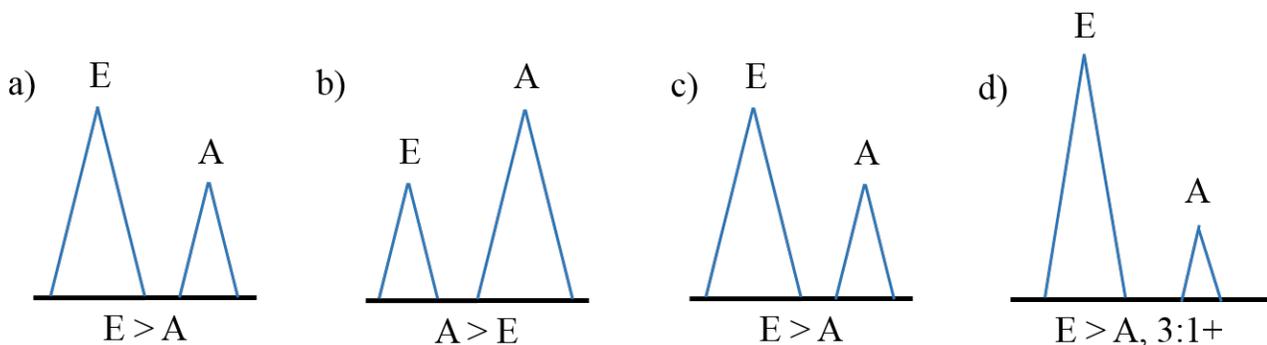


Abbildung 2: Schematische Darstellung der mittels TTE bestimmten Mitralklappeneinflussprofile, a) physiologisch, b) Profil einer verzögerten Relaxation, c) pseudonormal, d) restriktives Muster

In frühen Krankheitsstadien zeigt sich eine verzögerte Relaxation. Somit ist die IVRT erhöht, was einen langsameren Druckabfall im linken Ventrikel zur Folge hat und zu einer verhältnismäßig stärkeren linksventrikulären Füllung in der Spätphase der Diastole (vgl. rote Kurve in Phase 4 in Abbildung 1) mit einem größeren Stellenwert der Vorhofkontraktion führt. Die A-Welle ist zumeist größer als die E-Welle (vgl. Abbildung 2b). In diesem Stadium bleibt der linksatriale Druck in Ruhe relativ konstant und Patienten werden gegebenenfalls nur unter Belastung symptomatisch<sup>15</sup>.

Patienten sind auch in dieser leichten Verlaufsform einem erhöhten Risiko von Herzkreislauferkrankungen ausgesetzt<sup>30</sup>. Bei Aggravation der Erkrankung steigt der linksatriale

Druck weiter an, was in einem erhöhten Druckgradienten vom Vorhof in den linken Ventrikel resultiert. Diese passive, treibende Kraft ermöglicht abermals eine vermehrte Füllung während der frühen Diastole, die IVRT wird kleiner und folglich vergrößert sich die E-Welle in Relation zur A-Welle. Da das Füllungsmuster wieder physiologisch erscheint, das Blut jedoch vermehrt in den Ventrikel gepresst, anstatt gesogen wird und der Ventrikel somit eine gestörte diastolische Funktion besitzt, wird dieses Muster auch pseudonormal genannt (c). Dieses Stadium kann von einem normalen Füllungsmuster beispielsweise durch Nachweis einer reduzierten Mitralklappenannulusgeschwindigkeit  $E'$  im Gewebedopplermodus differenziert werden<sup>78</sup>. Eine andere Unterscheidungsmöglichkeit ist die Durchführung eines Valsalva-Maneuvers seitens des Patienten, wodurch die Vorlast reduziert wird und durch einen Abfall des atrioventrikulären Druckes gegebenenfalls ein Füllungsmuster zu sehen ist, das einer verzögerten Relaxation entspricht (b)<sup>15</sup>. Ein fortbestehender Anstieg des LV-Füllungsdrucks vergrößert den atrioventrikulären Druckgradienten weiter, sodass die E-Welle immer größer wird und die A-Welle im Verhältnis kleiner und kürzer. Die IVRT fällt unter 60 ms, das E/A Verhältnis ist  $> 2$  und kann Werte von  $> 5$  und höher erreichen<sup>76</sup> (d).

Dem obigen Abschnitt ist zu entnehmen, dass während des Krankheitsverlaufs der linksventrikuläre Füllungsdruck zunimmt. Daraus resultiert neben einer erhöhten ventrikulären Wandspannung auch ein erhöhter Druck im linken Vorhof sowie ein Blutrückstau in die Lungenstrombahn, der trotz erhaltener LVEF zu HF-Symptomatik wie Ödemen und Dyspnoe, führt. Es kommt durch den erhöhten Druck außerdem zur Vorhofdilatation, was Vorhofflimmern oder Mitralklappeninsuffizienz nach sich ziehen kann. Diese Dilatation kann durch Bestimmung des linksatrialen Volumenindex (LAVI) identifiziert werden<sup>9,79</sup>. Patienten mit diastolischer Dysfunktion neigen dazu, Vorhofflimmern nicht sonderlich gut zu tolerieren, was in der Tatsache begründet liegt, dass durch den Verlust der ordnungsgemäßen Kontraktilität des Vorhofs dessen Entleerung und somit die LV-Füllung und das LV-Schlagvolumen dramatisch beeinträchtigt wird. Nicht untypisch ist auch die Zunahme der Ventrikelmasse (konzentrisches Remodeling) in fortgeschrittenen Krankheitsstadien als Anpassungsreaktion<sup>54</sup>, was mithilfe eines erhöhten linksventrikulären Volumenindex (LVVI) nachgewiesen wird<sup>72,80</sup>. Kommt es dann trotz hohen Füllungsdrücken zu einer verminderten linksventrikulären Füllung, führt dies auch bei gut erhaltener systolischer Funktion zu Belastungsintoleranz und einer schnelleren Ermüdung der Skelettmuskulatur<sup>81-83</sup>.

## 1.2 Bestimmung viskoelastischer Eigenschaften des Ventrikels

Gegenwärtige diagnostische Modalitäten, die sich zur Einschätzung der Ventrikelsteifigkeit eignen und Auskunft über die diastolische Funktion geben können, stützen sich auf die Messung von vorherrschenden Druck- sowie Volumenverhältnissen im linken Ventrikel über einen Herzzyklus<sup>84-86</sup> oder die echokardiographische Ableitung bestimmter Quotienten, die eine etwaige diastolische Dysfunktion feststellen und quantifizieren sollen<sup>76,87,88</sup>. Für Ersteres ist ein invasiver Eingriff nötig<sup>84,89,90</sup> und Letzteres ist dadurch limitiert, dass die Gewebesteifigkeit und damit eine diastolische Dysfunktion nur indirekt durch zum Beispiel Vorhofgröße, kalkulierten systolischen pulmonalarteriellen Druck, E/A, E/E', Pulmonalveneneinstrom und IVRT abgeleitet werden kann<sup>9,15,76,91</sup>.

Der aktuelle Standard zur Bestimmung von diastolischer Dysfunktion ist die TTE<sup>92,93</sup>.

Dementsprechend wurde sie auch in der vorliegenden Studie als Referenz zugrunde gelegt.

Wie beschrieben, kann in der TTE die Gewebespannung nicht direkt gemessen werden, sondern die diastolische Funktion muss zwangsläufig aus mehreren Parametern abgeleitet werden<sup>76</sup>, was die Diagnose einer diastolischen Dysfunktion erschwert. Ferner ist es derzeit nicht möglich, die Kontraktilität des Myokards unabhängig vom intraventrikulären Volumen zu messen<sup>94,95</sup>. Die direkte Messung der Wandspannung im Ventrikel oder das Zeitintervall von Entspannung bis tatsächlicher Gewebebewegung während des Herzzyklus mithilfe der Elastographie könnte nicht-invasiv einen einzigen Parameter liefern, um das Krankheitsbild der diastolischen Dysfunktion zu diagnostizieren und zu quantifizieren.

## 1.3 Die Elastographie - Definition

Die Elastographie ist ein modernes Verfahren zur Bestimmung von Gewebeeigenschaften, welches auf eine der ältesten Untersuchungsmethoden, die manuelle Palpation zurückgeht. Durch Druck mit der Hand des Untersuchers auf oberflächliches Gewebe werden auf subjektive Weise Informationen über Struktur, Form, Härte und andere Eigenschaften erworben. Trifft eine Kraft, beispielsweise die untersuchende Hand, auf ein Gewebe, erfolgt eine Gewebeantwort. Auf diese Weise lassen sich lokale Veränderungen der mechanischen Eigenschaften des Gewebes detektieren. Der physikalische Zusammenhang, der dieser applizierten Kraft und deren Gewebeantwort zugrunde liegt, wird

maßgeblich durch die Gewebeparameter Schermodul (siehe Kapitel 2.4.2.1 - Physikalische Grundlagen), Elastizitätsmodul, Kompressionsmodul und Viskosität bestimmt. Diese Kenngrößen charakterisieren die viskoelastischen Eigenschaften eines Gewebes und bestimmen beispielsweise, wie stark es bei Krafteinwirkung deformiert wird oder wie schnell es wieder in seinen Ausgangszustand zurückkehrt.

#### 1.4 Die Elastographie als diagnostische Methode

Da Änderungen der Gewebeelastizität sehr oft mit pathologischen Phänomenen korrelieren<sup>96</sup>, kann mithilfe der Elastographie Diagnostik betrieben werden. Die Elastographie vereint bildgebende Verfahren mit der Palpation, indem die tastende Hand des Arztes durch niederfrequente Vibrationen ersetzt wird und damit eine Deformation des Gewebes mittels mechanischer Kraftausübung realisiert wird, während die Messung dieser Gewebeerformung vor allem durch Ultraschall und MRT erfolgt. Auf diese Weise wird auch die Untersuchung von tieferliegendem oder durch Knochen abgeschirmtem Gewebe ermöglicht, während die Palpation subjektiv ist und nur auf oberflächliches Gewebe begrenzt ist.

Die Elastographie wurde um 1990 von Ophir<sup>96</sup> und Parker<sup>97</sup> zur Tumordetektierung eingeführt. Parker et al. zeigten via Doppler-Sonographie, dass die Scherwellenamplituden bei externer Vibration von der Gewebesteifigkeit abhängen<sup>97</sup>. Die Elastographie war zunächst auf oberflächennahe Bereiche begrenzt und lieferte nur relative Werte, was lediglich die Gegenüberstellung von benachbarten Gewebsstrukturen zuließ. Außerdem war die Vergleichbarkeit zwischen Patienten und Untersuchungen eingeschränkt. Basierend auf den ersten Fortschritten und Erkenntnissen, wurde die Elastographie technisch weiterentwickelt. Bei der ARFI-Technologie (Acoustic Radiation Force Impulse) aus dem Jahre 2001 wird die Transmission fokussierter Ultraschallimpulse genutzt, um direkt im zu untersuchenden Gewebe Scherwellen anzuregen, und damit die Eindringtiefe zu vergrößern<sup>98</sup>. Die Auslenkung des Gewebes, verursacht durch die fokussierten Impulse, stellte den initialen Messparameter der ARFI-Technologie dar, der reziprok mit der Elastizität korreliert.

Die 2002 durch Sandrin entwickelte transiente Elastographie lieferte erstmals einen quantitativen Parameter<sup>99</sup>, die Scherwellengeschwindigkeit. Ein Jahr später wurde erstmals die Scherwellengeschwindigkeit unter Verwendung der ARFI-Methode bestimmt<sup>100</sup>.

Die Ultraschallelastographie (USE) findet im klinischen Alltag bereits ihre Verwendung zur nicht-invasiven Diagnostik sowie Graduierung der Leberfibrose, bei deren Progression gesundes Lebergewebe zunehmend durch Bindegewebe ersetzt wird und mit einer kontinuierlichen Verhärtung der Leber einhergeht<sup>101,102</sup>. Die Elastographie beschränkt sich jedoch nicht nur auf Ultraschallschall gestützte Verfahren. Die Magnetresonanzelastographie (MRE) nutzt das MRT als bildgebende Methode und fand erstmals 1995 Anwendung<sup>103</sup>. Erste MRE-Untersuchungen des Herzens, wurden 2007 und 2008 von Rump et al. und Elgeti et al. realisiert und publiziert<sup>104,105</sup>.

### 1.5 Magnetresonanzelastographie (MRE)

Wie auch die USE, zeichnet sich die MRE durch ein breites Anwendungsspektrum u.a. an Leber, Skelettmuskel, Lunge und dem Herzen aus<sup>90,106-108</sup>. Die MRE bietet den Vorteil einer ausgezeichneten räumlichen Auflösung mit Erfassung der Gewebebewegung in 3D, allerdings mit begrenzter zeitlicher Auflösung. Besonders in den letzten Jahren konnte diese Untersuchungstechnik rasche Fortschritte in Forschung und Applikation verzeichnen<sup>104,109</sup>. Sie wurde in der Vergangenheit bereits benutzt, um Aussagen über Gewebeeigenschaften und Steifigkeiten von flüssigkeitsgefüllten Hohlorganen, unter anderem dem Herzen, zu treffen<sup>92,105,110-117</sup>.

Sack et al., Elgeti et al. sowie Tzschätzsch et al. befassten sich in ihren Arbeiten mit der Herausarbeitung eines einzelnen Parameters und konnten erste plausible und signifikante Ergebnisse präsentieren<sup>3,111,117</sup>. In einer 2016 erschienenen Studie zeigte dieselbe Arbeitsgruppe durch Bestimmung der Zeitintervalle  $\tau_C$  und  $\tau_R$  mittels MR-gestützter Elastographie signifikante Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten, die an einer diastolischen Dysfunktion leiden<sup>115</sup>. Die Induktion der Scherwellen im Myokard erfolgte auch hier, analog zu dieser Arbeit, extern durch einen Wellengenerator. Ein Parameter ( $\tau_R$ ), auf den in Kapitel 2.2.2.4 genauer eingegangen wird, war seitens der Patienten gegenüber der gesunden, gleichaltrigen Kontrollgruppe signifikant erhöht ( $p < 0.01$ ). Gleichmaßen wurden kürzlich in einer Veröffentlichung von Arani et al. 16 Amyloidosepatienten und 11 gesunde Probanden einer Studie unterzogen<sup>118</sup>. Patienten mit kardialer Amyloidose, auch „stiff-heart-syndrome“ genannt<sup>119</sup>, zeigen erhöhte linksventrikuläre Drücke und ein erniedrigtes Volumen des linken Ventrikels als Indikator für erhöhte myokardiale Steifigkeit<sup>120</sup>. Unter Einsatz von MRE und einer extern angelegten Vibrationsquelle konnte hierbei

eine erhöhte Gewebesteifigkeit seitens der Amyloidosepatienten erkannt werden. Es gelang sogar diese zu quantifizieren.

Während die MRE höchst sensitiv Bewegungen des Gewebes in allen drei Dimensionen wahrnimmt und aufzeichnet, liegen Schwächen der MR-Elastographie in langen Untersuchungszeiten und ihrer Kostspieligkeit<sup>3</sup>. Ferner ist man im Falle einer MRE-Untersuchung des Herzens auf die enge Kooperation der Patienten angewiesen, was die vom Patienten abverlangte „kontrollierte Atmung“ betrifft<sup>111</sup>. Des Weiteren ist die MR-gestützte Elastographie bei Patienten mit Kontraindikationen (wie zum Beispiel Herzschrittmacher, Defibrillatoren, zerebrale Aneurysma-Clips, Cochlea-Implantate, etc.) nicht durchführbar und könnte bei Patienten, die an Klaustrophobie leiden, schwer bis gar nicht zu realisieren sein. Problematisch könnte auch die Anwendung bei äußerst adipösen oder klinisch instabilen Patienten sein<sup>121</sup>.

## 1.6 Kardiale Ultraschallelastographie (USE) zur Bestimmung der Ventrikelsteifigkeit

Die kardiale USE könnte die Vorteile der herkömmlichen Echokardiographie mit den Vorteilen der MRE verbinden. Sie ist nicht-invasiv, ohne Strahlenbelastung, echtzeitfähig und ermöglicht eine hohe zeitliche Auflösung der gemessenen Kenngrößen. Zudem gibt es im Gegensatz zur MRE kaum Kontraindikationen (siehe Kapitel 2.2 – Ausschlusskriterien) und keine bekannten Risiken bei der USE. Sie befindet sich derzeit in Entwicklung und so konnten bisherige Veröffentlichungen zur kardialen USE deren diagnostische Relevanz zeigen. In einer erst kürzlich erschienenen Arbeit von Grondin et al. wurden Patienten vor einer invasiven Koronarangiographie mittels myokardialer USE untersucht<sup>122</sup>. Laut der Studie gelang es, signifikante Unterschiede hinsichtlich der endsystolischen, radialen Deformation (strain) im Myokard zwischen Patienten, die an koronarer Herzkrankheit erkrankt waren und nicht Erkrankten, herauszuarbeiten. Das diagnostische Potential zeigte sich auch in der Machbarkeitsstudie von Tzschätzsch et al. aus dem Jahr 2013<sup>123</sup> unter Verwendung derselben Untersuchungstechnik, die auch in dieser Arbeit zum Einsatz kam. Es wurden, ausblickend auf Folgestudien, Vibrationsamplituden und Zeitintervalle, die anhand von kardialer USE bestimmt worden waren, zwischen gesunden Probanden und einer Patientin mit diastolischer Herzinsuffizienz exemplarisch verglichen, wobei sich die Patientin von den gesunden Probanden hinsichtlich eines Zeitintervalls deutlich abgrenzte. Sollte sich die Beobachtung eines veränderten Zeitintervalls in weiteren Studien bestätigen, so bietet dieses Verfahren dem Kardiologen eine risikoarme,

zuverlässige und vor allem direkte Methode zur Bestimmung und Quantifizierung der Ventrikelsteifigkeit und könnte die Diagnostik der diastolischen Dysfunktion in Zukunft erweitern.

## 1.7 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die kardiale USE durch Erfassung des zeitlichen Verlaufs der linksventrikulären Wandspannung an Patienten mit diastolischer Dysfunktion und gesunden Kontrollkohorten zu validieren. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass die diastolische Dysfunktion bei der Entstehung von Herzinsuffizienz eine zentrale Rolle spielt. Die diastolische Funktion lässt sich derzeit via Sonographie nur indirekt über die Einschätzung der linksventrikulären Füllungsdrücke ableiten und kann damit nur eingeschränkt beurteilt werden. Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zur Verbesserung der Diagnostik diastolischer Funktionsstörungen leisten.

Ziel der Arbeit war es demnach, folgende Fragen zu beantworten:

- 1. Ist die kardiale USE, so wie sie in der vorliegenden Studie verwendet wird, in definierten Patientengruppen mit diastolischen Funktionsstörungen in der Lage, diese ebenfalls mithilfe eines elastischen Parameters ( $\tau_R$ ) zu klassifizieren und zu graduieren?*
- 2. Ist es mithilfe der USE möglich, kurzfristige Effekte, wie sie beispielsweise nach Aortenklappenimplantation auftreten<sup>62</sup>, über die Erfassung der Veränderungen der linksventrikulären Wandspannung zu messen?*

## 2 Patienten und Methoden

Der Abschnitt Patienten und Methoden untergliedert sich in: Patientenkollektiv (Kapitel 2.1), Einteilung der Patienten (Kapitel 2.2), Ein- und Ausschlusskriterien (Kapitel 2.3), Untersuchungsverfahren (Kapitel 2.4) und Statistische Analyse (Kapitel 2.5). Während sich die ersten drei Abschnitte mit den Patienten, Probanden und deren Einteilungskriterien beschäftigen, folgt in Kapitel 2.4 dann die Beschreibung der Untersuchungen und eine ausführliche Erklärung der

Elastographieuntersuchung mit Grundlagen, Aufbau, Durchführung und Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Das Kapitel 2.5 umfasst die statistische Analyse.

## 2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 wurden in der Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte 109 konsekutive Patienten in die der Arbeit zugrundeliegenden monozentrische Pilotstudie, 21 davon prospektiv, eingeschlossen. Sechs Patienten mussten auf Grund von mangelhaft abzubildenden Parametern während der elastographischen Untersuchung aus der Studie ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 2.2 sowie 2.3).

## 2.2 Patienteneinteilung

Der Patientenstamm wurde in fünf Gruppen aufgeteilt:

*Kontrollpatienten ohne diastolische Dysfunktion  $\leq$  45 Jahre*

*Kontrollpatienten ohne diastolische Dysfunktion  $>$  45 Jahre*

*Patienten mit diastolischer Dysfunktion*

*Patienten mit diastolischer Dysfunktion und hochgradiger Aortenklappenstenose vor transfemorale Aortenklappenimplantation*

*Patienten mit diastolischer Dysfunktion und hochgradiger Aortenklappenstenose nach transfemorale Aortenklappenimplantation*

Es wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich werktags im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 im Echolabor vorgestellt haben, alle Einschlusskriterien (siehe Kapitel 2.3) erfüllten und sich während den Zeiträumen, in denen das Echolabor für die elastographische Datenerhebung zur Verfügung stand, bereiterklärten, an der Studie teilzunehmen. Prospektiv in die Studie eingeschlossen wurden all diejenigen Patienten, denen in dem Zeitraum der Datenerhebung im Verlauf des Klinikaufenthaltes eine transfemorale Aortenklappenimplantation bevorstand. Dieser Patientenstamm wurde vor der Intervention und eine Woche danach sowohl der Echokardiographie- als auch Elastographieuntersuchung unterzogen.

Es erfolgte vor der Elastographieuntersuchung immer eine leitliniengemäße<sup>76</sup>, echokardiographische Untersuchung zur Determination der relevanten Parameter E/A und E/E'. Die Patienten wurden entsprechend der Klassifikation von Nagueh (siehe Tabelle 2) ab einem Quotienten E/A < 0,8 und/oder E/E' > 8,0, als Patienten mit diastolischer Dysfunktion eingestuft.

Alle Patienten erhielten vor den Untersuchungen ausführliche Informationen zur Durchführung der Untersuchung, sowie zur Bedeutung und Zielsetzung der Studie. Nach ausreichender Bedenkzeit gaben die Patienten ihr freiwilliges mündliches und schriftliches Einverständnis zur Nutzung der Untersuchungsergebnisse für wissenschaftliche Zwecke (siehe Einverständniserklärung im Anhang). Die Untersuchungen wurden durch die Ethikkommission der Charité genehmigt (EA1/165/15) (siehe Anhang).

	Normal	Mild (Grad I)	Mittelschwer (Grad II)	Hochgradig (Grad III)
Pathophysiologie		Relaxation ↓	Relaxation ↓, LVEDP ↑	Compliance ↓, LVEDP ↑↑
E/A	1-2	< 0,8	0,8-2,0	≥ 2,0
E' (cm/s)	≥ 10	< 8	< 8	< 5
E/E'	≤ 8	≤ 8	9-14	≥ 15
IVRT (ms)	50-100	≥ 100	60-100	≤ 60

Tabelle 2: Kriterien zur Einteilung der diastolischen Dysfunktion, modifiziert von Nagueh et al.<sup>76</sup>

LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck

Auf Grund der Tatsache, dass zur Einteilung der Patienten und Probanden die Echokardiographie allein als diagnostisches Mittel zum Einsatz kam, wurde sich hierbei an den Empfehlungen zur Einteilung der diastolischen Dysfunktion von Nagueh et al. von 2009 orientiert. Entsprechend dieser Empfehlungen zur Bestimmung der diastolischen Dysfunktion wird lediglich die Echokardiographie als diagnostische Methode benötigt, um eine diastolische Dysfunktion zu detektieren und zu klassifizieren. Es existieren mittlerweile neuere Empfehlungen aus dem Jahr 2016, die ebenfalls von Nagueh et al. publiziert wurden. Da sich die vorliegende Arbeit am Zeitpunkt der Veröffentlichung

jener Richtlinien in der Datenakquise befand und die Planung bereits abgeschlossen war, wurde sich auf die Empfehlungen von 2009 berufen.

### 2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten und Probanden, die folgende Kriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen:

- Alter über 18 Jahre
- Schriftliche und mündliche Einwilligung
- Sinusrhythmus
- Ausreichende transthorakale Schallbarkeit
- Bestimmbarkeit der diastolischen Funktion während der Echokardiographieuntersuchung sowie Darstellbarkeit der inferolateralen Herzwand mittels Sonographie

Für die Studie nicht zugelassen waren Patienten und Probanden, die folgende Kriterien aufwiesen

- Alter unter 18 Jahre
- Nichteinwilligung zur Studie
- Kein Sinusrhythmus (Vorhofflimmern, häufige ventrikuläre sowie supraventrikuläre Extrasystolen, AV-Block II und III, etc.)
- Implantierter Herzschrittmachers in den letzten 4 Wochen
- Implantierter ICD
- Nicht ausreichende Schallbarkeit / Elastographierbarkeit

### 2.4 Die Untersuchungsverfahren

Neben den zwei Untersuchungen, der transthorakalen Echokardiographie und der Elastographieuntersuchung, wurden für die Patienten noch Daten zu Geschlecht, Alter, BMI (Body-Mass-Index) und der Herzfrequenz während der elastographischen Analyse erhoben.

## 2.4.1 Die transthorakale Echokardiographie (TTE)

Je nach Anwendungsgebiet der TTE werden Schallköpfe benötigt, die sich beispielsweise in Form und Größe unterscheiden. Für die Echokardiographie wird standardmäßig der Sektorschallkopf verwendet<sup>124</sup>. Er kann trotz kleiner Schallkopfoberfläche in großer Tiefe arbeiten und eignet sich durch seine geringe Größe sehr gut zum Schallen durch die Rippenzwischenräume. Daher wird auch in dieser Arbeit zur Untersuchung vom Herzen der Sektorschallkopf benutzt. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist zurzeit zunehmender Standard bei der Diagnostik der diastolischen Dysfunktion aufgrund ihrer hohen zeitlichen Auflösung sowie weitreichenden Verfügbarkeit<sup>92,93,125</sup>. Die Messung des Mitralklappeneinflussprofils erfolgt mithilfe des Pulse-Wave-Dopplers (PW-Doppler), die der Gewebegeschwindigkeiten durch den Gewebe-Doppler (TDI). Es wurden in der vorliegenden Arbeit die Geräte EPIQ 7 Ultrasound System (Philips Health Systems, Hamburg) mit dem Schallkopf X51 und GE Vivid E9 (GE Healthcare, Horton, Norway) mit dem Schallkopf M5S verwendet.

Die fokussierte Untersuchung begann mit der Bestimmung des Mitralklappeneinflussprofils. Sie erfolgte in Linksseitenlage des Patienten im apikalen vier-Kammer-Blick. Das PW-Doppler Messvolumen wurde auf der Höhe der Mitralklappenspitzen im linken Ventrikel platziert, um die Spitzenwerte der passiven, frühdiastolischen, linksventrikulären Füllungsgeschwindigkeit (E) und der spätdiastolischen, vorhofgetriggerten Einflussgeschwindigkeit (A) zu bestimmen<sup>76</sup>. Hiernach wurde der Quotient E/A aus den ermittelten Parametern gebildet.

Im Anschluss erfolgte die Untersuchung der Mitralanulusgeschwindigkeit (E') in selbiger Lage des Patienten und mit gleichem Schallfenster im Tissue-Doppler-Modus. Die Messvolumina wurden 1 cm apikal des septalen beziehungsweise lateralen Mitralklappenanulus positioniert. Aus der Spektraldarstellung des Gewebedopplers wurde so die septale und laterale Mitralanulusgeschwindigkeit determiniert. Der Wert für das laterale E' ist typischerweise höher als für das septale<sup>76,126</sup>. Durch Errechnung des Mittelwertes beider Parameter lassen sich zuverlässigere Aussagen über das Vorliegen von diastolischer Dysfunktion bei einem Patienten treffen<sup>15</sup>. Es wurde darauf geachtet, dass stets eine standardisierte Untersuchungsvorgehensweise mit richtiger Positionierung der Patienten sowie korrekter Schallkopfhaltung eingehalten und sogenanntes Foreshortening des Ventrikels vermieden wurde (siehe oben). Foreshortening bezeichnet die verkürzte Darstellung der reell längeren Herzachse aufgrund von falscher Positionierung und/oder Inklination des Schallkopfes bei der Untersuchung. Dies kann zu falsch hohen Messwerten führen.

Patienten und Probanden, die einen E/A Wert von kleiner 0,8 und/oder einen E/E<sup>c</sup> Quotienten von größer 8,0 aufwiesen, wurden als Patienten mit diastolischer Dysfunktion eingestuft. Anschließend führten wir die elastographische Untersuchung durch.

## 2.4.2 Die Elastographieuntersuchung

In diesem Abschnitt wird die Elastographieuntersuchung thematisiert. Dabei wird in Kapitel 2.4.2.1 auf die physikalischen Grundlagen eingegangen, soweit sie für das Verständnis dieser Arbeit von Bedeutung sind. Der Untersuchungsaufbau wird in Kapitel 2.4.2.2. erklärt, es folgt ein Kapitel zur Durchführung der Untersuchung. Anschließend wird in Kapitel 2.4.2.4 die Rolle des Kreisprozesses erläutert und danach das Procedere bei der Auswertung der Daten beschrieben.

### 2.4.2.1 Physikalische Grundlagen der USE

Um die in dieser Arbeit angewandte Methode der Elastographie und den physikalischen Zusammenhang von Scherwellen, deren Amplitude via Sonographie ermittelt wird, und myokardialer Elastizität besser nachzuvollziehen, wird in diesem Abschnitt kurz auf die physikalischen Grundlagen eingegangen. Eine Scherwelle, auch Transversalwelle genannt, ist eine mechanische Welle, deren Schwingung senkrecht zur Ausbreitungsrichtung polarisiert ist. Ein einfaches Beispiel zur Veranschaulichung stellt ein schwingendes Seil oder eine Gitarrensaite dar, deren Auslenkung bei Schwingung orthogonal zur Ausbreitungsrichtung entlang des Seils oder der Saite steht. Der Schermodul gibt Auskunft über die elastische Verformbarkeit eines Körpers infolge einer Scherkraft und repräsentiert die Steifigkeit bzw. Elastizität eines Gewebes. Die Geschwindigkeit der Fortpflanzung von Scherwellen durch Gewebe wird vom Schermodul bestimmt. Gleichung (1) zeigt den Zusammenhang zwischen der Wellengeschwindigkeit  $c$  und dem Schermodul  $\mu$ .

$$c = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (1)$$

Bei propagierenden Scherwellen ist die Scherwellenamplitude  $A$  direkt von der Scherwellengeschwindigkeit  $c$  abhängig (proportional).

$$A \sim \frac{1}{\sqrt{c}} \quad (2)$$

Anhand dieser beiden Gleichungen ist es möglich, aus der gemessenen Scherwellenamplitude  $A$  den Schermodul  $\mu$  zu berechnen, welches Auskunft über die elastischen Eigenschaften des Gewebes liefert.

$$A \sim \frac{1}{\sqrt[4]{\mu}} \quad (3)$$

Aus den obigen Gleichungen geht hervor, dass eine Verhärtung des Gewebes ( $\mu$  nimmt zu), z.B. infolge einer Muskelkontraktion, zu einer Verringerung der Scherwellenamplitude führt. Dieser Zusammenhang zwischen Scherwellenamplitude und Schermodul, ermöglicht mithilfe der Messung der Amplitudenänderung Aussagen über die relative Schermoduländerung im zu untersuchenden Gewebe. In dieser Arbeit werden über eine vibrierende Patientenliege niederfrequente Scherwellen extern in den Thorax der Patienten eingebracht. Die kontinuierliche Vibration der Herzwand wird mittels ultraschallgestützter Elastographie im M-Mode erfasst. Die relative Amplitudenänderung der Scherwellenamplituden über den kardialen Zyklus stellt dabei die Messgröße zur Abschätzung der Elastizitätsänderung im Herzmuskel dar. Der Quotient  $q$  (mehr dazu in Kapitel 2.2.2.4) gibt dabei das Verhältnis von diastolischer zu systolischer Scherwellenamplitude bei externer Anregung an. Da die Stärke der von extern zugeführten Vibration bei jedem Patienten individuell angepasst werden muss, um vergleichbare Gewebeauslenkungen sicherzustellen, liefert dieser Quotient relative Werte. In vorherigen Studien erwies sich der Parameter  $q$  als nicht sensitiv gegenüber physiologischen und pathologischen Änderungen<sup>123</sup>, soll aber in der vorliegenden Arbeit einer erweiterten Analyse an einem größeren Patientenkollektiv unterzogen werden.

Weiterhin werden in dieser Studie die Zeitintervalle der Amplitudenänderung analysiert, die absolute Werte darstellen und sich somit besser als geräteunabhängige Biomarker zur Abgrenzung von pathologischen myokardialen Erkrankungen eignen. Die Definition und Bestimmung der Zeitintervalle werden in Kapitel (2.4.2.5) näher erläutert.

#### 2.4.2.2 Aufbau

Die Erzeugung der Scherwellen erfolgt durch eine in die Untersuchungs-liege eingebaute Anregungseinheit, die aus einem Wellengenerator, einem Verstärker und einem Lautsprecher besteht, die kontinuierlich mit einer Frequenz von 30 Hz vibriert. Das Vibrationssignal wird vom Wellengenerator erzeugt und an den Verstärker gesendet. Die Stärke der Vibration kann über diesen Verstärker manuell genau reguliert werden. So muss sowohl eine ausreichende Auslenkung des Gewebes im Körper gewährleistet werden, als auch die Stärke der Vibration vom zu Untersuchenden noch toleriert werden. Das elektrische Signal wird nun an den Lautsprecher gesendet und von diesem in mechanische Schwingung umgewandelt, die eine Auslenkung des Gewebes im Körper bewirkt. Auf diese Weise wird das Gewebe des linken Ventrikels in Schwingung gebracht.

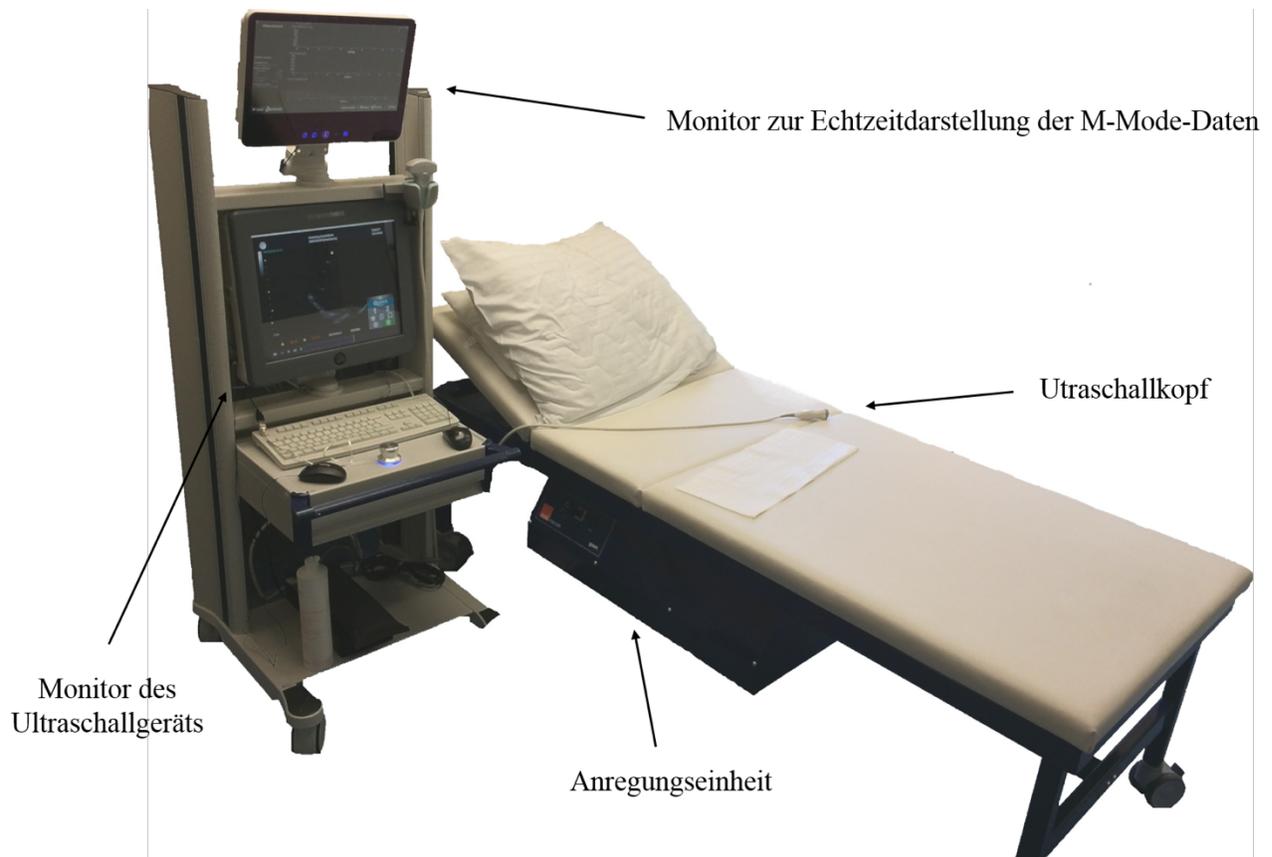


Abbildung 3: Die Aufnahme der Scherwellen erfolgt mittels eines Ultraschallgeräts. Die wichtigsten Komponenten sind Schallkopf, Monitore und die Anregungseinheit, welche die Vibration erzeugt.

#### 2.4.2.3 Durchführung

Die Untersuchung der Probanden und Patienten fand in der Funktionsdiagnostik der Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte statt. In einer der Datenakquise vorangehenden Schulungsphase erhielt der Untersucher Martin Bunniger ein einschlägiges Training zur Beherrschung der Untersuchungstechnik. Eine elastographische Untersuchung erfolgt generell in Linksseitenlage des Patienten. Dieser wird so positioniert, dass der Thorax in Herzhöhe auf dem in der Liege mittig eingebauten Wellengenerator zu liegen kommt. Die Untersuchung wird patientenabhängig in bestmöglicher Lagerung des linken Arms in Anteversion (im optimalen Falle circa 120° - 170°) durchgeführt. Dadurch vergrößern sich die Interkostalabstände.



Abbildung 4: Untersuchungsposition des Patienten für die kardiale Ultraschallelastografie. Die Linksseitenlage führt zur Verlagerung des Herzens Richtung Brustwand und der Patient ist somit besser sonographisch zu untersuchen. Der Schallkopf befindet sich auf den Interkostalräumen der linken Thoraxseite. Der Patient liegt mittig auf der Untersuchungsliege, sodass das Herz über dem Lautsprecher zu liegen kommt.

Die Aufnahme der Scherwellen und damit das genaue Ausmaß der Vibrationsamplitude im Gewebe erfolgt durch das Ultraschallgerät Sonix MDP der Firma Ultrasonix (USA Analogic Ultrasound, British Columbia, Kanada). Im B-Mode wird anhand des anatomischen Bildes das Auswahlfenster für den M-Mode positioniert um die Auslenkungen detektieren zu können. Typischerweise erfolgt die Positionierung über der inferolateralen Herzwand des linken Ventrikels, circa 1-2 cm apikal der Mitralklappenebene. Die Aufnahme der M-Mode-Daten, auf der die Datenauswertung der Elastographie in der vorliegenden Arbeit basiert, erfolgt mit einer Ultraschallfrequenz von

1,67 MHz und wird in Echtzeit auf einem separaten Monitor ausgewertet und anschließend abgespeichert.

Um später Vibrationsamplitude und Herzwandbewegung der elektrischen Herzaktion zuordnen zu können, wird während der Untersuchung simultan ein EKG abgeleitet. Die Positionierung des Schallfensters erfolgt im B-Mode über die parasternale, lange Achse (siehe Abbildung 5 und 6).

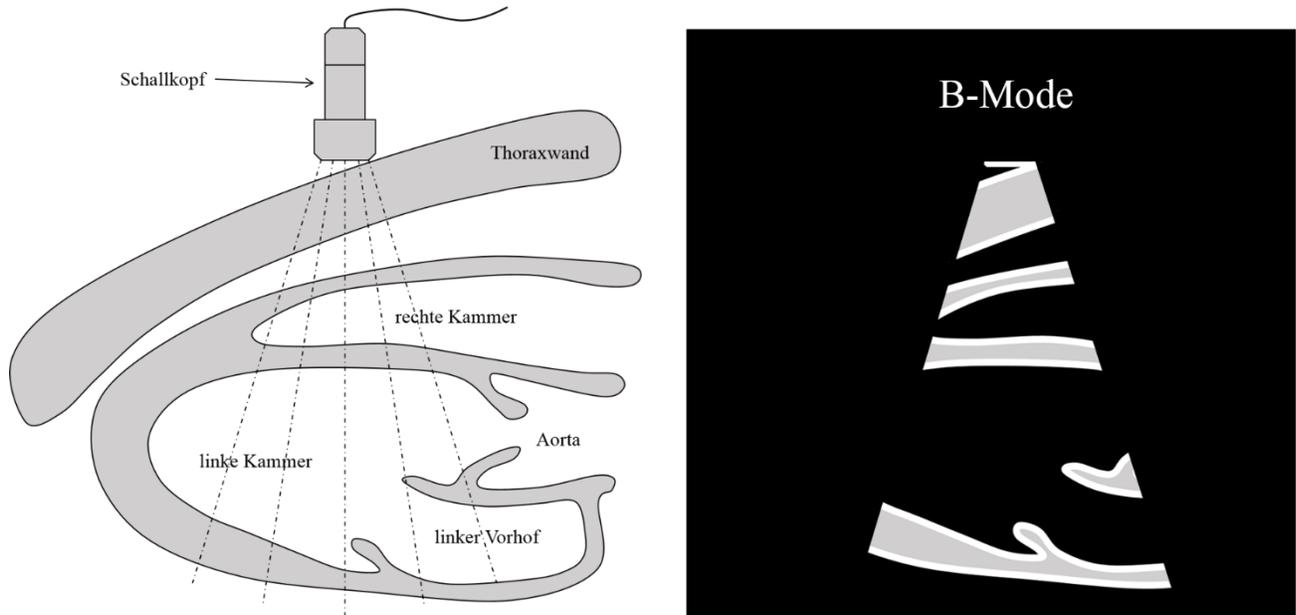


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Herzens mit zugehörigem B-Mode. Impedanzsprünge sind echoreich dargestellt. Die einzelnen Gewebearten können durch ihren Grauwert und ihr charakteristisches Muster (das Muster ist in dieser Abbildung nicht angedeutet) differenziert werden.

Im M-Mode wird anschließend der Auswahlbereich circa 1 cm apikal der Mitralklappe in die inferolaterale Wand des linken Ventrikels gelegt. Um zu vermeiden, dass sich die Herzwand im Rahmen der Kontraktion aus dem Auswahlbereich bewegt, wird der Auswahlbereich dementsprechend in seiner Größe angepasst (siehe Abbildung 6).

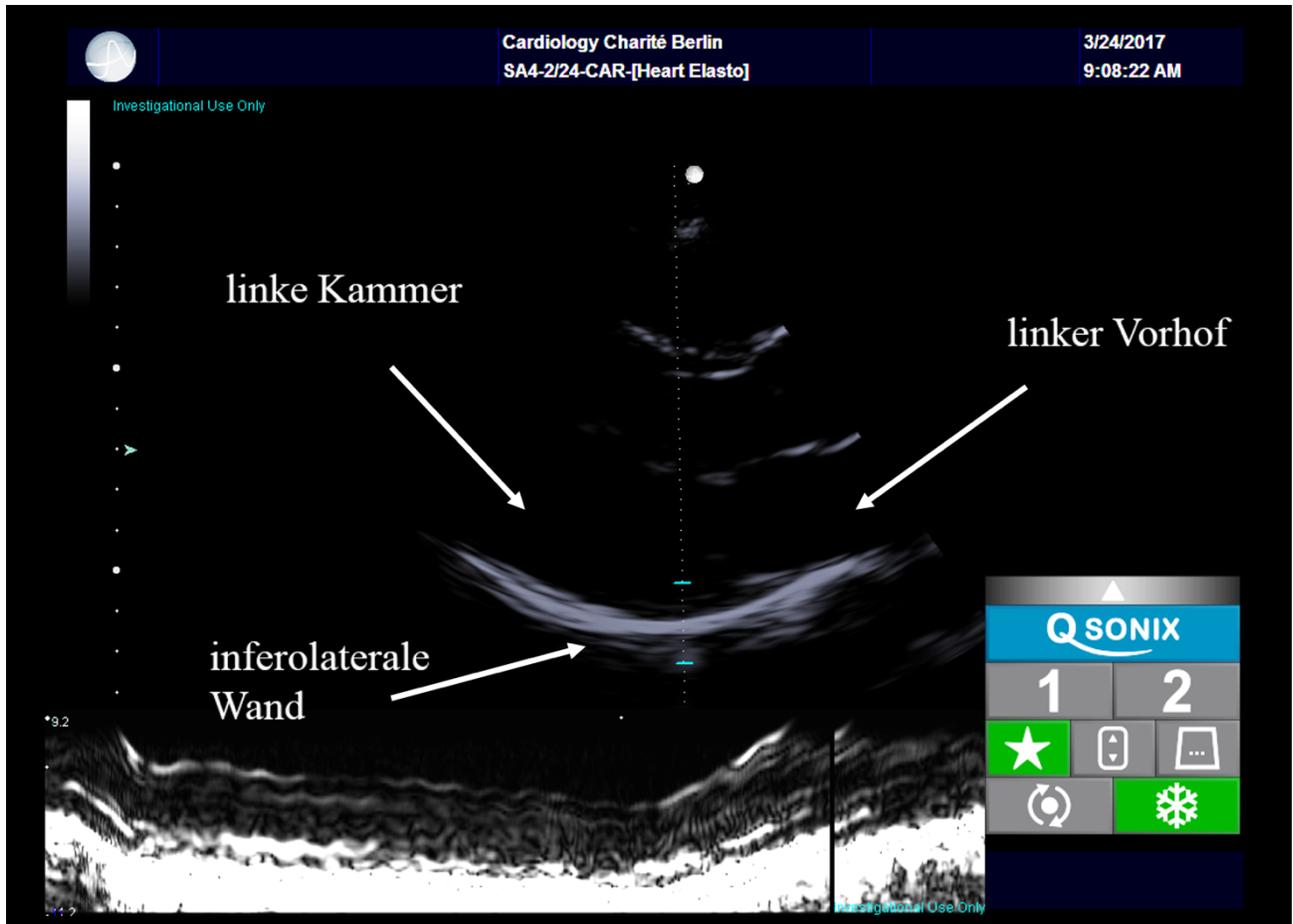


Abbildung 6: Im oberen Teil wird der B-Mode der parasternalen Achse des Herzens gezeigt. Das Auswahlfenster für den M-Mode ist durch zyanfarbene Balken markiert. Für dieses Fenster ist der M-Mode im unteren Bereich über etwa anderthalb Sekunden gezeigt. Man kann deutlich die Kontraktion durch die Gewebeverschiebung in horizontaler Achse nach oben erkennen.

Das Herz versetzt sich durch Klappenschlüsse, Muskelkontraktion und Trägheit des beschleunigten und gebremsten Blutes selbst in Schwingung. Die Amplitude dieser Vibrationen ist mit unserem Untersuchungsgerät messbar (siehe Abbildung 7)

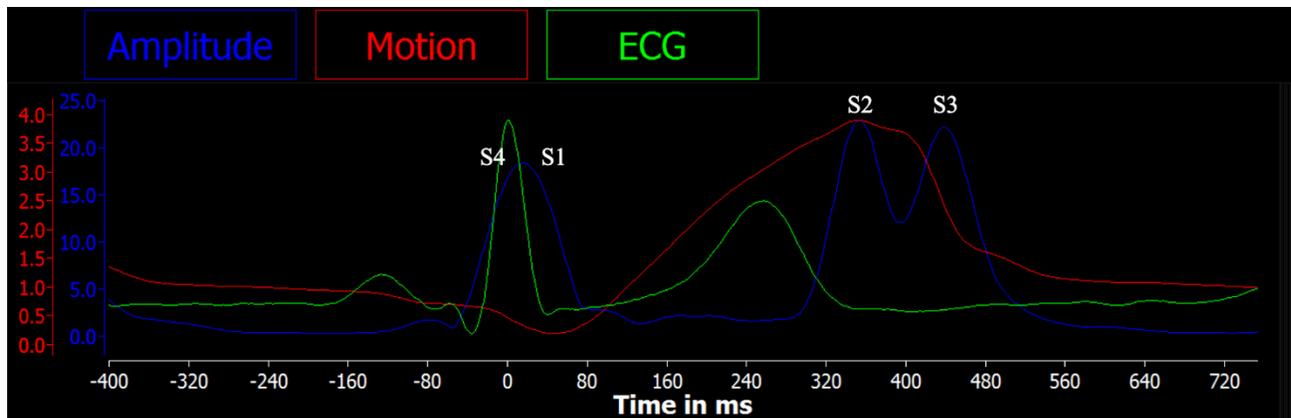


Abbildung 7: In dieser Abbildung sind die über 10 Sekunden gemittelten Kurven für EKG, Herzwandbewegung und Vibrationsamplitude bei Fehlen der externen Anregung veranschaulicht. Die drei Maxima in der Vibrationsamplitude sind auf die vom Herz selber generierten Vibrationen zurückzuführen. In dem Graphen lassen Sie sich den Herztönen S1-S4 zuordnen.

Die intrinsischen Vibrationen der Herzwand, die mithilfe unseres Untersuchungsverfahrens sichtbar gemacht werden können, stimmen mit der zeitlichen Reihenfolge der Herztöne überein und können diesen zugeordnet werden. Der erste Herzton S1 entsteht nach Mitralklappenschluss durch Kontraktion der Kammermuskulatur um das inkompressible Blut (Muskelanspannungston). Auf den ersten Herzton folgt der lautere (siehe größere Vibrationsamplitude in Abbildung 7) zweite Herzton S2, der durch die Vibration der Blutsäule unmittelbar nach Schluss der Taschenklappen von Aorta und Truncus pulmonalis produziert wird<sup>127,128</sup>. Der dritte, sowie vierte Herzton S3 und S4 sind physiologisch nicht zu hören, mit unserer Methode jedoch abbildbar und chronologisch passgenau. S3 befindet sich zeitlich in der frühen Füllungsphase des linken Ventrikels, fällt in das vordere Drittel der TP-Strecke und entsteht durch das in die Kammer einströmende Blut<sup>129</sup>. Herzton S4 gibt die Vorhofkontraktion kurz nach der P-Welle wieder und liegt kurz vor dem ersten Herzton<sup>128,129</sup>.

Der in die Untersuchungs-liege integrierte Lautsprecher vibriert konstant mit einer Frequenz von 30 Hz. Die Anregung wird so weit verstärkt, dass die von dem Lautsprecher generierte Vibrationsamplitude der Herzwand in der Systole diejenige der intrinsischen Herzbewegungen (siehe oben und Abbildung 7), übersteigt. Als Zielwert hatte sich eine Vibrationsamplitude von mindestens 50  $\mu\text{m}$  systolisch als am praktikabelsten erwiesen.

Die im Auswahlfenster des M-Modes gesammelten sonographischen Daten werden an einen zweiten Rechner übermittelt, in Echtzeit ausgewertet und auf einem zusätzlichen Monitor dargestellt.

Abbildung 8 zeigt einen Screenshot der Echtzeitwiedergabe.

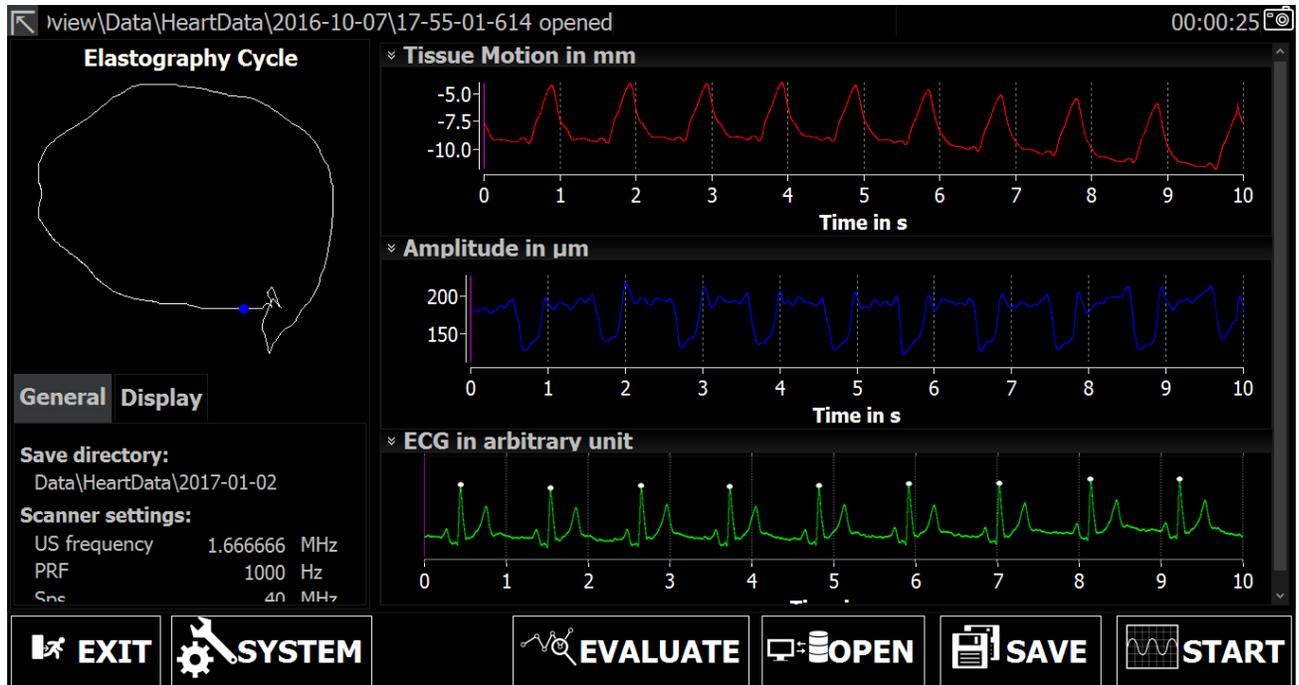


Abbildung 8: Screenshot der Echtzeitwiedergabe der Elastographie-Software. Dargestellt sind die Kurven für Gewebewegung (rot), Vibrationsamplitude (blau) und EKG (grün) über die letzten 10 Sekunden. Links oben ist deutlich der Kreisprozess der letzten Herzaktion zu erkennen.

Als Orientierung zur Feinpositionierung des M-Mode-Auswahlbereiches dienen die Echtzeitinformationen aus EKG für die elektrische Erregung, aus der Herzwandbewegung für die Kontraktion, der Vibrationsamplitude für An- und Entspannung des Myokards und zuletzt der Elastographie-Kreisprozess, auf den noch genauer eingegangen wird. Ein ordnungsgerecht abgeleitetes EKG mit detektierbaren R-Zacken bildet die Grundvoraussetzung für eine korrekt auswertbare Untersuchung. Wird der Schallkopf in korrekter Position gehalten und die aufgenommenen Daten im M-Mode sind von guter Qualität, ergibt sich ein physiologisch sinnvolles Verhältnis der Amplitudenstärke: die Amplitudenstärke in der Diastole sollte die der Systole übersteigen (siehe Abbildung 8 sowie Abbildung 10). Durch Feinjustierung des Auswahlfensters kann die Darstellung noch optimiert werden. Da die Vibrationsamplitude wesentlich sensibler auf Positionsveränderungen reagiert als die Gewebewegung, muss darauf geachtet werden, dass sich andere Strukturen, wie etwa der Papillarmuskel, nicht im Messbereich bewegen. Das Zeitverhalten

zwischen Wandbewegung und Vibrationsamplitude wird mithilfe des Elastographie-Kreisprozesses abgebildet. Erst wenn dieser eine nennenswerte Fläche umschreibt und linksdrehend (in Anlehnung an das kardiologische Druck-Volumen-Arbeitsdiagramm) ist, kann eine korrekte Auswertung der aufgezeichneten Daten erfolgen. In jeder Untersuchung werden mehrere Aufnahmen von jeweils 10 s abgespeichert. Dabei wird der Patient gebeten, die Luft möglichst für den ganzen Zeitraum in Expirationsstellung anzuhalten, um eine konstante Gewebewegung im Auswahlbereich des M-Modus zu garantieren.

#### 2.4.2.4 Der Kreisprozess

Der Kreisprozess ermöglicht die genaue Analyse des Zeitverhaltens zwischen Gewebewegung und Vibrationsamplitude. Er ist dem Druck-Volumen Arbeitsdiagramm des Herzens nachempfunden, auf dessen  $x$ -Achse der ventrikuläre Druck und auf der  $y$ -Achse das ventrikuläre Volumen aufgetragen sind<sup>84,110</sup>. Um die Drehrichtung des elastographischen Kreisprozesses an die Druck-Volumen Kurve anzulehnen, ist hier analog die negierte Vibrationsamplitude über der negierten Gewebewegung dargestellt. Die Herzwandbewegung des linken Ventrikels korreliert mit dem Volumen<sup>130</sup>: in der Diastole kommt es zu einer Erhöhung des intraventrikulären Volumens und die inferolaterale Wand bewegt sich vom Schallkopf weg – in der Systole verringert sich das Volumen und wir sehen eine Wandbewegung auf den Schallkopf zu. Entsprechend verhält es sich mit dem intraventrikulären Druck und der Vibrationsamplitude. Bei Muskelanspannung fällt die Vibrationsamplitude und der Druck im Ventrikel erhöht sich. Trotz vorliegender Ungleichheit der Einheiten von Druck-Volumen-Kurve und des elastographischen Kreisdiagramm, korrelieren Volumen mit Gewebewegung, sowie Druck mit Vibrationsamplitude in genug hohem Maße, dass der dargestellte Kreisprozess für die grundlegende Aussage ausreichend ist. In Abbildung 9 sind vier fundamentale Szenarien des elastographischen Kreisprozesses dargestellt.

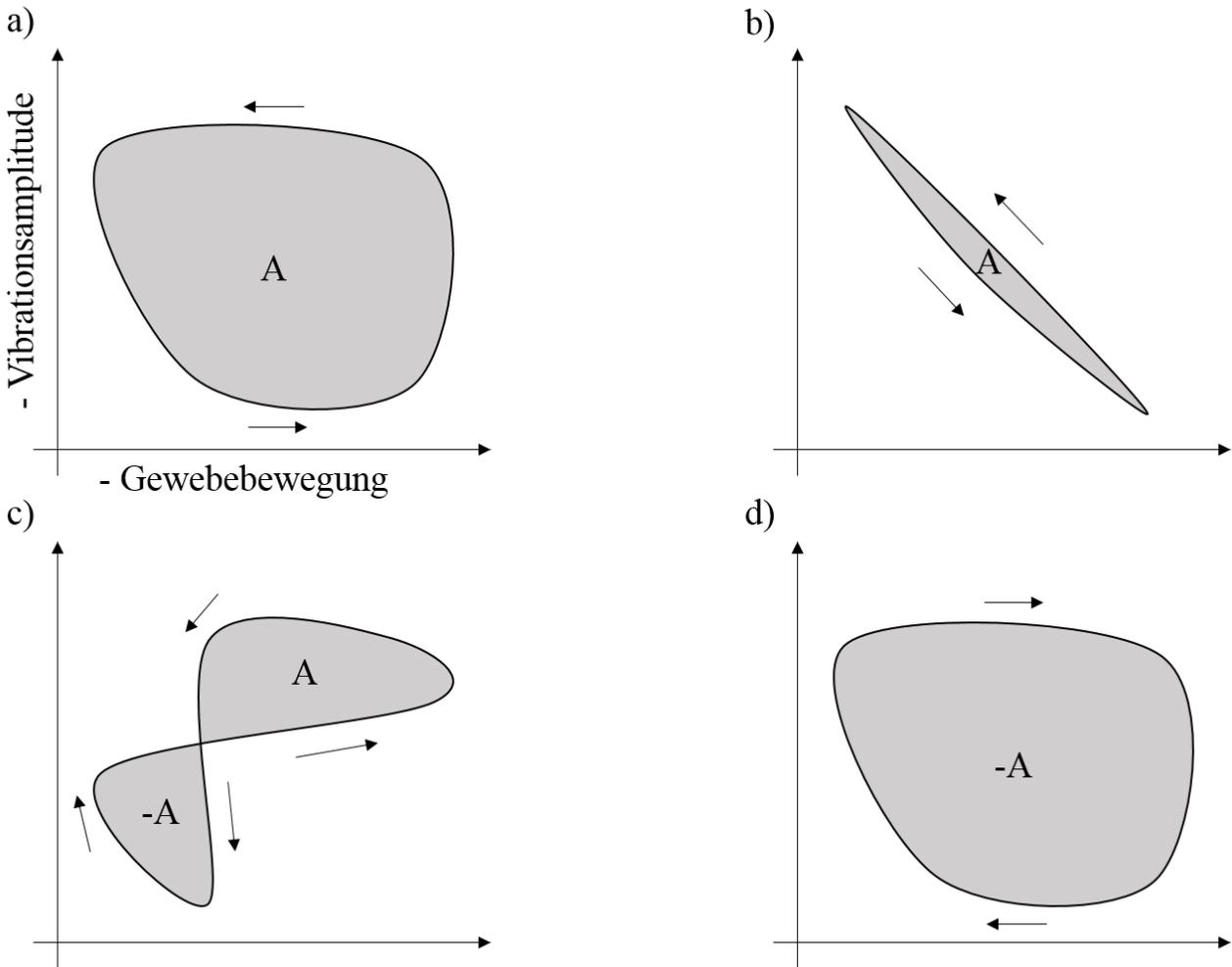


Abbildung 9: Grundlegende Formen des elastographischen Kreisprozesses. Die Pfeile markieren die Drehrichtung. a) linksdrehender Kreisprozess mit nennenswerter Fläche A. Der Wert der vom Herzen geleisteten Arbeit ist positiv. b) Die geleistete Arbeit ist zwar positiv, doch läuft die Änderung der Vibrationsamplitude absolut zeitgleich mit der Wandbewegung. c) Die vom Herzen geleistete Arbeit ist vergleichbar mit der aufgenommenen Arbeit, die Flächen A und  $-A$  heben sich auf. d) rechtsdrehender Kreisprozess mit nennenswerter Fläche  $-A$ . Die vom Herzen geleistete Arbeit ist negativ.

Der Fall a) zeigt einen linksdrehenden Kreisprozess der eine nennenswerte Fläche umschreibt, die mit der vom Herzen geleisteten Arbeit korreliert.

Im zweiten Fall b) laufen Wandbewegung und Änderung der Amplitudenstärke zwar linksdrehend, aber exakt gleichzeitig ab. Dieser Sachverhalt wäre jedoch physiologisch abwegig, denn so müsste die isovolumetrische Anspannungs- (analog IVCT) und Entspannungszeit (analog IVRT) genau 0

betragen. Mit Korrektur der Patientenposition oder Verschieben des Auswahl Fensters kann in fast allen Fällen ein der Physiologie entsprechender, akkurater Kreisprozess abgebildet werden. Im nächsten Szenario c) zeigt der Kreisprozess keine relevante Fläche, da sich beide Areale  $A$  und  $-A$  aufheben und im letzten Umstand d) einen rechtsdrehenden Kreisprozess. Hierbei würde das Herz Arbeit aufnehmen, was physiologisch ebenfalls unsinnig wäre. Auch in den beiden letzten Fällen führt die Lageänderung des Patienten oder das Adjustieren des Messfensters zu einem qualitativ besseren Kreisprozess. Der Kreisprozess wird stets in Echtzeit abgebildet und da er vor allem die Feineinstellung unterstützt, um noch genauere Kurvenverläufe zu erzielen, reicht es aus, ihn nur über die letzte Herzaktion darzustellen.

Ein physiologisch sinnvoller und linksdrehender Kreisprozess ist erstrebenswert und gilt als Qualitätsmerkmal der Untersuchung.

#### 2.4.2.5 Auswertung der Untersuchungsergebnisse

Voraussetzung für die korrekte Auswertung der Kurven ist ein physiologisch sinnvoller und linksdrehender Kreisprozess, der eine relevante Fläche aufzeichnet. Um die Untersuchungsergebnisse zu stabilisieren, werden die Kurven des EKGs, Vibrationsamplitude und der Herzwandbewegung über die letzten 10 Sekunden gemittelt. Wegweisend sind hierbei die R-Zacken des EKGs<sup>131</sup>, für die willkürlich der Zeitpunkt  $t = 0$  gesetzt wird. Die Darstellung des gemittelten Herzzyklus beginnt 0,4 Sekunden vor dem Auftreten der R-Zacke (bei -400 ms, siehe Abbildung 10) und zeichnet alle Kurven für den Ablauf einer Herzaktion auf. Auf diese Weise wird garantiert, dass der Herzzyklus mit allen dynamischen Bereichen vollständig abgebildet wird. Diese Mittelung erfolgt für jede 10 s-Messung gesondert. Für den Fall, dass einzelne RR-Intervalle von der Norm abweichen, wie es z.B. bei Arrhythmien die Regel ist, können diese Intervalle von der Mittelung manuell ausgeschlossen werden. Abbildung 7 zeigt den Einfluss der intrinsischen Herzschwingungen S1-S4 auf die Vibrationsamplitude bei gemitteltem Ergebnis ohne externe Anregung. Daraus wird ersichtlich, dass in diesem Fall mindestens eine systolische Amplitude von 25  $\mu\text{m}$  bei Zuschalten der Vibration erreicht werden sollte, sodass solche Amplitudenpeaks (S1-S4) im Graph nicht zu sehr in die Gewichtung einfallen.

Die Auswertung der Kurven erfolgt manuell durch den Untersucher. Für die Kurve der Vibrationsamplitude werden diastolisches Niveau  $VA_{\text{dias}}$  und systolisches Niveau  $VA_{\text{sys}}$  eingestellt.

Die abgebildeten Spitzen um die Zeitpunkte  $t = 0$  s und  $t = 400$  s kommen durch die Spannungstöne zustande, die im vorherigen Absatz beschrieben worden sind und werden bei der Bestimmung der Plateaus außer Acht gelassen. Als maßgebliche Zeitpunkte haben sich die blauumrandeten, gelben Punkte erwiesen. An diesen Punkten erreicht die Vibrationsamplitude ihren Mittelwert, einmal fallend und aus dem diastolischen Niveau kommend, das andere Mal steigend, aus dem systolischen heraus hin zum diastolischen Niveau verlaufend (siehe Abbildung 10). Aus den absoluten Werten von  $VA_{\text{dias}}$  und  $VA_{\text{sys}}$  wird ein von den Zeiten unabhängiger Parameter  $q = VA_{\text{dias}} / VA_{\text{sys}}$  gebildet. Dieser soll auf mögliche Differenzen zwischen Erkrankten und Gesunden untersucht werden.

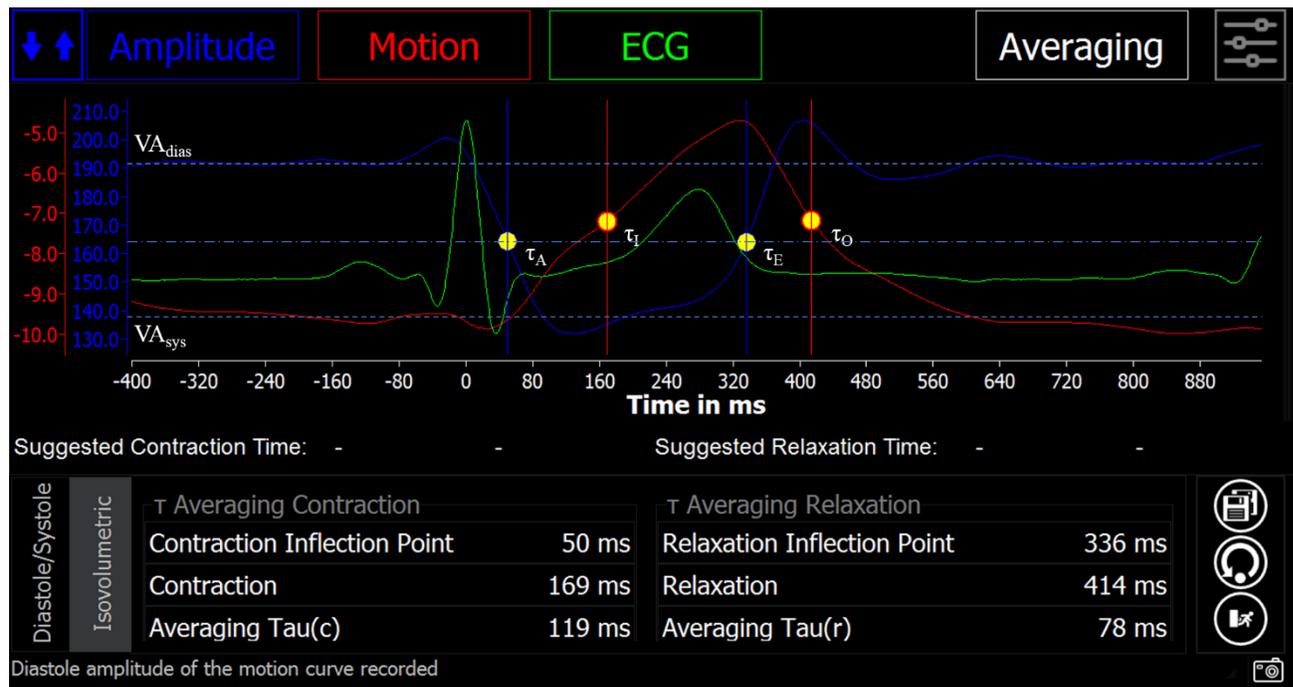


Abbildung 10: Dargestellt sind die über 10 s gemittelte Vibrationsamplitude, Gewebewegung und EKG einer Untersuchung mit externer Anregung. Das systolische und diastolische Niveau der Vibrationsamplitude ist durch die gestrichelten Linien und ihr Mittelwert mithilfe der beide Punkte  $\tau_A$  und  $\tau_E$  schneidenden Linie veranschaulicht.

Gleichermaßen wird für die Gewebewegung verfahren. Auch hier ergeben sich die Mittelwerte aus systolischem und diastolischem Plateau bei der Herzwandbewegung (siehe Abbildung 11).

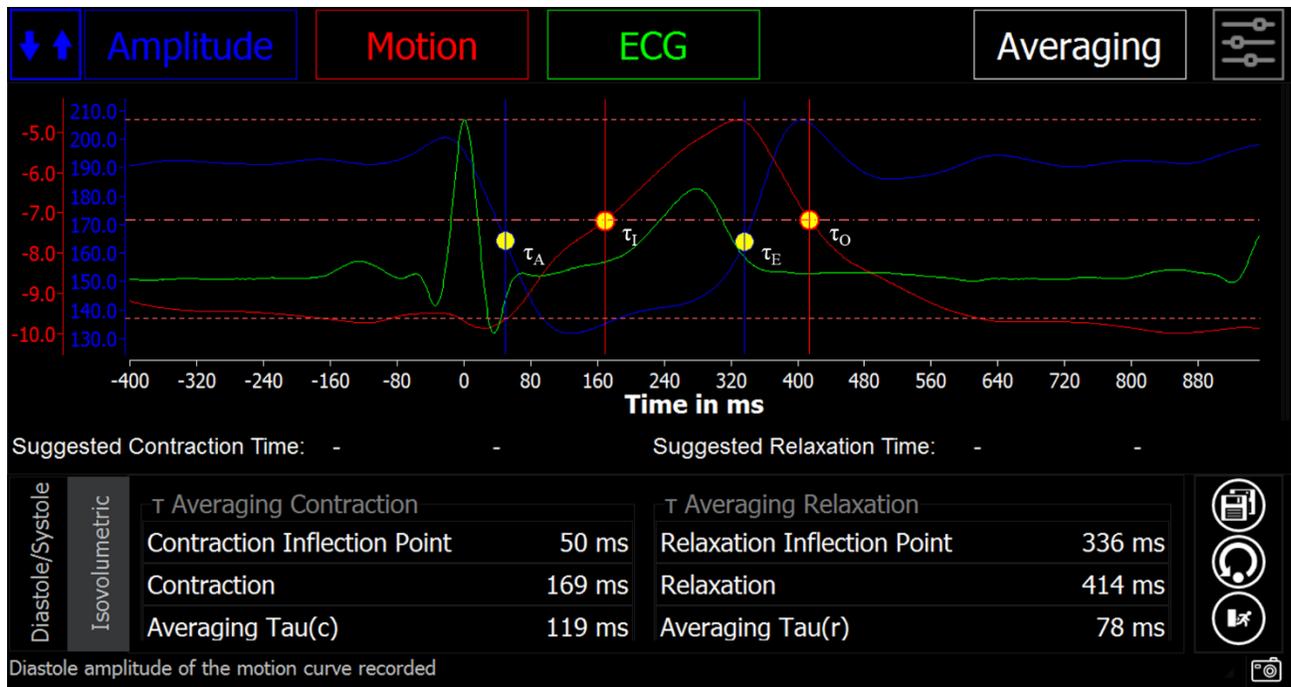


Abbildung 11: Auch hier sind die Graphen der über 10 s gemittelten Vibrationsamplitude, Gewebebewegung und EKG einer Untersuchung mit externer Anregung zu sehen. Diesmal kennzeichnen die hellroten, gestrichelten Linien die Niveaus und der Mittelwert ist durch die mittlere Linie dargestellt.

Somit erhalten wir vier Zeitpunkte, die in chronologischer Reihenfolge im Folgenden aufgeführt sind: den Moment der Muskelanspannung  $\tau_A$ , der Herzeinwärtsbewegung  $\tau_I$ , der Muskelentspannung  $\tau_E$  und der Herzauswärtsbewegung  $\tau_O$ . Aus diesen Punkten können wir nun die Zeitintervalle von der Muskelanspannung bis zur eigentlichen Herzeinwärtsbewegung  $\tau_C = \tau_I - \tau_A$  und der Entspannung bis zur Gewebeauswärtsbewegung  $\tau_R = \tau_O - \tau_E$  errechnen. Der primäre Zielparameter war der Vergleich von  $\tau_R$  innerhalb der Gruppen.

## 2.5 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 24 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie arithmetischem Mittel (im folgenden Mittelwert genannt) und Standardabweichung dargestellt.

Es erfolgte bivariat die Korrelationsanalyse der deskriptiven Daten nach Pearson für parametrische Verteilungen, um die jeweiligen Gruppen und Variablen auf statistisch relevante Unterschiede und Gemeinsamkeiten hinsichtlich der diastolischen Funktion zu prüfen. Signifikanzkriterium war bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%. Dies geschah unter Berücksichtigung der elastographischen Daten, die mithilfe der Elastographieuntersuchung gewonnen worden waren. Um die Ergebnisse besser zu veranschaulichen, wurden Tabellen, Box-Plots und Streudiagramme erstellt.

### 3 Ergebnisse

Das folgende Kapitel beschäftigt sich nach Beschreibung der Population mit der Darstellung der Untersuchungsergebnisse. In Kapitel 3.2 werden zunächst die Resultate der Echokardiographieuntersuchung präsentiert und innerhalb der Gruppen miteinander verglichen. Anschließend werden die Ergebnisse der Elastographieuntersuchung in Kapitel 3.3 erläutert und in Abschnitt 3.4 wird explizit auf die Ergebnisse in der Interventionsgruppe eingegangen.

#### 3.1 Population

Es war mithilfe der echokardiographischen Untersuchung durch Bestimmung der Parameter E/A sowie E/E' möglich, den Patienten- und Probandenstamm wie folgt in die einzelnen Gruppen mit der Individuenanzahl  $n$  zu untergliedern:

*Kontrollpatienten ohne diastolische Dysfunktion  $\leq 45$  Jahre ( $n = 16$ )*

*Kontrollpatienten ohne diastolische Dysfunktion  $> 45$  Jahre ( $n = 27$ )*

*Patienten mit diastolischer Dysfunktion ( $n = 39$ )*

*Patienten mit diastolischer Dysfunktion und hochgradiger Aortenklappenstenose vor und nach transfemoraler Aortenklappenimplantation ( $n = 21$ ) (zweizeitig)*

Gemittelt über die gesamte Population von 103 Patienten ergab sich ein Durchschnittsalter von  $70,5 \pm 19,8$  Jahren. Für die beiden Gruppen, in denen die Patienten keine diastolische Dysfunktion aufwiesen, ergab sich ein mittleres Alter von  $26,3 \pm 3,8$  Jahren ( $\leq 45$  Jahre) und  $57,4 \pm 9,1$  Jahren ( $> 45$  Jahre). Das Patientenkollektiv mit diastolischer Dysfunktion, das in zwei bzw. drei (sofern vor- und nach Aortenklappenersatz unterschieden wird) weitere Gruppen unterteilt wurde, zeigte Alters-Mittelwerte von  $72 \pm 11$  Jahren für Patienten mit diastolischer Dysfunktion und  $84 \pm 9,4$  Jahren für diejenigen, die zusätzlich noch an einer behandlungsbedürftigen Aortenklappenstenose litten.

Der prozentuale Anteil an weiblichen Probanden lag in der Kontrollgruppe der unter 45-Jährigen bei 30 % und in der Gruppe der über 45-Jährigen bei 57 %. In dem Kollektiv der an diastolischer Dysfunktion erkrankten Patienten betrug der weibliche Anteil 26 %. In der Gruppe, die zusätzlich zur diastolischen Dysfunktion noch eine Aortenklappenstenose aufwies, waren 67 % der Patienten weiblich.

Es ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen BMI und  $E/E'$ . Hierbei zeigen sich bei den Patienten mit diastolischer Dysfunktion für den BMI höhere Werte (Mittelwert =  $26,7 \text{ kg/m}^2$ ) als in den Kontrollgruppen (Mittelwert =  $23,1 \text{ kg/m}^2$ ). Keine relevante Korrelation ergab sich allerdings zwischen  $\tau_R$  und dem BMI.

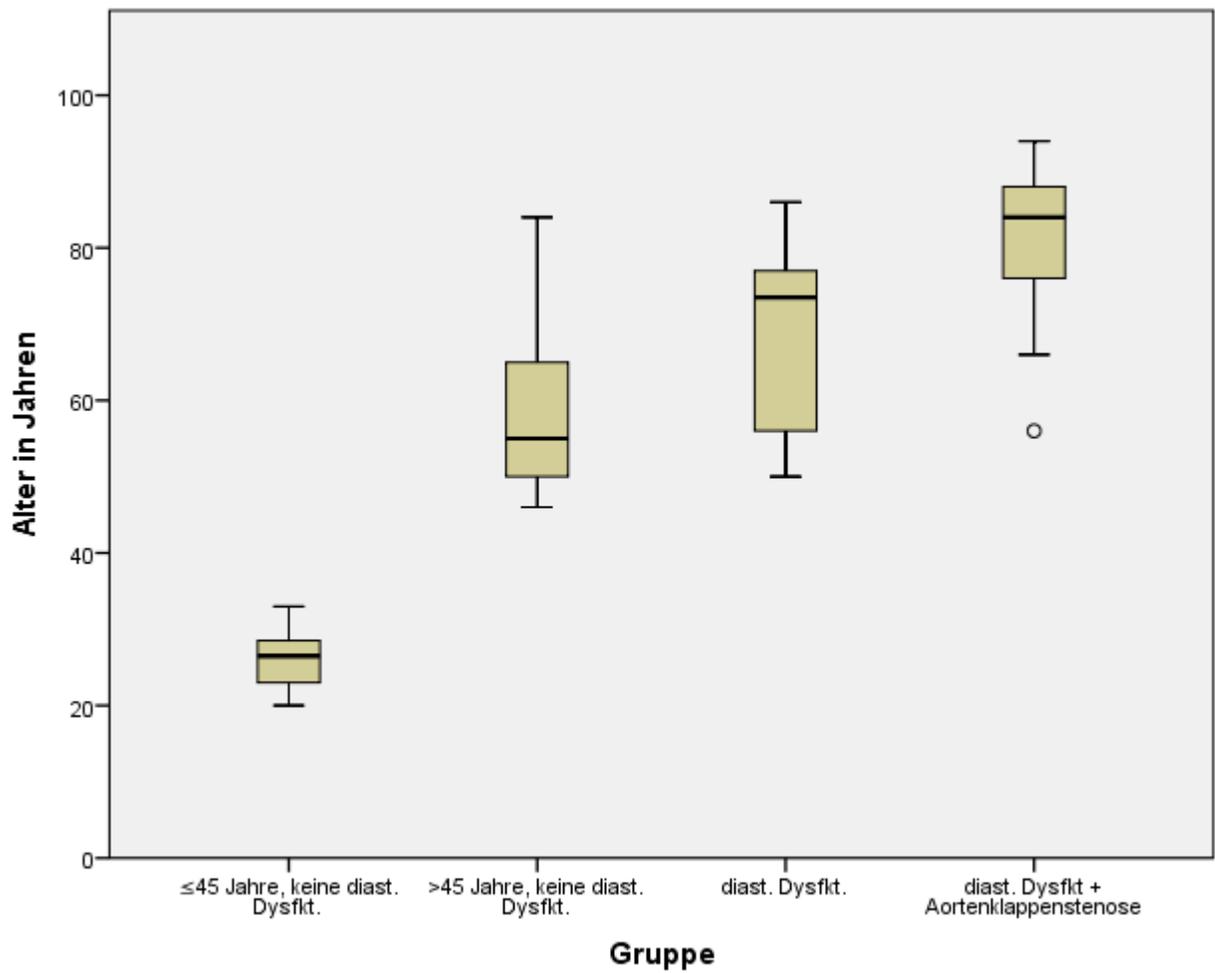


Abbildung 12: Durchschnittsalter der Patienten und Probanden der verschiedenen Gruppen. Das Alter ist in Jahren auf der y-Achse über die Gruppen auf der x-Achse aufgetragen.

### 3.2 Echokardiographische Daten

Wie schon in der Einleitung beschrieben, konnte bereits in der Vergangenheit ein Zusammenhang zwischen Alter und diastolischer Dysfunktion beziehungsweise dem echokardiographischen Parameter  $E/E'$  gezeigt werden. Erwartungsgemäß konnte auch in unserer Arbeit eine Korrelation zwischen Alter der Patienten und dem Quotienten  $E/E'$  gezeigt werden. Diese erwies sich innerhalb der Probanden als hochsignifikant ( $p = 0,00033$ ).

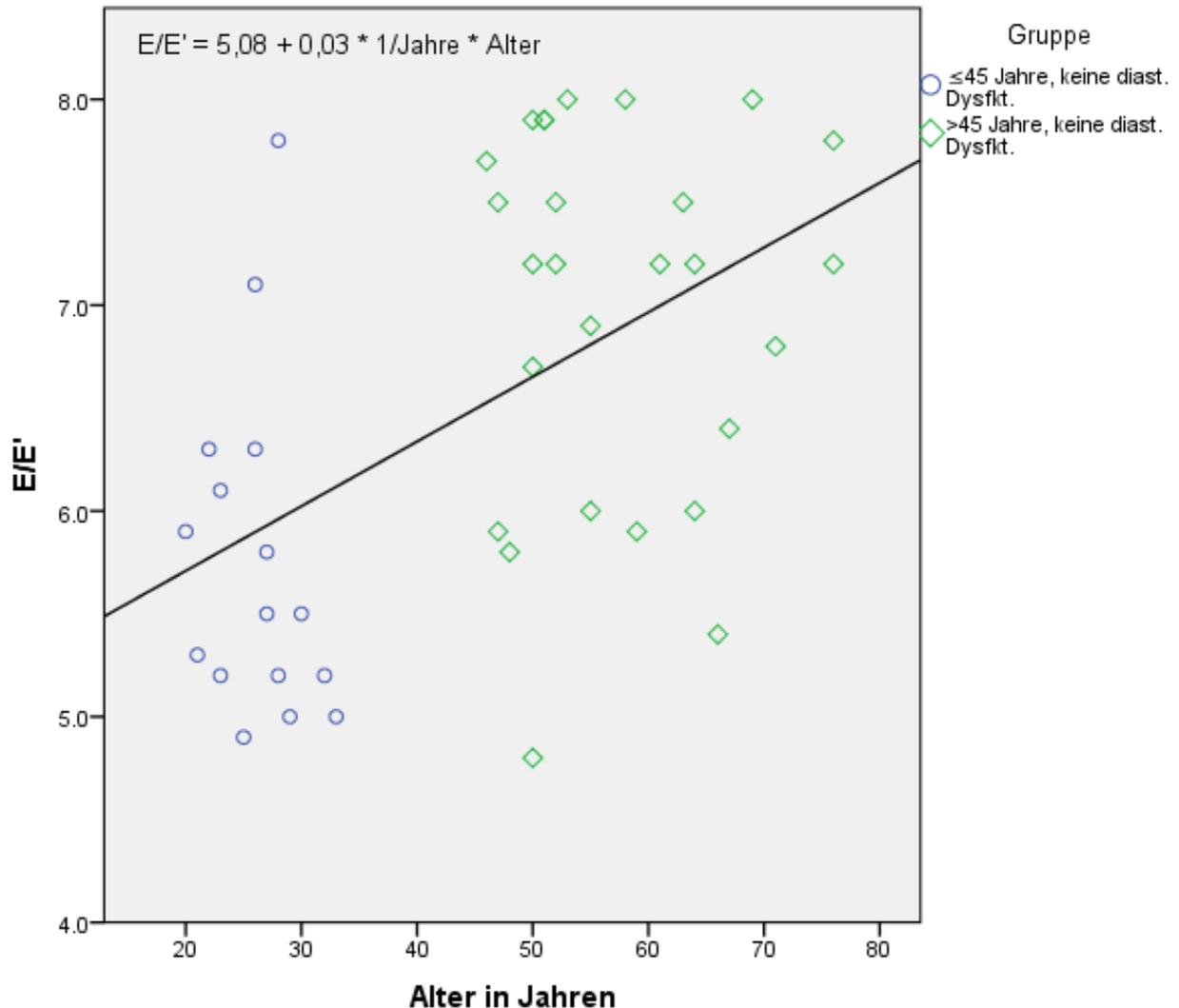


Abbildung 13: Diese Grouped-Scatter Darstellung zeigt die eruierten  $E/E'$  Werte ( $y$ -Achse) über der Verteilung des Alters der gesunden Probanden ( $x$ -Achse) mit einer Ausgleichsgeraden und deren

Gleichung, angelehnt an die bestehende Korrelation. Die verschiedenen Gruppen sind anhand zwei unterschiedlicher Farben dargestellt.

Die bestehende Korrelation ist als Gerade in Abbildung 13 aufgezeigt. Auch innerhalb der Patienten kristallisierte sich ein Alterstrend heraus, welcher in Abbildung 14 dargestellt ist ( $p = 0,0046$ ).

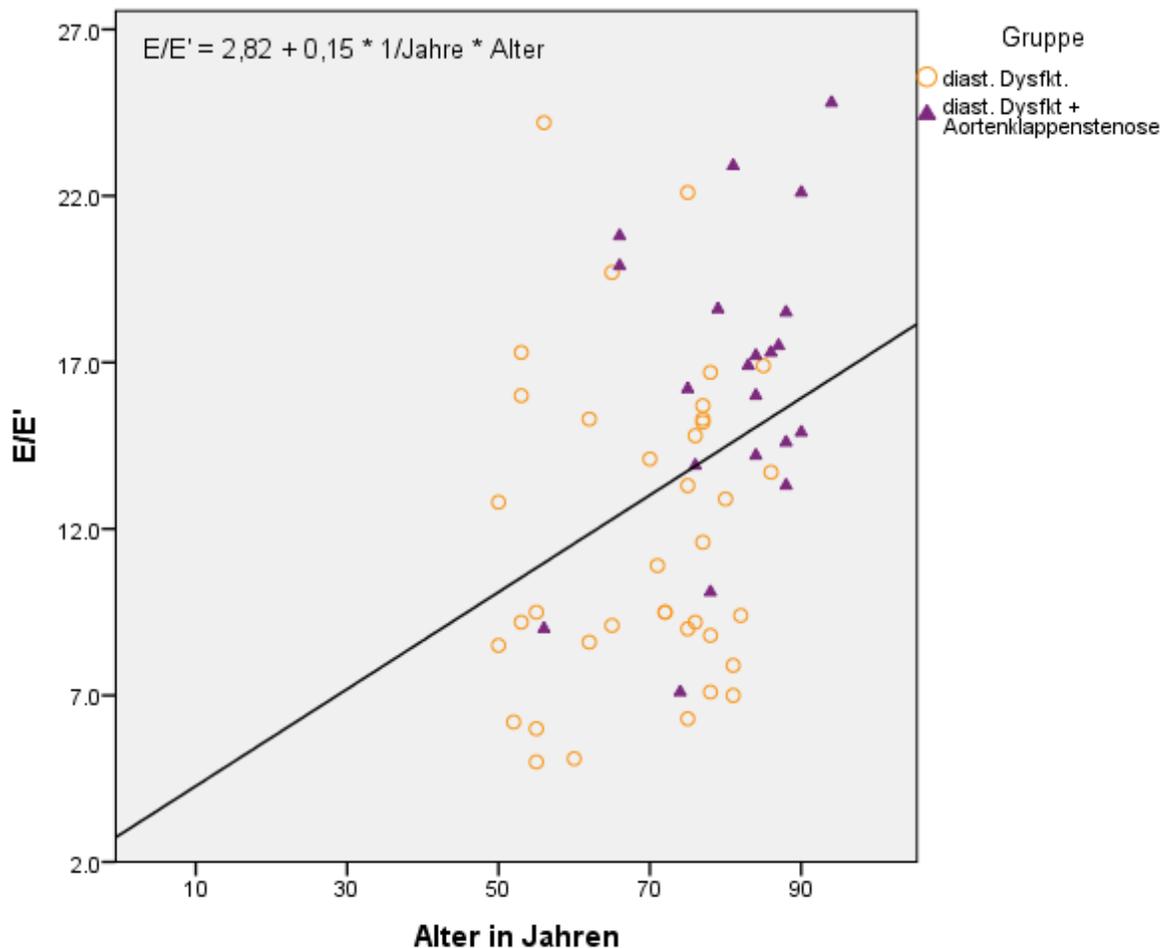


Abbildung 14: Diese Grouped-Scatter Darstellung zeigt die eruierten  $E/E'$  Werte ( $y$ -Achse) über der Verteilung des Alters der Patienten ( $x$ -Achse) mit einer Ausgleichsgeraden und deren Gleichung, angelehnt an die bestehende Korrelation. Die verschiedenen Gruppen sind anhand zwei unterschiedlicher Farben und Symbole dargestellt.

Innerhalb der Probanden sowie der Patienten steigt mit zunehmendem Alter der Wert für  $E/E'$ . Außerdem ist anhand Abbildung 14 ersichtlich, dass es in unserer Population keine Patienten gibt, die jünger als 50 Jahre alt sind.

In folgender Tabelle lassen sich die Mittelwerte für  $E/E'$  mit Standardabweichung in den individuellen Gruppen einsehen.

### Mittelwerte des Quotienten $E/E'$ über alle Gruppen

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	$N$
≤ 45 Jahre, keine diastolische Dysfunktion	5,8	0,82	16
> 45 Jahre, keine diastolische Dysfunktion	7,1	1,27	27
diastolische Dysfunktion	11,8	4,71	39
diastolische Dysfunktion + Aortenklappenstenose	16,4	4,45	21
Insgesamt	10,6	5,20	103

Tabelle 3: Tabelle mit den Mittelwerten des Quotienten  $E/E'$ , dessen Standardabweichung innerhalb der einzelnen Gruppen und den getätigten Messungen  $N$ .

Abgesehen davon, dass die Einteilung der Patienten in die Gruppen unter anderem mithilfe dieses Quotienten geschah, lässt sich in Tabelle 3 ein Unterschied zwischen den Patienten und den Patienten mit Aortenklappenstenose im Mittel von 4,6 ablesen. Dies gibt Hinweise darauf, dass die diastolische Dysfunktion in der Interventionsgruppe zum Messzeitpunkt stärker ausgeprägt war als bei denjenigen ohne Aortenklappenstenose.

### 3.3 Ergebnisse der Elastographieuntersuchung

Dieses Kapitel stellt die Ergebnisse der elastographischen Untersuchung anhand von Tabellen sowie Grafiken dar. Parameter wie der Quotient  $q$ , das Zeitintervall  $\tau_C$  und vor allem  $\tau_R$  stehen hier im Fokus und werden innerhalb der Gruppen gegenübergestellt und auf Korrelationen und signifikante Unterschiede untersucht.

### 3.3.1 Grundlagen

Die Darstellung eines physiologisch sinnvollen und gleichzeitig linksdrehenden Kreisprozesses konnte bei 103 von 109 Patienten erreicht werden. Bei 6 Patienten umschrieb der Kreisprozess keine nennenswerte Fläche oder war rechtsdrehend. Auch nach mehrmaligem Verändern der Position des Patienten, des Auswahlfensters des M-Modus und des Schallkopfes konnte kein sinnvoller Kreisprozess abgebildet werden.

Bei allen Untersuchungen konnte während der Systole ein Einbruch der Vibrationsamplitude in geringere Werte verzeichnet werden. Der Amplitudenabfall geschah zeitlich jedes Mal vor dem Beginn der Gewebekontraktion.

### 3.3.2 Der Quotient $q = VA_{\text{dias}}/VA_{\text{sys}}$

Bei jeder Messung wurde der Quotient  $q = VA_{\text{dias}}/VA_{\text{sys}}$  als zeitunabhängige Variable eruiert. Die Mittelwerte innerhalb der einzelnen Gruppen sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

#### Mittelwerte des Quotienten $q = VA_{\text{dias}}/VA_{\text{sys}}$ über alle Gruppen

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	<i>N</i>
≤ 45 Jahre, keine diastolische Dysfunktion	1.72	0.32	81
> 45 Jahre, keine diastolische Dysfunktion	1.76	0.37	118
diastolische Dysfunktion	1.74	0.44	182
diastolische Dysfunktion + Aortenklappenstenose	1.78	0.49	87
diastolische Dysfunktion nach FEM-AKE	1.75	0.40	79
Insgesamt	1.75	0.41	544

Tabelle 4: Tabelle mit den Mittelwerten des Quotienten  $q$ , dessen Standardabweichung innerhalb der einzelnen Gruppen und den getätigten Messungen  $N$ .

Der Mittelwert für  $q$  erreicht ein Minimum von  $1,72 \pm 0,32$  in der Referenzgruppe der unter 45-jährigen Probanden, die keine diastolische Dysfunktion aufweisen und ein Maximum von  $1,78 \pm 0,49$  in der Gruppe der Patienten mit diastolischer Dysfunktion und Aortenklappenstenose. Der Wert erwies sich als überaus konstant (siehe Tabelle 4).

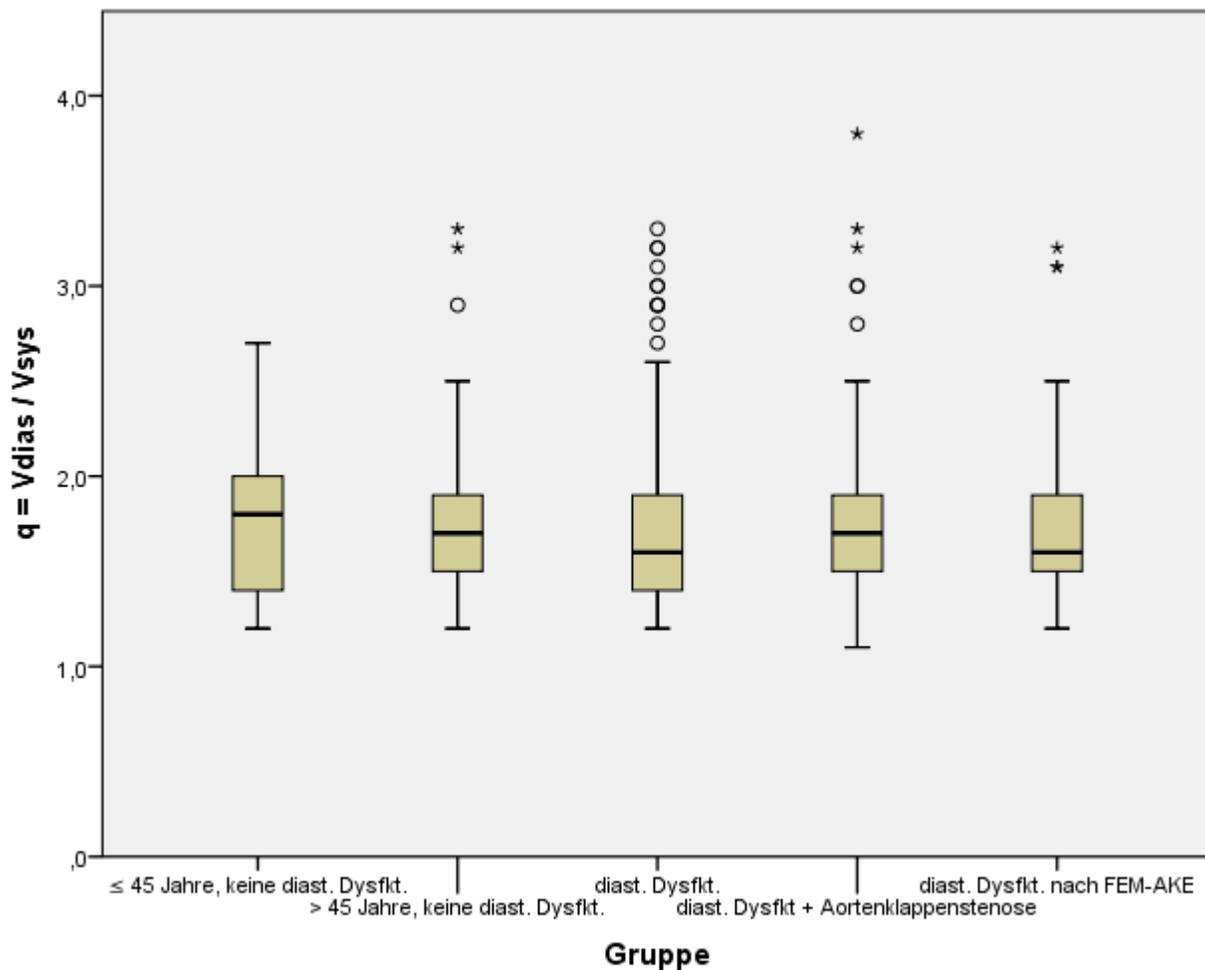


Abbildung 2: Box-Plot-Darstellung des Quotienten  $q$  über den Gruppen. ( $y$ -Achse) über das Patientenkollektiv ( $x$ -Achse)

Des Weiteren wurde der Effekt der Herzfrequenz auf die Messergebnisse untersucht. Hierbei zeigte sich kein relevanter Einfluss.

### 3.3.3 Das Zeitintervall $\tau_C = \tau_I - \tau_A$

Ferner überprüften wir den Parameter  $\tau_C$  auf signifikante Unterschiede und Korrelationen innerhalb der Gruppen. Die folgende Tabelle und Abbildung zeigt die Resultate für die Kenngröße  $\tau_C$ .

#### Mittelwerte für das Zeitintervall $\tau_C$

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	<i>N</i>
≤ 45 Jahre, keine diastolische Dysfunktion	122,5	30,1	16
> 45 Jahre, keine diastolische Dysfunktion	124,1	29,9	27
diastolische Dysfunktion	117,4	31,0	39
diastolische Dysfunktion + Aortenklappenstenose	143,8	42,2	21
diastolische Dysfunktion nach FEM-AKE	130,4	36,2	21
Insgesamt	126,7	36,2	103

Tabelle 5: Tabelle mit den Mittelwerten von  $\tau_C$ , dessen Standardabweichung innerhalb der einzelnen Gruppen und den getätigten Messungen *N*.

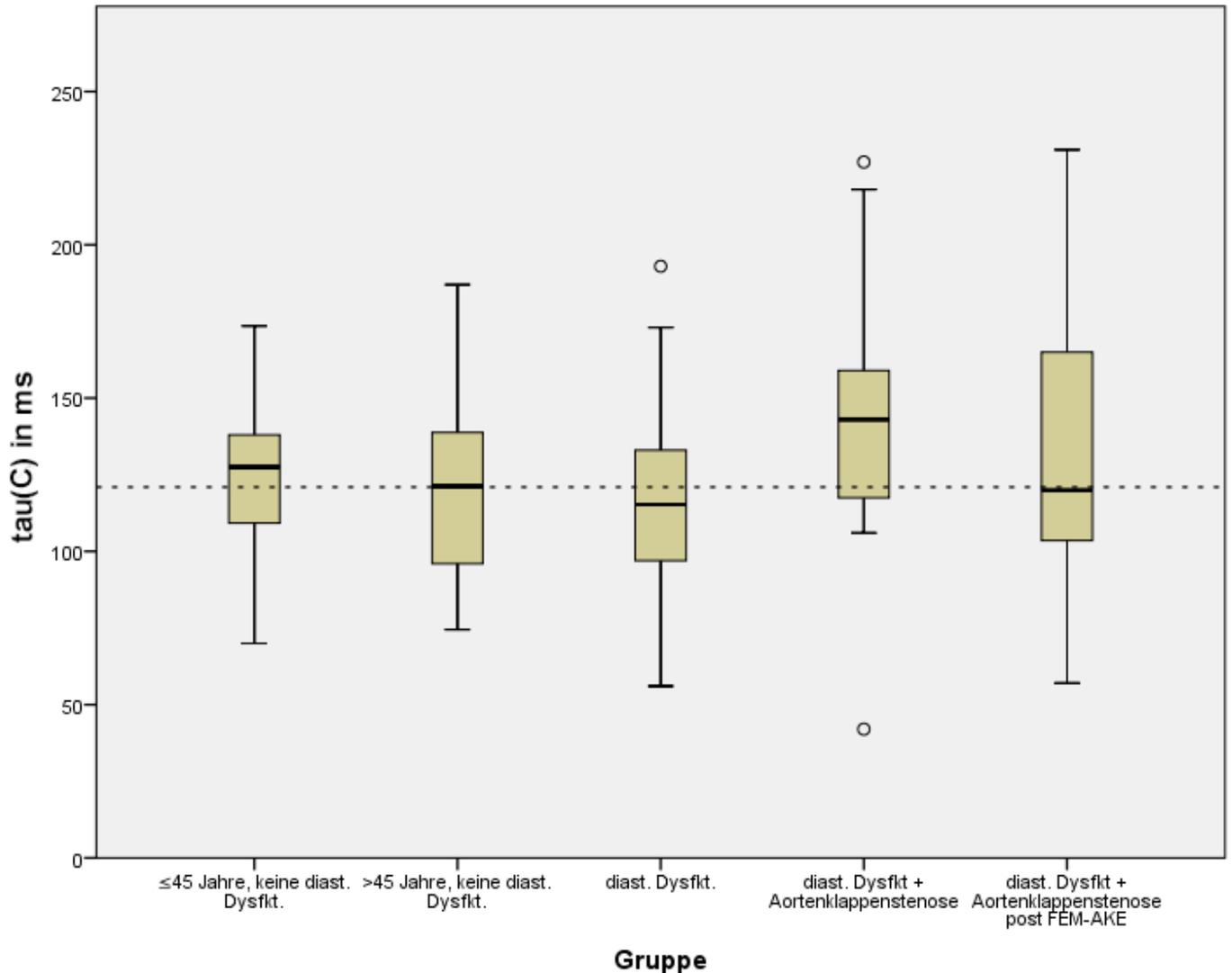


Abbildung 3: Box-Plot-Darstellung des Parameters  $\tau_C$  in Millisekunden im Mittel ( $y$ -Achse) über das Patientenkollektiv ( $x$ -Achse). Die gestrichelte Linie veranschaulicht den Mittelwert aller Messungen für die Patienten.

Obleich der Parameter  $\tau_C$  in der Interventionsgruppe vor Eingriff ein Maximum im Mittel von  $143 \pm 42$  ms erreicht und sich damit von anderen Gruppen zu unterscheiden scheint, ließen sich aus den erhobenen Daten weder signifikante Unterschiede noch Korrelationen ableiten.

### 3.3.4 Das Zeitintervall $\tau_R = \tau_O - \tau_E$

Im Methodenteil wurde bereits beschrieben, dass für jeden Patienten jeweils mehrere Messwerte erhoben wurden. Das Verfahren hat dabei konsistente Ergebnisse mit einer mittleren

Standardabweichung des Parameters  $\tau_R$  von 23,1 ms geliefert. Gruppenunabhängig, über alle Ergebnisse betrachtet, erreicht  $\tau_R$  einen Mittelwert von 73,7 ms mit oben genannter Standardabweichung bei insgesamt 544 Einzelmessungen. Im Schnitt wurden für jeden Patienten 5,3 Erhebungen durchgeführt. Für jeden Patienten wurde aus den einzelnen Messungen der Mittelwert erhoben und über die Gruppen miteinander verglichen. Tabelle 6 und Abbildung 17 veranschaulichen die Messergebnisse für alle beteiligten Gruppen und deren Mittelwert.

**Mittelwerte für das Zeitintervall  $\tau_R$**

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	N
≤45 Jahre, keine diastolische Dysfunktion	81,0	14,6	16
>45 Jahre, keine diastolische Dysfunktion	75,0	18,4	27
diastolische Dysfunktion	70,4	14,9	39
diastolische Dysfunktion + Aortenklappenstenose	69,4	18,1	21
diastolische Dysfunktion + Aortenklappenstenose post FEM-AKE	71,6	18,2	21
Insgesamt	72,8	17,0	124

Tabelle 6: Tabelle mit den Mittelwerten von  $\tau_R$ , dessen Standardabweichung innerhalb der einzelnen Gruppen und den getätigten Messungen  $N$ .

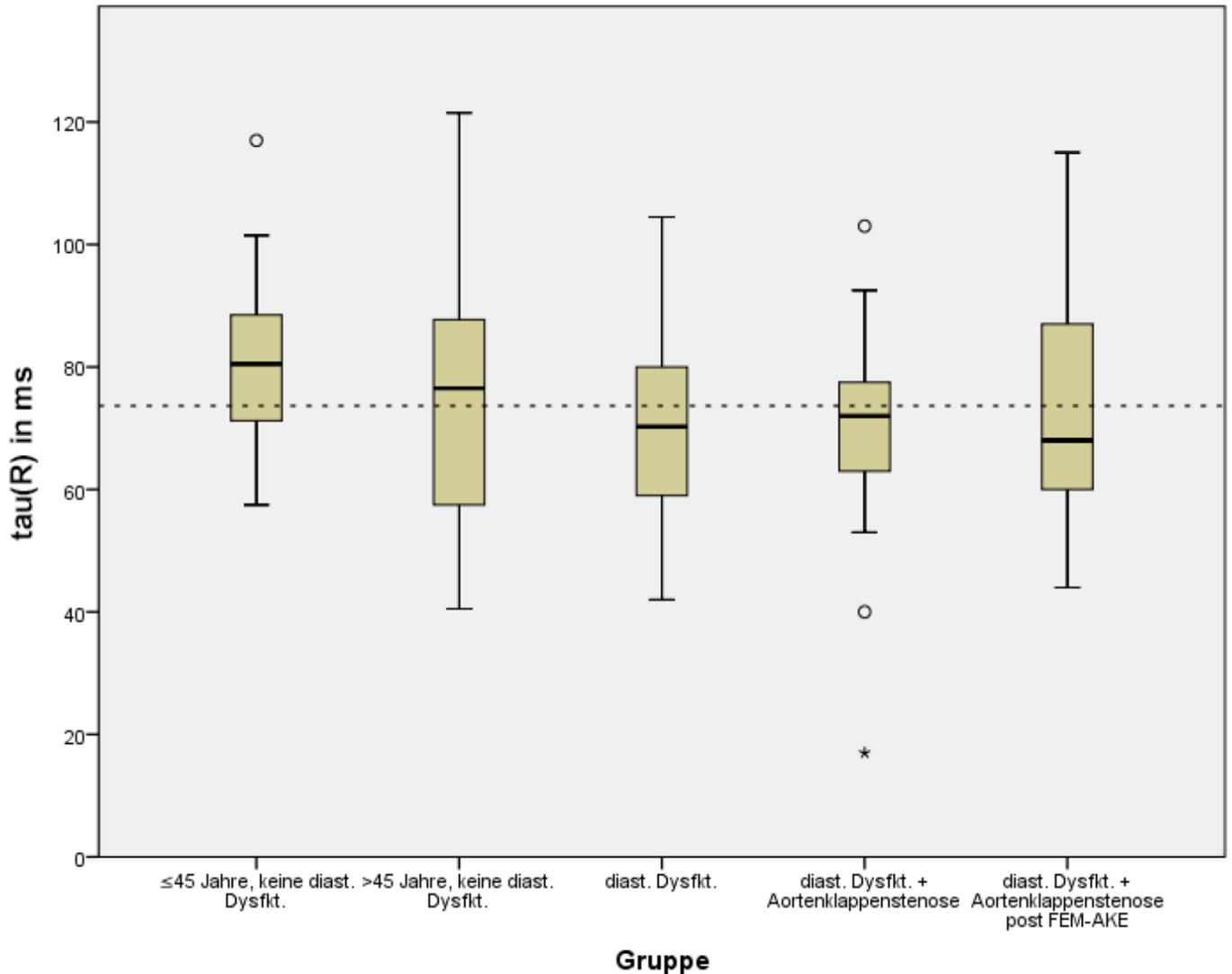


Abbildung 4: Box-Plot-Darstellung des Parameters  $\tau_R$  in Millisekunden im Mittel (y-Achse) über das Patientenkollektiv (x-Achse). Die gestrichelte Linie veranschaulicht den Mittelwert aller Messungen für die Patienten.

Unter Betrachtung der Messungen, lässt sich zwischen den  $> 45$ -jährigen ohne diastolische Dysfunktion im Mittel ( $73 \pm 13$  ms), Patienten mit diastolischer Dysfunktion ( $70 \pm 14$  ms mit  $p = 0,533$ ), Patienten mit diastolischer Dysfunktion und Aortenklappenstenose ( $69 \pm 18$  ms mit  $p = 0,507$ ) sowie denjenigen nach transfemoralem Aortenklappenersatz (FEM-AKE) ( $71 \pm 18$  ms mit  $p = 0,780$ ) kein signifikanter Unterschied feststellen (siehe Abbildung 17).

Lediglich die junge, gesunde Referenzgruppe  $\leq 45$  Jahre ohne diastolische Dysfunktion ( $82 \pm 13$  ms) wies signifikante Unterschiede zu allen erkrankten Gruppen auf ( $p = 0,005$  bei

Patienten mit diastolischer Dysfunktion,  $p = 0,016$  bei prä FEM-AKE-Patienten,  $p = 0,043$  bei post FEM-AKE-Patienten). Der Mittelwert aller Messungen ist als gestrichelte Linie in Abbildung 17 dargestellt und beträgt  $72 \pm 17$  ms. Die für die junge Kontrollgruppe ermittelte Zeit, die zwischen Entspannung des linken Ventrikels und dessen eigentlicher Muskelbewegung verging, war folglich im Mittel größer als in den anderen Gruppen. Überdies wurden die Patienten, die an einer gravierenden diastolischen Dysfunktion (Grad III) litten ( $n = 4$ ) mit der gesunden, gleichaltrigen Kontrollgruppe verglichen. Hierbei zeigte sich, auf Grund der kleinen Gruppengröße, seitens der Erkrankten kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,678$ ).

Wir untersuchten außerdem, in welcher Beziehung der Parameter  $\tau_R$  zum Patientenalter steht. In nachfolgender Abbildung 18 lässt sich deutlich der bestehende Alterstrend aufzeigen.

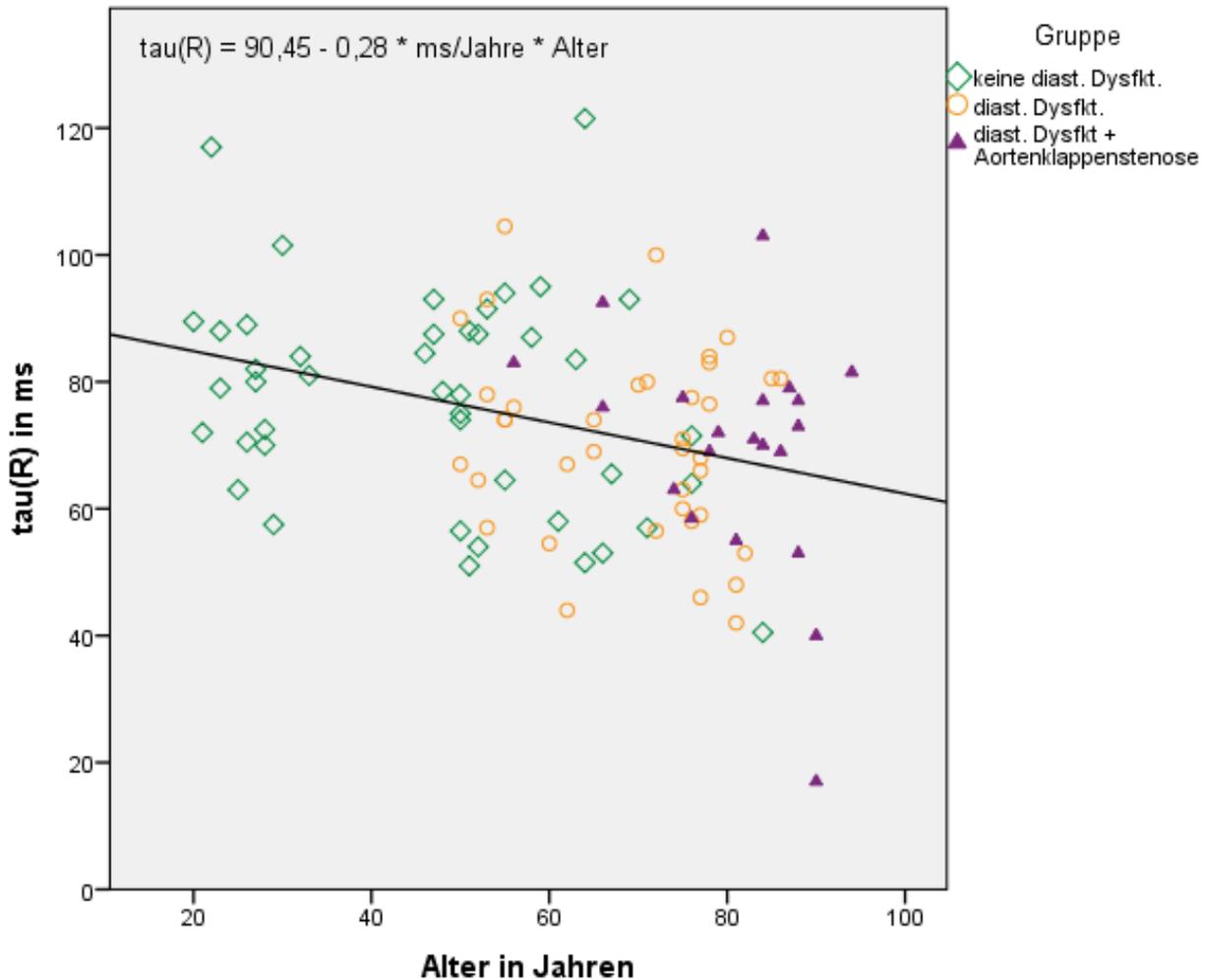


Abbildung 5: Diese Abbildung zeigt den vorliegenden Alterstrend mittels Ausgleichsgerade. Die einzelnen Gruppen sind farbig markiert. Auf der  $x$ -Achse ist das Patientenalter unter den erhobenen  $\tau_R$ -Werten ( $y$ -Achse) aufgetragen. Die Probanden ohne diastolische Dysfunktion wurden in einer Gruppe zusammengefasst (blaue Kreise).

Zwischen dem Parameter  $\tau_R$  und Patientenalter ergab sich eine signifikante negative Korrelation ( $p = 0,002$ ). Die Ausgleichsgerade in Abbildung 18 hat eine Steigung von  $-0,28$  ms/Jahre. Anders ausgedrückt sinkt der Zahlenwert für den Parameter  $\tau_R$  pro Jahr um  $0,28$  ms.

Eine Korrelation von  $\tau_R$  mit  $E/E'$  bestand nicht ( $p = 0,503$ ).

### 3.4 Ergebnisse in der Interventionsgruppe

Es wurden Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und diastolischer Dysfunktion vor und nach FEM-AKE im Hinblick auf die Parameter  $E/E'$  und  $\tau_R$  verglichen.

#### 3.4.1 $E/E'$

$E/E'$  unterschied sich innerhalb dieser beiden Gruppen nicht signifikant. Er betrug für das Patientenkollektiv vor der Intervention im Mittel  $16,5 \pm 4,5$  ms und postinterventionell  $16,2 \pm 4,3$  ms.

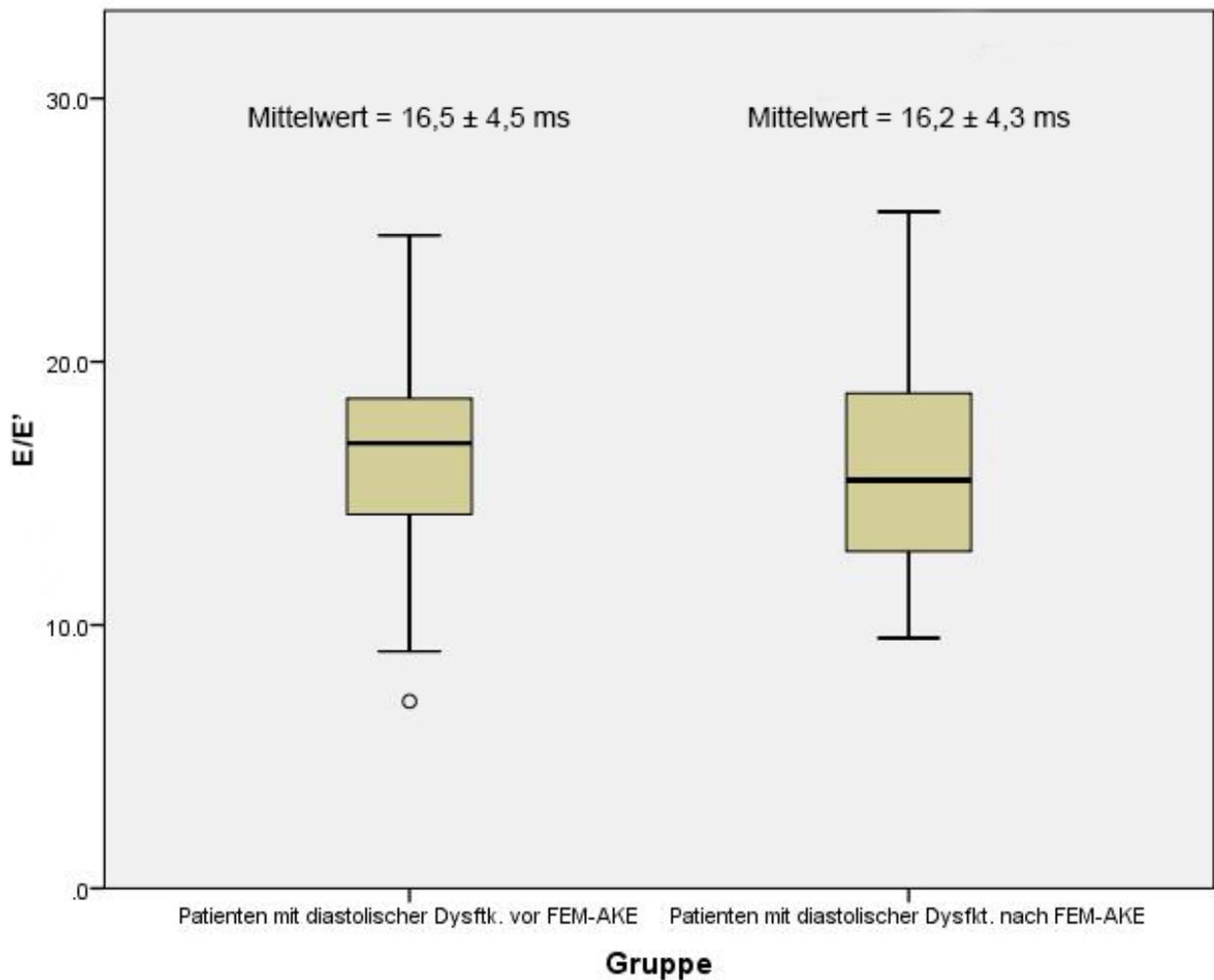


Abbildung 19: Box-Plots der Patienten mit Aortenklappenstenose und diastolischer Dysfunktion vor und nach Intervention.  $x$ -Achse: Patientengruppen,  $y$ -Achse:  $E/E'$ . Am oberen Bildrand sind jeweils die Mittelwerte von  $E/E'$  dargestellt.

### 3.4.2 $\tau_R$

Es konnte im Mittel kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen Patienten mit diastolischer Dysfunktion und Aortenklappenstenose ( $69,4 \pm 18,1$  ms) und Patienten mit diastolischer Dysfunktion nach FEM-AKE ( $71,6 \pm 18,2$  ms) gezeigt werden ( $p = 0,701$ ). Betrachtet man die Mittelwerte des Parameters  $\tau_R$  für jeden Patienten vor- und nach FEM-AKE gesondert, konnte man bei 11 der 21 (52 %) untersuchten Patienten eine Zunahme des Wertes im Mittel um  $11,3 \pm 7,2$  ms feststellen. 9 von 21 (43 %) Patienten wiesen im Mittel einen um  $18,9 \pm 16,0$  ms geringeren Wert

auf. Bei einem Patienten (5 %) blieb  $\tau_R$  vor- und nach Klappenersatz gleich. Insgesamt verringerte  $\tau_R$  sich im Mittel um  $2,2 \pm 18,7$  ms. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz ( $p = 0,829$ ).

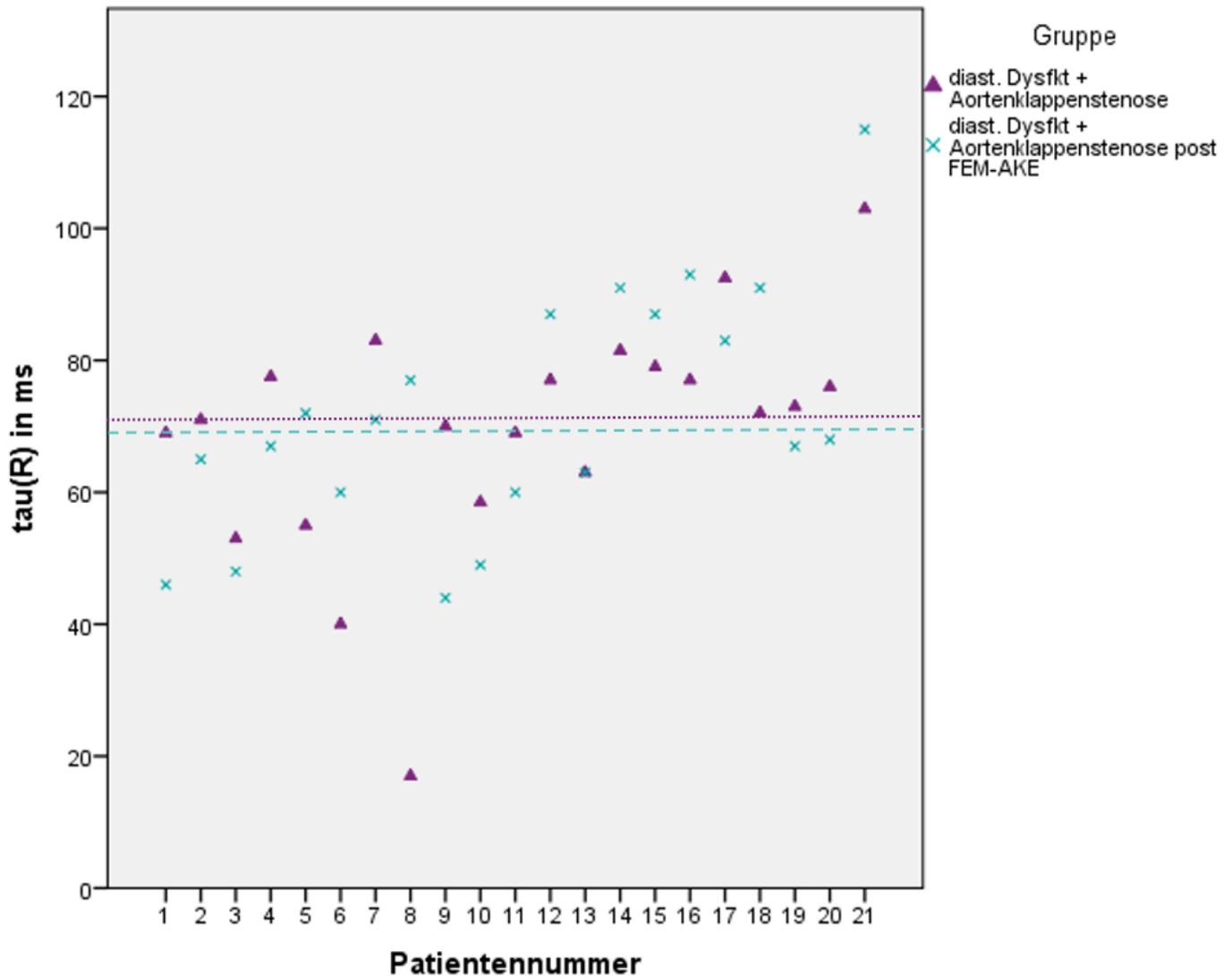


Abbildung 6: Dargestellt sind die Patienten mit diastolischer Dysfunktion vor FEM-AKE (violette Dreiecke), sowie danach (türkise Kreuze).  $x$ -Achse: Patientennummer,  $y$ -Achse:  $\tau_R$  in Millisekunden. Die gestrichelten Linien zeigen anhand der zugehörigen Farbe die Mittelwerte von  $\tau_R$  vor- und nach dem Eingriff.

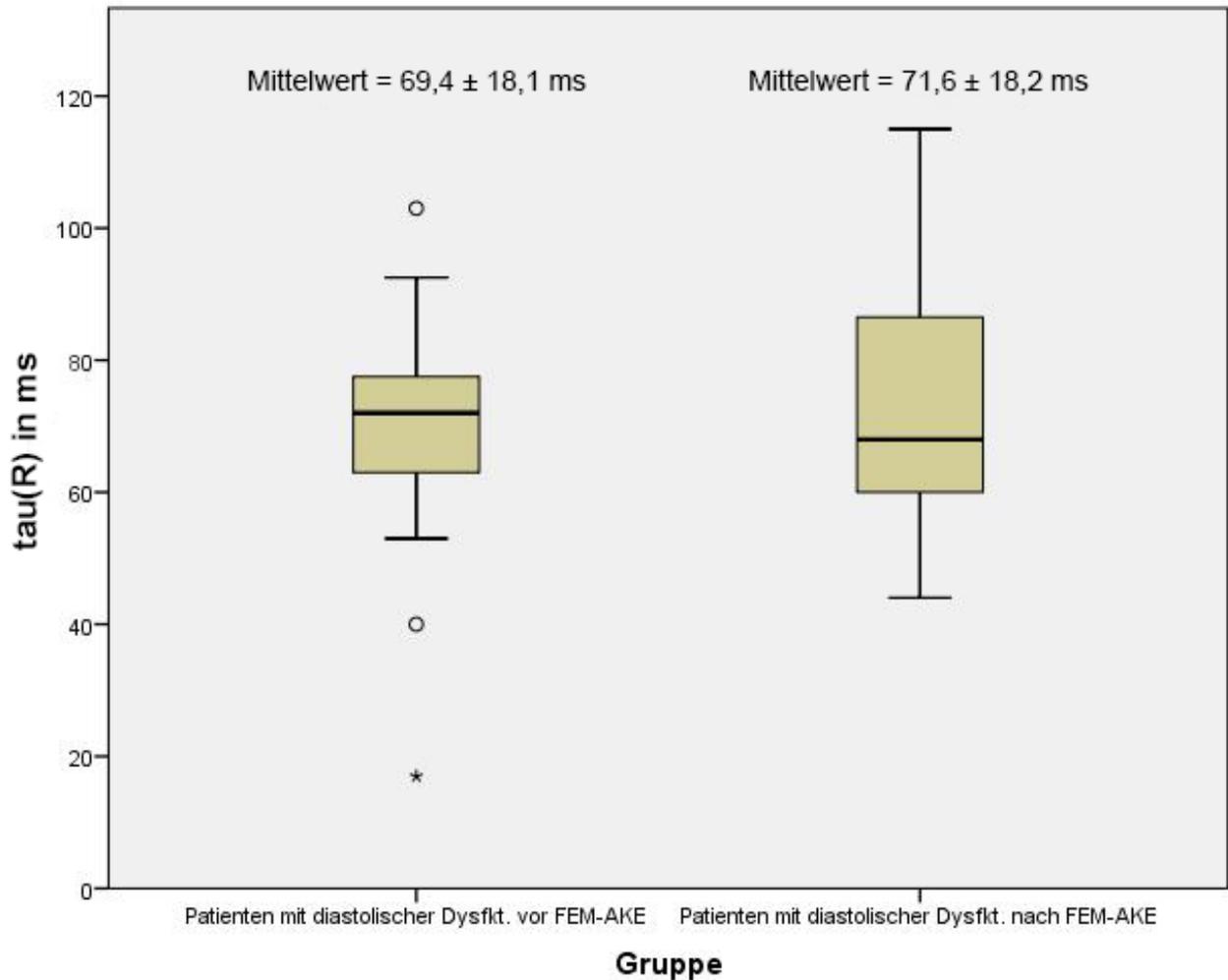


Abbildung 7: Ausschnitt aus Abbildung 17. Box-Plots der Patienten mit Aortenklappenstenose vor und nach Intervention.  $x$ -Achse: Patientengruppen,  $y$ -Achse:  $\tau_R$  in Millisekunden. Am oberen Bildrand sind jeweils die Mittelwerte des Parameters  $\tau_R$  dargestellt.

### 3.5 Intra- und Interobservervariabilität der Elastographieuntersuchung

Für die Bestimmung der Intra- und Interobservervariabilität der Elastographieuntersuchung wurde die prozentuale Abweichung der elastographischen Parameter  $\tau_C$  und  $\tau_R$  vom Mittelwert für wiederholte Messungen bzw. von zwei geschulten Untersuchern verwendet.

Die Intraobservervariabilität der Elastographieuntersuchung wurde anhand von 21 zufällig ausgewählten Patienten und Probanden, die in zwei zeitlich versetzten Sitzungen jeweils mehrmals

untersucht wurden, ermittelt. Sie betrug für den Parameter  $\tau_C$  5,84 % und für  $\tau_R$  11,23 %. Seitens der Interobservervariabilität ergab sich für den Parameter  $\tau_C$  ein Wert von 3,32 % und für  $\tau_R$  11,98 %.

## 4 Diskussion

Bis zu 50 % der Patienten, die an Herzinsuffizienz leiden, haben eine eingeschränkte diastolische Funktion, während die systolische Pumpleistung sowie Ejektionsfraktion erhalten ist<sup>132,133</sup>. In diesen Fällen liegt die abnormale Funktion in einer erhöhten Kammersteifigkeit als Folge erniedrigter myokardialer Elastizität begründet<sup>134</sup>.

Diese Studie beschäftigt sich mit der klinischen Validierung der USE zur Bestimmung myokardialer Elastizität bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion. Zu diesem Zweck wurden Patienten mit diastolischer Dysfunktion mit gesunden Kontrollkohorten verglichen und es wurde im Zeitverlauf, kurz nach Aortenklappenersatz, untersucht, ob die Veränderungen der diastolischen Funktionseigenschaften beziehungsweise der linksventrikulären Wandspannung messbar sind. Der Quotient  $E/E'$  ist dazu nicht in der Lage, da sich mögliche Änderungen nicht zwingend durch die Bewegung des Myokards im TDI demaskieren<sup>135</sup> oder durch andere Faktoren, wie Infarktfolgen, hypertrophe Kardiomyopathien und Kalzifizierungen verschleiert werden<sup>75</sup>. Aus diesem Grund wurde besonderes Augenmerk auf die Gruppe gelegt, bei der ein Aortenklappenersatz als Intervention durchgeführt wurde.

Es zeigten sich bei den Untersuchungsergebnissen der kardialen USE ein stets positiver Wert für  $q$  und es stellten sich für die elastographischen Zeitintervalle  $\tau_C$  sowie  $\tau_R$  keine relevanten Unterschiede oder Korrelationen zwischen den Kohorten innerhalb einer Altersgruppe heraus. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt nach Intervention ergaben sich in der Patientengruppe, die einen Aortenklappenersatz erhielten, keine Unterschiede bezüglich der Zeitintervalle. Es kristallisierte sich eine negative Korrelation zwischen Alter und dem Parameter  $\tau_R$  heraus.

### 4.1 Stärken der kardialen USE und deren Limitationen

Im Folgenden werden zuerst die Stärken der Studie genannt und im Anschluss (in Kapitel 4.3.2 sowie 4.4) wird auf mögliche Gründe, wieso dieses Messverfahren keine signifikanten Unterschiede

zwischen an diastolischer Dysfunktion erkrankten Patienten und nicht Erkrankten liefert, eingegangen.

#### 4.1.1 Stärken

Nachdem die prinzipielle Durchführbarkeit und das diagnostische Potenzial der kardialen USE bereits in früheren Arbeiten gezeigt werden konnte<sup>3,123</sup>, war es möglich, diese Studie sorgfältig zu planen und bereits vorher das methodische Prozedere sowie alle zu ermittelnden Zeiten und Parameter festzulegen. Dies steht im Gegensatz zu manchen retrospektiven Studien, bei denen für die Bestimmung eines bestimmten Wertes unterschiedliche Messmethoden und Untersucher vorlagen, was zu ungenauen und schwer verwertbaren Ergebnissen führen kann. In dieser Studie war die Ermittlung der sonographischen und elastographischen Parameter und Zeitintervalle durch einen einzigen, geschulten Untersucher via Sonographie möglich. Zur Bestimmung der sonographischen Daten wurde immer dasselbe Gerät verwendet. Die Elastographieuntersuchung erfolgte ebenfalls stets mit derselben Apparatur (siehe Methodik). Diese genannten Sachverhalte führen bei maximal niedriger Interobserver-Variabilität zu gut vergleichbaren Resultaten.

#### 4.1.2 Limitationen

Es existieren einige Variablen und Messgrößen, denen zur Ermittlung einer diastolischen Dysfunktion gegenwärtig Betrachtung geschenkt wird. So können neben den sonographisch ermittelten Parametern  $E/A$  und  $E/E'$ , die Auskunft über den Füllungsdruck im linken Ventrikel geben sollen, sowohl die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)<sup>8</sup>, die IVRT, der linksatriale Volumenindex<sup>15,136,137</sup>, die Bestimmung von BNP/NT-proBNP<sup>9</sup> als auch der kalkulierte systolische pulmonalarterielle Druck, der Pulmonalveneneinstrom sowie invasive hämodynamische Messwerte<sup>9,12,138</sup> detailliertere Hinweise auf das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion geben. Sharifov et al. publizierten kürzlich eine Metaanalyse die sich mit der Diagnose von diastolischer Dysfunktion mithilfe des Quotienten  $E/E'$  beschäftigte. Sie kamen zum Entschluss, dass die diagnostische Präzision von  $E/E'$  als Indikator für den linksventrikulären Füllungsdruck und zur Evaluation einer diastolischen Dysfunktion limitiert sei<sup>139</sup>. Beispielsweise können vorliegende Mitralklappenfehler auch zu einer falsch positiven Diagnose führen<sup>8,73,139</sup>. Es bedürfe laut Sharifov et al. noch weiterer Forschung, bis  $E/E'$  als Stellvertreter für eine erhöhte Kammersteifigkeit

angesehen werden kann<sup>139</sup>. Nicoara et al. diskutierten in ihrer 2016 veröffentlichten Arbeit zum Thema diastolische Dysfunktion, dass in den letzten Jahren kaum bis kein Fortschritt im Aufstellen von effektiven, evidenzbasierten und spezifischen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen gemacht worden sei<sup>140</sup>. Plausible Gründe dafür könnten die pathophysiologische Heterogenität und das mangelhafte Verständnis der Krankheit sowie die Verschiedenheit der Patienten sein, die in Studien mit variablen Ein- und Ausschlusskriterien eingebunden worden sind, sodass ein Nichtvorhandensein einer diastolischen Dysfunktion dessen Diagnose nicht ausschließt<sup>140</sup> (siehe oben). In der vorliegenden Studie wurden lediglich E/A und E/E<sup>c</sup> zur Bestimmung der diastolischen Dysfunktion herangezogen.

Weiterhin sind die Ergebnisse der Echokardiographie und der kardialen USE abhängig von den Schallverhältnissen. Alter und insbesondere die Adipositas, als einer der führenden prädisponierenden Faktoren der diastolischen Dysfunktion<sup>42</sup>, bringen schlechte Schallbedingungen mit sich<sup>141</sup>. Somit sind all die Patienten, die eine diastolische Dysfunktion haben, tendenziell schlechter elastographierbar, was das Erheben von Ergebnissen einer Untersuchung, die ohnehin schon sehr von Impedanz und Einfallwinkel des Schallwandlers abhängig ist, zusätzlich erschwert. Ferner kann gemutmaßt werden, dass die Trennschärfe bei der Gruppeneinteilung nicht gut genug gewesen ist. Es wurden Patienten unabhängig von dem Schweregrad ihrer diastolischen Dysfunktion als krank eingestuft und zu einer Gruppe zusammengefasst. In dem Fall, dass die kardiale USE nicht sensitiv genug auf Patienten reagiert, die von einer leicht- oder mittelgradigen diastolischen Dysfunktion betroffen sind, wären die fehlenden Unterschiede gegenüber der gesunden Kontrollgruppe dadurch erklärbar. Obgleich Patienten mit hochgradiger diastolischer Dysfunktion (vgl. Tabelle 2, Grad III) mit gesunden Kontrollen verglichen wurden, war die Patientenzahl mit  $n = 4$  zu gering, um verlässliche Aussagen zu treffen und signifikante Resultate erhalten zu können. Dieser Vergleich ist allerdings hypothesengenerierend und es müsste in Folgestudien geprüft werden, ob die kardiale USE bei der Untersuchung von Patienten mit schweren Verlaufsformen der diastolischen Dysfunktion präzise Ergebnisse liefern kann.

Darüber hinaus könnte der Kreisprozess, der als Gütezeichen für akkurate und physikalisch sinnvolle Messungen diene, eine Angleichung der Ergebnisse bewirkt haben. Dies könnte hervorgerufen worden sein, indem der Untersucher versuchte, stets bei jedem Patienten durch Feinpositionierung des M-Mode-Auswahlfensters oder des Schallkopfes, wie auch der Patientenposition, einen möglichst quadratischen Kreisprozess abzuleiten. In einigen Fällen wurde

der Phasenversatz der Graphen für Vibrationsamplitude und Gewebebewegung bei der Untersuchung nicht korrekt angezeigt, so dass auf dem Monitor beispielsweise Gewebeeinwärtsbewegung und Einbruch der Vibrationsamplitude gleichzeitig stattfanden oder gar die Bewegung vor der Amplitudenänderung geschah. An dieser Stelle könnte die Optimierung der Software, die sowohl für die Ermittlung der exakten Zeitpunkte der Bewegungs- und Vibrationsänderung als auch für die Auswertung der aufgenommenen Daten in Echtzeit verantwortlich ist, etwaige Fehler eliminieren.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die folgenden Kapitel widmen sich der Diskussion der Untersuchungsergebnisse mit Schwerpunkt auf die elastographischen Parameter (Kapitel 4.2.2).

### 4.2.1 Echokardiographische Parameter

Die Untersuchungsergebnisse zeigen eine positive Korrelation zwischen dem Patientenalter und dem Quotienten  $E/E'$ , was bedeutet, dass bei zunehmendem Alter mit einer Erhöhung von  $E/E'$  zu rechnen ist. Diese Beobachtung ist literaturkonform<sup>142,143</sup> und ist hauptsächlich auf die mit dem zunehmenden Patientenalter einhergehenden strukturellen Veränderungen des Herzmuskelgewebes zurückzuführen. Dazu gehören unter anderem die noch im physiologischen Bereich anzusiedelnde Wandverdickung des Myokards, die Zunahme der vaskulären Steifigkeit im Herzen und fibröse Umbauprozesse<sup>144</sup>. Alle diese Faktoren begünstigen ein Auftreten von diastolischer Dysfunktion.  $E/E'$  erreicht in dieser Studie im Mittel den höchsten Zahlenwert in der Gruppe, bei der zusätzlich zu der diastolischen Dysfunktion noch eine behandlungsbedürftige Aortenklappenstenose vorliegt. Dieser Sachverhalt weist auf eine schwerer ausgeprägte diastolische Funktionsstörung in dieser Gruppe hin. Patienten, die an einer Aortenklappenstenose leiden, zeigen aufgrund des erhöhten systolischen Kammerdrucks auf mikroskopischer Ebene meist eine interstitielle Fibrose und verdickte Herzmuskelfasern. Dies führt makroskopisch zu einer konzentrischen Hypertrophie und letztendlich zu einem erniedrigten Schlagvolumen, Elastizität sowie Compliance und begünstigt zusammen mit den oben genannten Veränderungen das Auftreten einer diastolischen Dysfunktion<sup>145,146</sup>. Die systolische Herzfunktion, die anhand der LVEF gemessen wird, bleibt vorerst erhalten - so lange, bis der hypertrophierte Herzmuskel nicht mehr ordnungsgemäß gegen

die erhöhten intraventrikulären, systolischen Drücke arbeiten kann<sup>147</sup>. Bereits 1993 beschrieben Hess et al. den Zusammenhang der Aortenklappenstenose mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken (der Parameter  $E/E'$  ist vergrößert), die eine diastolische Dysfunktion zur Folge hat.

Ferner ist in der vorliegenden Studie der Altersdurchschnitt in der Interventionsgruppe mit  $84 \pm 9,4$  Jahren am höchsten. Steigendes Alter ist, wie schon erwähnt, mitunter prädisponierender Faktor für eine diastolische Dysfunktion<sup>142</sup>. Dass der Parameter  $E/E'$  den höchsten Wert in dieser Gruppe erreicht, ist also sinnig und einstimmig mit der Literatur<sup>142,148,149</sup>.

#### 4.2.2 Viskoelastische Parameter

Die Beständigkeit der Messergebnisse der elastischen Kenngrößen unterscheidet sich je nach Individuum und Parameter. Etwaige Schwankungen sind zum Beispiel auf Änderungen der Patientenposition auf der Liege, Ausrichtung des Schallkopfes oder Veränderung beziehungsweise Nachkorrektur der Platzierung des M-Mode-Auswahlfensters zurückzuführen. Trotz allem sind die Messergebnisse des essenziellen Parameters  $\tau_R$  weitgehend konstant und die mittlere Streuung von 23,1 ms gering. Sechs Patienten mussten auf Grund von mangelhaft abzubildenden Kreisprozessen während der Elastographieuntersuchung, oder weil keine physiologisch sinnvollen Ergebnisse ermittelt werden konnten, aus der Studie ausgeschlossen werden. Die erwartete Kausalität zwischen EKG, Vibrationsamplitude und Gewebewegung mit  $0 < \tau_A < \tau_I < \tau_E < \tau_O$  konnte für alle Untersuchungen der in die Studie eingeschlossenen Patienten bestätigt werden.

Der Einbruch der Vibrationsamplitude ging stets der einsetzenden Gewebewegung voraus ( $\tau_C > 0$ ). Entsprechend verhielt es sich mit dem Anstieg der Vibrationsamplitude, der immer der Auswärtsbewegung des Herzgewebes voranging ( $\tau_R > 0$ ). Analog zu unserer Studie zeigte sich in der Arbeit von Elgeti et al. 2010 für die durch MRE ermittelten Zeitintervalle derselbe Sachverhalt<sup>111</sup>. Während der Systole konnte bei jeder Einzelmessung eine niedrigere Vibrationsamplitude als während der Diastole nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass eine erhöhte Muskelspannung mit einer niedrigeren Vibrationsamplitude einhergeht. Mit anderen Worten ergab sich für die Kenngröße  $q$  immer ein Wert  $> 1$  und  $q$  als unabhängige Variable erwies sich über das ganze Patientenkollektiv hinweg als konstant und war in allen Gruppen nahezu identisch. Diese Feststellung ist im Einklang mit der Literatur<sup>150,151</sup> (siehe Tabelle 7). Bei einem Großteil der in der Vergangenheit durchgeführten Studien stand die Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit im Vordergrund.

Die folgende Abbildung zeigt zum besseren Verständnis, ähnlich wie in der Arbeit von Bouchard et al.<sup>152</sup>, das Verhältnis der Scherwellengeschwindigkeit über den gesamten Herzzyklus.

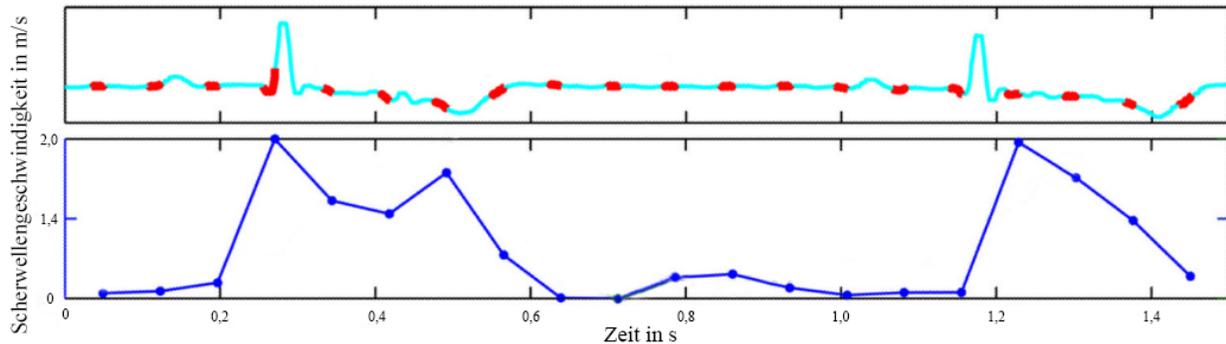


Abbildung 8: Diese Abbildung zeigt das Verhalten der Scherwellengeschwindigkeit über den Herzzyklus, modifiziert von Bouchard et al., das EKG im oberen Abschnitt dient zur Orientierung.

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Scherwellengeschwindigkeit bei einem Maximum von 2 m/s in der Systole um etwa den Faktor 2,5 (entspricht einem  $q$  von 1,5, siehe Gleichung und Erläuterung unten) größer ist, als in der Diastole, wo sie 0,8 m/s beträgt.

Diese Feststellung, dass sich Vibrationsamplituden beziehungsweise Scherwellengeschwindigkeiten über den Herzzyklus wie beschrieben ändern, stimmt mit der Literatur überein. So wurde in der Vergangenheit mithilfe von MRE, Ultraschallelastographie oder anderen Untersuchungsmethoden gezeigt, dass die Spannung des Ventrikels und damit die erfasste Scherwellengeschwindigkeit in der Systole zunimmt beziehungsweise die Vibrationsamplitude abnimmt (siehe Tabelle 7).

Name	Methode	Untersuchungsobjekt	$q$
vorliegende Studie, Bunniger, 2017	USE	Mensch	1,75
Tzschätzsch et al, 2013 <sup>123</sup>	USE	Mensch	1,6
Vejdani-Jahromi et al., 2017 <sup>153</sup>	USE	Hase	1,95
Hsu et al., 2007 <sup>154</sup>	ARFI	invasiv, Hund	>1
Bouchard et al., 2011 <sup>152</sup>	ARFI	invasiv, Hund	1,5
Urban et al., 2013 <sup>155</sup>	LDUV	invasiv, Schwein	1,8
Pernot et al., 2007 <sup>156</sup>	Pulswellen- USE	Maus	1,65
Elgeti et al., 2009 <sup>114</sup>	MRE	Schwein	2,3
Elgeti et al., 2012 <sup>116</sup>	MRE	Mensch	2,6
Wassenaar et al., 2016 <sup>157</sup>	MRE	Mensch	>1

Tabelle 7: Vergleich der Spannungsänderung von Diastole im Verhältnis zur Systole ( $\triangleq q$ ) zwischen verschiedenen elastographischen Methoden. LDUV = Lamb-Wave-Dispersion Ultrasound Vibrometry, alternatives Messverfahren zur Bestimmung von elastischen Eigenschaften verschiedener Weichgewebe, ARFI = Acoustic Radiation Force Imaging, alternatives Messverfahren zur Bestimmung von elastischen Eigenschaften verschiedener Weichgewebe

Die Werte aus den Originaldaten wurden mittels der in der Einleitung erwähnten Formel (3) (siehe Kapitel 2.4.2.1) so umgerechnet, dass der in Tabelle 7 aufgeführte Quotient  $q$  mit dem der Vibrationsamplituden dieser Arbeit vergleichbar ist.

Wie obiger Tabelle zu entnehmen ist, ergab sich für den Parameter  $q$  innerhalb der Ultraschallelastographie (USE, ARFI, Pulswellen-USE und LDUV) ein sehr konstanter Wert. Abweichungen finden sich lediglich zur MRE, welche aber auf den Auswahlbereich zurückzuführen sind<sup>114,116</sup>. Die Platzierung erfolgte dort in einen Bereich, welcher einer besonders starken Schwankung zwischen Systole und Diastole unterliegt. Außerdem begünstigt die geringe Auflösung der MRE im Vergleich zum Ultraschall Unterschätzungen der Vibrationsamplitude bei geringen Auslenkungen. Beide Effekte implizieren einen hohen Quotienten  $q$ . Da  $q$  in vergangenen Studien schon gründlicher Untersuchung unterlag und keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten ohne diastolischer Dysfunktion und an diastolischer Dysfunktion erkrankten Patienten aufzeigen konnte<sup>3,111,116,123</sup> und sich dadurch als kein sensitiver Parameter erwies, soll sich diese Studie auf die Analyse der kardialen Zeitintervalle als fundamentalen Parameter stützen.

Ein direkter Vergleich der Zeitintervalle  $\tau_C$  und  $\tau_R$  ist nur mit früher publizierten Arbeiten vergleichbar, die aus dem Forschungssektor des Universitätsklinikums Charité stammen. Die dort veröffentlichten Zeiten für gesunde Probanden stimmen mit denen aus dieser Arbeit überein.

Name	Methode	Untersuchungsobjekt	$\tau_C$ in ms	$\tau_R$ in ms
vorliegende Studie, Bunniger, 2017	USE	Mensch	123 ± 30	77 ± 13
Tzschätzsch et al., 2012 <sup>3</sup>	USE	Mensch	126 ± 52	76 ± 30
Tzschätzsch et al., 2013 <sup>123</sup>	USE	Mensch	137 ± 61	68 ± 73
Elgeti et al., 2010 <sup>111</sup>	MRE	Mensch	136 ± 36	75 ± 31
Elgeti et al., 2012 <sup>116</sup>	MRE	Mensch	117 ± 40	75 ± 31

Tabelle 8: Tabellarischer Vergleich der kardiologischen Intervalle  $\tau_C$  und  $\tau_R$  gesunder Probanden zwischen verschiedenen Studien

Aus Tabelle 8 ist zu entnehmen, dass die zeitharmonische Elastographie unabhängig vom bildgebenden Verfahren konsistente Messgrößen liefert. Die Zeitintervalle  $\tau_C$  und  $\tau_R$  entsprechen weitestgehend denen der isovolumetrischen Kontraktions- (Normwerte:  $63 \pm 14$  ms –  $122 \pm 22$  ms)<sup>158,159</sup> und Relaxationszeit (Normwerte, je nach Messverfahren  $60 \pm 20$  ms –  $85 \pm 15$  ms)<sup>19,159,160</sup>. Die Bestimmung dieser Zeitintervalle IVCT und IVRT erfolgt über die Blutflussprofile der Herzklappen und sie charakterisieren die Volumenänderung<sup>76,95,161</sup>. Daher sind sie nur indirekt mit den elastographisch ermittelten Zeitintervallen, die aus Spannungsänderung und Gewebewegung bestimmt werden, vergleichbar. In der vorliegenden Arbeit ergaben sich für die elastographischen Zeitintervalle  $\tau_C$  sowie  $\tau_R$  keine relevanten Unterschiede oder Korrelationen zwischen den Kohorten innerhalb einer Altersgruppe. Somit kann die Hypothese, dass wir Patienten, die an diastolischer Dysfunktion leiden und üblicherweise älter als 45 Jahre alt sind, von nicht Erkrankten der gleichen Altersgruppe mittels Erhebung von  $\tau_R$  unterscheiden können, nicht bestätigt werden. Eine Korrelation zwischen  $\tau_R$  und dem Parameter  $E/E'$  bestand nicht ( $p = 0,503$ ), was den Entschluss, die Hypothese zu verwerfen, zusätzlich untermauert. Signifikante Unterschiede konnten lediglich zwischen der jungen, nicht erkrankten Kontrollgruppe und dem kranken Patientenkollektiv ermittelt werden. Dementsprechend lassen sich mit dem Verfahren der zeitharmonischen Ultraschallelastographie nur jüngere unter 45-jährige, gesunde Probanden von denen, welche an diastolischer Dysfunktion leiden, abgrenzen. Wir ziehen den Schluss, dass diese Vorgehensweise

derzeit noch nicht sensitiv genug ist, eine diastolische Dysfunktion innerhalb einer bestimmten Altersgruppe zu diagnostizieren beziehungsweise erkrankte von gesunden Patienten verlässlich trennen zu können. Es kristallisierte sich jedoch eine negative Korrelation zwischen Alter und dem Parameter  $\tau_R$  heraus, der in Kapitel 4.3 diskutiert wird.

### 4.2.3 Interventionsgruppe

Für die Patienten, die einen Aortenklappenersatz erhielten, konnten anhand des Parameters  $\tau_R$  keine relevanten Unterschiede prä- und postinterventionell festgestellt werden. Gleichermäßen waren auch keine statistisch signifikanten Änderungen von  $E/E'$  vor- und nach Aortenklappenersatz zu verzeichnen. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von Villari et al.<sup>62</sup>. Obwohl sich die linksventrikuläre Füllung zu verbessern scheint - u.a. durch eine Zunahme des linksventrikulären enddiastolischen Volumens und einem Abfall des Verhältnisses von Ventrikelmasse zu enddiastolischem Volumen<sup>162,163</sup>, war die diastolische Steifigkeit parallel zur interstitiellen Fibrose bei Patienten kurz nach Aortenklappenersatz in seiner Arbeit sogar leicht erhöht<sup>62,145</sup>. Das liegt höchstwahrscheinlich in der Tatsache begründet, dass strukturelle Umbauprozesse des Myokards nicht innerhalb von Stunden und Tagen, sondern vielmehr innerhalb von Monaten und Jahren, geschehen. Eine Verbesserung der diastolischen Funktion war in oben genannter Studie erst nach  $81 \pm 24$  Wochen festzustellen<sup>145</sup>. Auch in einer von Muratori et al. durchgeführten Studie wurden Patienten, die einen Aortenklappenersatz erhielten, 6 und 12 Monate nach der Intervention hinsichtlich der diastolischen Funktion untersucht<sup>164</sup>. Es zeigte sich hierbei eine Verbesserung der diastolischen Funktion mit einhergehender Besserung hinsichtlich der NYHA-Stadien zwischen dem 6. und 12. Monat, was ebenfalls auf einen lang andauernden myokardialen Umbauprozess hindeutet. Spethmann et al. untersuchten in ihrer Arbeit insbesondere die kurzfristigen Auswirkungen der Aortenklappenimplantation auf die diastolische Funktion<sup>165</sup>. Obgleich sich die effektive aortale Öffnungsfläche, der Blutfluss über die Klappe und die longitudinale LV-Funktion verbesserte, konnten entsprechend der vorliegenden Arbeit und der oben genannten Studien über den kurzen Zeitverlauf keine signifikanten Veränderungen im Hinblick auf IVRT und den Parameter  $E/E'$  als Indikator der diastolischen Funktion registriert werden. Die Ergebnisse bezüglich der Echokardiographieuntersuchung in dieser Studie sind einstimmig mit denen aus vergangenen Arbeiten und es ließ sich für den Parameter  $\tau_R$  kein signifikanter Unterschied in der Interventionsgruppe vor und nach Aortenklappenersatz herausarbeiten. Als plausibler Grund

kommt vor allem in Frage, dass myokardiale Restrukturierung nicht in wenigen Tagen realisierbar ist. Als Folge dessen wird die Hypothese, dass die kardiale USE Druckunterschiede bzw. Veränderungen der Herzwandspannung noch früher und sensitiver als die Echokardiographie aufzeigen könne, abgelehnt.

### 4.3 Bedeutung des Parameters $\tau_R$

Ähnlich wie die IVRT, beschreibt der Parameter  $\tau_R$  ein Zeitintervall, in dem das Volumen des linken Ventrikels unverändert bleibt. Die IVRT ist definitionsgemäß die Zeit, die vom Schluss der Aortenklappe bis zur Öffnung der Mitralklappe vergeht<sup>19</sup>.  $\tau_R$  ist charakterisiert durch die Zeitspanne zwischen dem Anstieg der Vibrationsamplitude und dem Einsetzen der Gewebewegung. Die Werte der IVRT werden mit zunehmendem Alter länger. Auch bei Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion wird das Zeitintervall zunächst länger, um bei Aggravation der Krankheit unter Normwerte (siehe Tabelle 2) abzufallen<sup>19,76</sup>. Bei milden Krankheitsformen kann die Zeit über 100 ms betragen, weil es durch die erhöhte Steifigkeit des Ventrikels länger dauert, bis der atriale Druck hoch genug ist, um die Ventrikelfüllung einzuleiten. In einem fortgeschrittenen Stadium hingegen sind IVRT-Zeiten von unter 60 ms zu beobachten (siehe Tabelle 2). Dieser Abfall liegt in einem erhöhten atrioventrikulären Druckgradienten begründet<sup>19</sup>. Das macht die IVRT zu keinem verlässlichen Parameter zur Diagnose einer diastolischen Dysfunktion, da auch andere Krankheiten, zum Beispiel Herzischämie, Diabetes oder die hypertrophe Kardiomyopathie, eine Rückstauung in das linke Atrium bewirken und zu einer Abweichung des genannten Druckgradienten und der IVRT führen<sup>19,166</sup>. Zum jetzigen Zeitpunkt kann man mutmaßen, dass ähnliche Schwankungen auch für den Parameter  $\tau_R$  gelten. Die Tatsache, dass weder eine positive noch eine negative, signifikante Korrelation mit dem Parameter  $E/E'$  vorlag, bekräftigt diese Spekulation.

In Anbetracht der Vermutung, dass  $\tau_R$  den gleichen Veränderungen unterliegt wie die IVRT, nämlich, dass der Wert mit steigendem Patientenalter zunimmt, bleibt offen, warum in dieser Arbeit eine signifikante negative Korrelation mit dem Patientenalter vorlag. Eine logische Schlussfolgerung wäre hier höchstens, dass die jungen Probanden einen durchschnittlich geringeren atrioventrikulären Druckgradienten und damit längere  $\tau_R$ -Zeiten haben als die ältere Vergleichsgruppe unserer Population, zumal da ein Großteil der Kontrollpatienten ohne diastolische Dysfunktion über 45 Jahre auf einer kardiologischen Station rekrutiert worden ist und damit naheliegt, dass andere Herzkrankheiten vorliegen könnten. Somit könnte auch das im Mittel größere  $\tau_R$  in der jungen,

gesunden Kontrollgruppe erklärt werden. Denkbar wäre auch, dass  $\tau_R$  die zunehmende Steifigkeit des Herzmuskels aufgrund von Fibrosierung widerspiegelt. Die fehlende Korrelation von  $\tau_R$  mit dem Parameter  $E/E'$  wäre in diesem Szenario dadurch erklärbar, dass  $E/E'$  lediglich einen Marker für erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke darstellt und diese nicht nur durch hohe Gewebesteifigkeit hervorgerufen werden. Dies wirft, zusammen mit der Vermutung, dass  $\tau_R$ , analog zur IVRT, sich innerhalb der Krankheitsstadien der diastolischen Dysfunktion nicht linear verhält, allerdings die Frage auf, warum andere Arbeiten unter Einsatz von Elastographie als diagnostisches Mittel Unterschiede zwischen Patienten mit diastolischer Dysfunktion und gesunden Kontrollgruppen zeigen konnten. Auf diese Thematik wird in Kapitel 4.4 näher eingegangen.

#### 4.4 Vergleich der kardialen USE mit der kardialen MRE

Wie in vergangenen Studien von Elgeti et al. oder Wassenaar et al. zum Thema kardiale MRE (siehe Tabelle 7), konnten auch in der vorliegenden Studie die Phasen des kardialen Zyklus durch die Änderung der Scherwellenamplitude und der zeitlichen Bestimmung der Gewebebewegung mittels USE aufgezeichnet werden<sup>115,157</sup>. Dennoch muss man sich an dieser Stelle die Frage stellen, warum die Beobachtungen der Arbeitsgruppe um Elgeti 2010<sup>111</sup> und 2016<sup>115</sup> mit identischen Ein- und Ausschlusskriterien mit den in dieser Arbeit gezeigten Ergebnissen nicht übereinstimmen. Während Elgeti et al. bei Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion signifikant längere Werte für  $\tau_R$  feststellte, wird in unserer Studie das Zeitintervall bei Erkrankten tendenziell kürzer (siehe Abbildung 17). Zweimal konnten durch Elgeti et al. mittels MRE signifikante Unterschiede bezüglich  $\tau_R$  von  $57 \pm 38$  ms und  $51 \pm 22$  ms zwischen Probanden mit normaler Herzfunktion und Patienten mit diastolischer Dysfunktion ermittelt werden.

Um diese Differenzen besser diskutieren zu können, ist es notwendig, methodische und technische Ursachen für diese Abweichung und das Fehlen von signifikanten Unterschieden zwischen Gesunden und Kranken in der vorliegenden Arbeit zu finden. Neben den in Kapitel 4.1.2 genannten methodischen Limitationen, wäre außerdem denkbar, dass hier insbesondere schlechte Schallbedingungen, wie sie bei Übergewichtigen vorherrschen<sup>141</sup>, eine Rolle für abweichende Ergebnisse gespielt haben könnten. Folglich konnte der Messbereich des M-Modes bei schlecht einzusehenden Gewebestrukturen auch nur dementsprechend positioniert werden. Im Gegensatz zu der USE liefert die MRE hierbei, unabhängig von der anatomischen Morphologie, eine konsistent bessere Bildqualität. Diese Überlegung wird durch die Ergebnisse der Studie von Elgeti et al.

bekräftigt<sup>115</sup>. Sie zeigte unter Einsatz von MRE am menschlichen Herzen im Gegensatz zu der in dieser Arbeit gemessenen mittleren Standardabweichung von 23,3 % für  $\tau_R$  (siehe Tabelle 6) einen deutlich geringeren Wert von nur 9,6 %. Hiermit vereinbar sind auch die Resultate der Studie von Bensamoun et al., in der USE und MRE an der menschlichen Leber appliziert wurden, wobei auch hier die MRE gegenüber der USE mit einer mittleren Standardabweichung von 3,1 % versus 16,6 % auffallend präziser war<sup>167</sup>.

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit denen der kardialen MRE<sup>111,115</sup> ist ein weiterer Erklärungsansatz, dass die hohe Zeitauflösung der zeitharmonischen Ultraschallelastographie nicht den im Verhältnis viel kleineren Messbereich im Myokard kompensiert. In dieser Studie wurde die Herzbewegung lediglich über einen Transversalschnitt der inferolateralen Wand des linken Ventrikels analysiert, (siehe Abbildung 6), wohingegen die MRE, zwar auf Kosten zeitlicher Auflösung, jedoch einer hohen räumlichen Auflösung die Kontraktion des ganzen Myokards in allen drei Richtungen im Raum aufnimmt, ohne dabei von anatomischen Strukturen wie Knochen oder gar Luft behindert zu werden<sup>90,105,112,116,121,168</sup>. Eine mögliche Hypokinesie in der inferolateralen Herzwand, die in einer Infarkt Narbe begründet sein könnte, würde beispielsweise durch lokale abnorme elastische Eigenschaften und reduzierte Gewebebewegung ein falsches Gesamtbild des Myokards liefern. Lokale Hypo- oder gar Akinesien fallen bei der MRE in Anbetracht des großen Abbildungsbereiches nicht so sehr ins Gewicht. Es ist daher anzunehmen, dass die Bestimmung der Gewebebewegung des ganzen Herzens ausschlaggebend für präzise Ergebnisse ist. Die in diesem Abschnitt genannten Ursachen führen, begleitend von den in Kapitel 4.1.2. aufgeführten Limitationen, besonders unter Berücksichtigung der Rolle des Kreisprozesses, vermutlich zu der ausbleibenden Kongruenz zwischen den Ergebnissen der kardialen USE und der kardialen MRE.

#### 4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Studie wurden 103 Patienten, nachdem bei ihnen die für uns relevanten echokardiographischen Parameter erhoben worden waren, der anschließenden Elastographieuntersuchung unterzogen. Die Ergebnisse, welche unabhängig von der Elastographie ermittelt wurden, wie z.B. der bestehende Zusammenhang von Alter und dem Parameter  $E/E'$ , stimmen mit der Literatur überein und folgen dem derzeitigen Kenntnisstand. Die einzelnen Phasen des kardialen Zyklus konnten mit der in der vorliegenden Studie angewandten Methode der USE durch die Änderung der Scherwellenamplitude und der zeitlichen Bestimmung der

Gewebebewegung gut sichtbar gemacht werden. Die elastographischen Zeitintervalle zeigen hierbei, dass der Gewebebewegung immer eine Änderung der Elastizität vorausgeht. Die erhobenen Daten für den Parameter  $q$ , der das Verhältnis der Vibrationsamplitude während Diastole zur Systole angibt, waren sinnig und decken sich mit vorherigen Studien. Nichtsdestotrotz kann die USE unter Durchführung der in Kapitel 2 beschriebenen Methodik und Auswertung noch nicht der Unterscheidung zwischen gesunden und an diastolischer Dysfunktion erkrankten Patienten der gleichen Altersgruppe dienen. Mögliche Gründe hierfür sind unter Umständen schlechte Schallbedingungen, unbeabsichtigte Ergebnisangleichung durch Feinpositionierung des Auswahl Fensters an die vermeintlich korrekte Stelle im Myokard und unzureichende Forschung hinsichtlich des Parameters  $\tau_R$ . Zudem ergaben sich zwischen Patienten vor und nach transfemoralem Aortenklappenersatz keine signifikanten Unterschiede, welche aber auch in bisherigen Studien unter Berücksichtigung anderer Parameter, die die diastolische Funktion beschreiben, nicht erfasst werden konnten. Der Zusammenhang von höheren Werten für den Parameter  $\tau_R$  und dem steigendem Patientenalter spiegelt möglicherweise die zunehmende Steifigkeit des Herzmuskels aufgrund von Fibrosierung wider. Des Weiteren konnten in dieser Studie, trotz erhöhter zeitlicher Auflösung der USE, nicht die gleichen Ergebnisse wie die der MRE<sup>111,115</sup> gewonnen werden. Es ist denkbar, dass die gute zeitliche Auflösung nicht die kleine räumliche Auflösung kompensiert, da in dieser Arbeit die Messungen mittels USE nur an einem Punkt und in einer Richtung im Raum realisiert wurden und damit nur einer von drei Auslenkungskomponenten gezeigt werden konnte, wohingegen die MRE eine deutlich größere Fläche und die Scherwellen in alle drei Richtungen im Raum erfasst.

Eine Möglichkeit zur Weiterentwicklung der kardialen USE besteht in der Erfassung einer weiteren Auslenkungsrichtung des Myokards. Mehrere benachbarte M-Mode Auswahlbereiche in der parasternalen langen Achse bei der TTE und gegebenenfalls zusätzliche M-Mode-Messungen in der parasternalen kurzen Achse könnten neben der bereits erfassten axialen Auslenkung auch eine laterale detektieren. Dadurch wird eine noch genauere Bestimmung der Vibrationsamplitudendifferenz und den Zeitintervallen  $\tau_R$  sowie  $\tau_C$  im Mittel ermöglicht. Außerdem wäre die Elastographieuntersuchung nicht mehr auf eine kardiologische Schnittebene beschränkt. Eine alternative Annäherung an die hohe räumliche Auflösung der MRE unter Aufrechterhaltung der oben genannten Stärken der Sonographie müsste durch die Auswertung der Bilddaten des

gesamten Sektors im B-Mode geschehen. Zakaria et al. charakterisierten beispielsweise mithilfe der B-Mode-Elastographie Karotiden von Ratten anhand ihrer Steifigkeit und konnten signifikante Unterschiede zwischen jungen und alten, atherosklerotischen Karotiden feststellen<sup>169</sup>. Durch die Evaluation des ganzen B-Mode-Sektors bei der kardialen Elastographie würde nicht nur garantiert werden, dass lokale Hypo- oder Akinesien keinen maßgebenden Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse mehr haben, sondern es fände auch eine Erfassung der elastischen Eigenschaften der gesamten Hinterwand des linken Ventrikels statt. Beide Ideenentwürfe setzen aber ebenfalls optimale Schallbedingungen während der TTE voraus, sodass bei dieser Technik die Einschränkungen klar auf der Hand liegen. Im Bereich der kardialen USE wären jedoch exaktere Messergebnisse von transösophageal nicht auszuschließen, weil kardiale Strukturen bei schlecht zu schallenden Patienten besser einsehbar gemacht werden können als bei der TTE<sup>170</sup>. Durch die fehlende Intervention von Lunge und Knochen ist die TEE imstande bei sonst schlechten Schallbedingungen wünschenswerte Bilder zu produzieren, während die lokale Nähe des Schallkopfes die Nutzung von hochfrequenten Geräten, die eine ausgezeichnete räumliche Auflösung gewährleisten, erlaubt<sup>171</sup>.

Erste in-vivo Ergebnisse zur transösophagealen kardialen USE lieferten Kwiecinski et al., wobei sie aufbauend auf dem ARFI-Prinzip, die Änderung der Ventrikelsteifigkeit mit Minima in der Diastole über einen kompletten Herzzyklus nachweisen konnten<sup>172</sup>. In diesem Arbeitsgebiet müsste jedoch noch weiter geforscht werden, um zu überprüfen, ob und wie aussagekräftige Ergebnisse hinsichtlich der diastolischen Funktion realisierbar wären. Als Ziel der Entwicklung der kardialen Elastographie stände dann die in Zeit und Ort hochauflösende quantitative Elastographie des Herzens mittels Sonographie. Bei dieser Technik ist das System selbst imstande, von außen mechanische Schwingungen mittels Schallstrahlungskraft (ARFI) im Gewebe durch einen fokussierten Ultraschallstrahl zu erzeugen<sup>173,174</sup>. Ein derart hochentwickeltes Verfahren könnte die zyklischen Änderungen des Myokards in seiner Steifigkeit direkter und genauer darstellen als jede andere verfügbare Technik der Echokardiographie.

Unstrittig ist jedoch, dass das in dieser Studie angewandte Verfahren die zyklischen Herzphasen durch Quantifizierung der Vibrationsamplitude charakterisieren und unterscheiden kann. Wieso in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied bezüglich des Zeitintervalls  $\tau_R$  feststellbar war, muss in folgenden Studien mit Verbesserung der Methodik und Optimierung der Software geklärt werden.

Zur langfristigen Optimierung des Untersuchungsablaufes wäre beispielsweise eine Vorgehensweise ohne den Kreisprozess als Qualitätsmerkmal der Untersuchung zu evaluieren.

Vorausgesetzt, die kardiale USE ist nicht sensitiv genug, um milde Formen der diastolischen Dysfunktion zu erkennen, könnte man zum Beispiel, wie bereits erwähnt, Patienten mit ausschließlich hochgradiger diastolischer Dysfunktion mit einer gesunden Kontrollgruppe vergleichen. Sollte der Parameter  $\tau_R$ , wie die IVRT, ähnlichen Schwankungen in den einzelnen Krankheitsstadien unterliegen, wäre es hier möglich, die kardiale USE anhand dieser abgetrennten, homogenen Patientengruppe zu validieren und zu graduieren. Als Folgestudie würde sich auch die Untersuchung von Patienten, die an kardialer Amyloidose erkrankt sind, mittels kardialer USE eignen. Amyloid infiltrierte explantierte menschliche Muskelgewebsstrukturen des Herzens, sogenannte Myokardtrabekel, besitzen eine erhöhte Steifigkeit im Verhältnis von Länge zu Spannung<sup>175</sup> und weisen generell eine erhöhte allgemeine myokardiale Steifigkeit auf<sup>120</sup>. Bei der Obduktion zeigt sich das Amyloid-infiltrierte Herz als steif<sup>176</sup>. In einer kürzlich publizierten Studie von Salman et al., die Amyloidosepatienten mit gesunden Kontrollen hinsichtlich der diastolischen Dysfunktion verglich, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ( $p < 0.001$ ) bei Mittelwerten des Parameters  $E/E'$  von 18,0 mit Spitzenwerten von 30,9 seitens der Patienten<sup>177</sup>. Arani et al. konnten die erhöhte myokardiale Steifigkeit in Amyloid-infiltrierten Herzen mittels kardialer MRE detektieren und quantifizieren<sup>118</sup>.

Patienten, die von diesem sogenannten „stiff-heart-syndrome“ betroffen sind, würden deshalb eine ideale Studienpopulation darstellen, um die kardiale USE in-vivo weiter zu validieren. Hier wären erste Erfolge möglich und man könnte aufbauend auf den gewonnenen Ergebnissen die Sensitivität der USE verbessern.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *International Journal of Cardiology*. 171(3):368-376.
2. Leite-Moreira AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart*. 2006;92(5):712-718.
3. Tzschatzsch H, Elgeti T, Rettig K, et al. In Vivo time harmonic elastography of the human heart. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38(2):214-222.
4. European-Society-of-Cardiology. *Herzinsuffizienz - Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., European Society of Cardiology; 2016.
5. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1614-1619.
6. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):315-322.
7. Braunwald E. *Heart Disease - Pathophysiology of heart failure*. Philadelphia: Saunders; 1992:392.
8. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*. 2000;101(17):2118-2121.
9. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-2550.
10. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med*. 1985;312(5):277-283.
11. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1097-1105.
12. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387-1393.
13. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348(20):2007-2018.
14. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-3072.
15. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart*. 2005;91(5):681-695.
16. Wiggers CJ. Studies on the consecutive phases of the cardiac cycle. *American Journal of Physiology -- Legacy Content*. 1921;56(3):439.
17. Braunwald Z, Libby, editors. Assessment of normal and abnormal cardiac function. *Heart disease: A text book of cardiovascular medicine*. Vol 6. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001:479–502.

18. Wiggers CJ. The dynamics of the heart beat. *Modern aspect of the circulation in health and disease*. Philadelphia and New York: Lea and Febiger; 1923:99.
19. Gibson DG, Francis DP. Clinical assessment of left ventricular diastolic function. *Heart*. 2003;89(2):231-238.
20. Fukuta H, Little WC. The Cardiac Cycle and the Physiological Basis of Left Ventricular Contraction, Ejection, Relaxation, and Filling. *Heart failure clinics*. 2008;4(1):1-11.
21. Caudron J, Fares J, Bauer F, Dacher J-N. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function with Cardiac MR Imaging. *RadioGraphics*. 2011;31(1):239-259.
22. Bartel AG, McIntosh HD. Clinical cardiology. hemodynamic effects of cardiac arrhythmias. *J Kans Med Soc*. 1971;72(6):272-273.
23. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002;105(12):1503-1508.
24. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D, Kronzon I. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(8):1543-1549.
25. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-259.
26. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*. 2006;92(9):1259-1264.
27. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1948-1955.
28. Yamada H, Goh PP, Sun JP, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: clinical application of the Canadian consensus guidelines. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(10 Pt 2):1238-1244.
29. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol*. 2000;86(10):1090-1096.
30. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202.
31. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):217-223.
32. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):1042-1048.
33. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol*. 2001;87(4):413-419.
34. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 2005;112(15):2254-2262.

35. Kuznetsova T, Herbots L, Lopez B, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail.* 2009;2(2):105-112.
36. Kuo LC, Quinones MA, Rokey R, Sartori M, Abinader EG, Zoghbi WA. Quantification of atrial contribution to left ventricular filling by pulsed Doppler echocardiography and the effect of age in normal and diseased hearts. *Am J Cardiol.* 1987;59(12):1174-1178.
37. Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, et al. Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. *Am J Cardiol.* 1984;53(4):586-589.
38. Cui X, Zhou J, Jin X, et al. Prevalence and correlates of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in elderly community residents. *Int J Cardiol.* 2017;227:820-825.
39. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):317-327.
40. Dahl JS, Christensen NL, Videbaek L, et al. Left ventricular diastolic function is associated with symptom status in severe aortic valve stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(1):142-148.
41. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation.* 2005;112(3):375-383.
42. Fischer M, Baessler A, Hense HW, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J.* 2003;24(4):320-328.
43. Elesber AA, Redfield MM, Rihal CS, et al. Coronary endothelial dysfunction and hyperlipidemia are independently associated with diastolic dysfunction in humans. *Am Heart J.* 2007;153(6):1081-1087.
44. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B, et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(1):125-132.
45. Fouad FM, Slominski JM, Tarazi RC. Left ventricular diastolic function in hypertension: relation to left ventricular mass and systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3(6):1500-1506.
46. Mureddu GF, de Simone G, Greco R, Rosato GF, Contaldo F. Left ventricular filling in arterial hypertension. Influence of obesity and hemodynamic and structural confounders. *Hypertension.* 1997;29(2):544-550.
47. Araz M, Bayrac A, Ciftci H. The impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *North Clin Istanbul.* 2015;2(3):177-181.
48. Wachter R, Luers C, Kleta S, et al. Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(5):469-476.
49. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):2010-2017.

50. Roux E, Pieri B, Bergeri I, Jauffret B, Villeneuve L, Arques S. [Precipitating factors associated with diastolic heart failure in the elderly]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2003;52(5):308-312.
51. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-269.
52. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(7):1565-1574.
53. Ahmed A, Perry GJ, Fleg JL, Love TE, Goff DC, Jr., Kitzman DW. Outcomes in ambulatory chronic systolic and diastolic heart failure: a propensity score analysis. *Am Heart J*. 2006;152(5):956-966.
54. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288(17):2144-2150.
55. Zile MR, Hauer A, Hapke E, Simsic J. Assessment of Left Ventricular Diastolic Function in Mice. In: Hoit BD, Walsh RA, eds. *Cardiovascular Physiology in the Genetically Engineered Mouse*. Boston, MA: Springer US; 2002:223-236.
56. Tian R, Nascimben L, Ingwall JS, Lorell BH. Failure to maintain a low ADP concentration impairs diastolic function in hypertrophied rat hearts. *Circulation*. 1997;96(4):1313-1319.
57. Kostin S, Hein S, Arnon E, Scholz D, Schaper J. The cytoskeleton and related proteins in the human failing heart. *Heart Fail Rev*. 2000;5(3):271-280.
58. Cazorla O, Freiburg A, Helmes M, et al. Differential expression of cardiac titin isoforms and modulation of cellular stiffness. *Circ Res*. 2000;86(1):59-67.
59. Borbely A, van der Velden J, Papp Z, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation*. 2005;111(6):774-781.
60. Borg TK, Caulfield JB. The collagen matrix of the heart. *Fed Proc*. 1981;40(7):2037-2041.
61. Covell JW. Factors influencing diastolic function. Possible role of the extracellular matrix. *Circulation*. 1990;81(2 Suppl):III155-158.
62. Villari B, Vassalli G, Monrad ES, Chiariello M, Turina M, Hess OM. Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement. *Circulation*. 1995;91(9):2353-2358.
63. Weber KT, Sun Y, Guarda E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. *Hypertension*. 1994;23(6 Pt 2):869-877.
64. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation*. 2001;104(21):2608-2614.
65. Little WC, Zile MR, Klein A, Appleton CP, Kitzman DW, Wesley-Farrington DJ. Effect of losartan and hydrochlorothiazide on exercise tolerance in exertional hypertension and left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):383-385.
66. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J*. 2005;149(3):548-557.
67. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction:

- results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004;110(17):2618-2626.
68. Angomachalelis N, Hourzamanis AI, Sideri S, Serasli E, Vamvalis C. Improvement of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients 1 month after ACE inhibition therapy: evaluation by ultrasonic automated boundary detection. *Heart Vessels*. 1996;11(6):303-309.
  69. Packer M. Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation*. 1990;81(2 Suppl):III78-86.
  70. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285(26):1441-1446.
  71. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(11):1115-1140.
  72. Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1519-1522.
  73. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. Clinical approaches to the diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Arch Intern Med*. 1996;156(2):146-157.
  74. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-2200.
  75. Park JH, Marwick TH. Use and Limitations of E/e' to Assess Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2011;19(4):169-173.
  76. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):165-193.
  77. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(1):8-18.
  78. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):474-480.
  79. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-1360.
  80. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:9.
  81. Chattopadhyay S, Alamgir MF, Nikitin NP, Rigby AS, Clark AL, Cleland JG. Lack of diastolic reserve in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):35-43.

82. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3(6):659-667.
83. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(5):1065-1072.
84. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(2):H501-512.
85. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res.* 1973;33(2):233-243.
86. Mirsky I, Pasipoularides A. Clinical assessment of diastolic function. *Prog Cardiovasc Dis.* 1990;32(4):291-318.
87. Dokainish H. Left ventricular diastolic function and dysfunction: Central role of echocardiography. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2015;2015:3.
88. Osranek M, Seward JB, Buschenreithner B, et al. Diastolic function assessment in clinical practice: the value of 2-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* 2007;154(1):130-136.
89. Kass DA. Assessment of diastolic dysfunction. Invasive modalities. *Cardiol Clin.* 2000;18(3):571-586.
90. Kolipaka A, Araoz PA, McGee KP, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography as a method for the assessment of effective myocardial stiffness throughout the cardiac cycle. *Magn Reson Med.* 2010;64(3):862-870.
91. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-1847.
92. Caudron J, Fares J, Bauer F, Dacher JN. Evaluation of left ventricular diastolic function with cardiac MR imaging. *Radiographics.* 2011;31(1):239-259.
93. Rathi VK, Doyle M, Yamrozik J, et al. Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: A practical approach. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2008;10(1):36.
94. Boyd AC, Schiller NB, Thomas L. Principles of transthoracic echocardiographic evaluation. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(7):426-440.
95. Kadappu KK, Thomas L. Tissue Doppler imaging in echocardiography: value and limitations. *Heart Lung Circ.* 2015;24(3):224-233.
96. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging.* 1991;13(2):111-134.
97. Parker KJ, Huang SR, Musulin RA, Lerner RM. Tissue response to mechanical vibrations for "sonoelasticity imaging". *Ultrasound Med Biol.* 1990;16(3):241-246.
98. Nightingale KR, Palmeri ML, Nightingale RW, Trahey GE. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *J Acoust Soc Am.* 2001;110(1):625-634.

99. Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, Catheline S, Fink M. Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2002;49(4):436-446.
100. Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1715-1723.
101. Afdhal NH. Fibroscan (Transient Elastography) for the Measurement of Liver Fibrosis. *Gastroenterology & Hepatology*. 2012;8(9):605-607.
102. Jeong WK, Lim HK, Lee H-K, Jo JM, Kim Y. Principles and clinical application of ultrasound elastography for diffuse liver disease. *Ultrasonography*. 2014;33(3):149-160.
103. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*. 1995;269(5232):1854-1857.
104. Rump J, Klatt D, Braun J, Warmuth C, Sack I. Fractional encoding of harmonic motions in MR elastography. *Magn Reson Med*. 2007;57(2):388-395.
105. Elgeti T, Rump J, Hamhaber U, et al. Cardiac magnetic resonance elastography. Initial results. *Invest Radiol*. 2008;43(11):762-772.
106. Mariappan YK, Glaser KJ, Hubmayr RD, Manduca A, Ehman RL, McGee KP. MR elastography of human lung parenchyma: technical development, theoretical modeling and in vivo validation. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(6):1351-1361.
107. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1207-1213 e1202.
108. Debernard L, Robert L, Charleux F, Bensamoun SF. Analysis of thigh muscle stiffness from childhood to adulthood using magnetic resonance elastography (MRE) technique. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2011;26(8):836-840.
109. Pepin KM, Ehman RL, McGee KP. Magnetic resonance elastography (MRE) in cancer: Technique, analysis, and applications. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*. 2015;90-91:32-48.
110. Kolipaka A, McGee KP, Araoz PA, et al. MR elastography as a method for the assessment of myocardial stiffness: comparison with an established pressure-volume model in a left ventricular model of the heart. *Magn Reson Med*. 2009;62(1):135-140.
111. Elgeti T, Beling M, Hamm B, Braun J, Sack I. Elasticity-based determination of isovolumetric phases in the human heart. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;12:60.
112. Elgeti T, Beling M, Hamm B, Braun J, Sack I. Cardiac magnetic resonance elastography: toward the diagnosis of abnormal myocardial relaxation. *Invest Radiol*. 2010;45(12):782-787.
113. Elgeti T, Knebel F, Hattasch R, Hamm B, Braun J, Sack I. Shear-wave amplitudes measured with cardiac MR elastography for diagnosis of diastolic dysfunction. *Radiology*. 2014;271(3):681-687.
114. Elgeti T, Laule M, Kaufels N, et al. Cardiac MR elastography: comparison with left ventricular pressure measurement. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2009;11:44.
115. Elgeti T, Steffen IG, Knebel F, et al. Time-Resolved Analysis of Left Ventricular Shear Wave Amplitudes in Cardiac Elastography for the Diagnosis of Diastolic Dysfunction. *Invest Radiol*. 2016;51(1):1-6.

116. Elgeti T, Tzschätzsch H, Hirsch S, et al. Vibration-synchronized magnetic resonance imaging for the detection of myocardial elasticity changes. *Magn Reson Med*. 2012;67(4):919-924.
117. Sack I, Rump J, Elgeti T, Samani A, Braun J. MR elastography of the human heart: noninvasive assessment of myocardial elasticity changes by shear wave amplitude variations. *Magn Reson Med*. 2009;61(3):668-677.
118. Arani A, Arunachalam SP, Chang IC, et al. Cardiac MR elastography for quantitative assessment of elevated myocardial stiffness in cardiac amyloidosis. *J Magn Reson Imaging*. 2017.
119. Bhupathi SS, Chalasani S, Rokey R. Stiff heart syndrome. *Clin Med Res*. 2011;9(2):92-99.
120. Yamakado T, Fukui A, Kato N, et al. Analysis of left ventricular diastolic function by the pressure-volume relation in cases with idiopathic restrictive cardiomyopathy and amyloid restrictive cardiomyopathy. *Heart Vessels Suppl*. 1990;5:80-83.
121. Low G, Kruse SA, Lomas DJ. General review of magnetic resonance elastography. *World J Radiol*. 2016;8(1):59-72.
122. Grondin J, Waase M, Gambhir A, Bunting E, Sayseng V, Konofagou EE. Evaluation of Coronary Artery Disease Using Myocardial Elastography with Diverging Wave Imaging: Validation against Myocardial Perfusion Imaging and Coronary Angiography. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(5):893-902.
123. Tzschätzsch H, Hattasch R, Knebel F, et al. Isovolumetric elasticity alteration in the human heart detected by in vivo time-harmonic elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(12):2272-2278.
124. Szabo TL, Lewin PA. Ultrasound transducer selection in clinical imaging practice. *J Ultrasound Med*. 2013;32(4):573-582.
125. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):679-689.
126. Asrar Ul Haq M, Mutha V, Rudd N, Hare DL, Wong C. Heart failure with preserved ejection fraction - unwinding the diagnosis mystique. *Am J Cardiovasc Dis*. 2014;4(3):100-113.
127. De Panfilis S, Moroni C, Peccianti M, et al. Multi-point accelerometric detection and principal component analysis of heart sounds. *Physiol Meas*. 2013;34(3):L1-9.
128. Tseng YL, Ko PY, Jaw FS. Detection of the third and fourth heart sounds using Hilbert-Huang transform. *Biomed Eng Online*. 2012;11:8.
129. Reed TR, Reed NE, Fritzson P. Heart sound analysis for symptom detection and computer-aided diagnosis. *Simulation Modelling Practice and Theory*. 2004;12(2):129-146.
130. Tzschätzsch H, Hattasch R, Knebel F, et al. Isovolumetric Elasticity Alteration in the Human Heart Detected by *In Vivo* Time-Harmonic Elastography. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 39(12):2272-2278.
131. Manikandan MS, Soman KP. A novel method for detecting R-peaks in electrocardiogram (ECG) signal. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2012;7(2):118-128.
132. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med*. 2004;55:373-394.

133. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998;98(21):2282-2289.
134. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1953-1959.
135. Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla C, Suramelašvili N, Hetzer R. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography – Basic Concepts and Clinical Applicability. *Current Cardiology Reviews*. 2009;5(2):133-148.
136. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):1018-1023.
137. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*. 2002;90(12):1284-1289.
138. Kasner M, Gaub R, Westermann D, et al. Simultaneous estimation of NT-proBNP on top to mitral flow Doppler echocardiography as an accurate strategy to diagnose diastolic dysfunction in HFNEF. *Int J Cardiol*. 2011;149(1):23-29.
139. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1).
140. Nicoara A, Jones-Haywood M. Diastolic heart failure: diagnosis and therapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(1):61-67.
141. Abu-Zidan FM. Point-of-care ultrasound in critically ill patients: Where do we stand? *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*. 2012;5(1):70-71.
142. De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender, and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E/E'). *Am J Cardiol*. 2005;95(8):1020-1023.
143. Okura H, Takada Y, Yamabe A, et al. Age- and gender-specific changes in the left ventricular relaxation: a Doppler echocardiographic study in healthy individuals. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):41-46.
144. Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin*. 2012;8(1):143-164.
145. Villari B, Vassalli G, Betocchi S, Briguori C, Chiariello M, Hess OM. Normalization of left ventricular nonuniformity late after valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1996;78(1):66-71.
146. Villari B, Campbell SE, Hess OM, et al. Influence of collagen network on left ventricular systolic and diastolic function in aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(5):1477-1484.
147. Rajamannan NM, Otto CM. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110(10):1180-1182.
148. Casaclang-Verzosa G, Nkomo VT, Sarano ME, Malouf JF, Miller FA, Jr., Oh JK. E/Ea is the major determinant of pulmonary artery pressure in moderate to severe aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(7):824-827.

149. Lund O, Erlandsen M. Changes in left ventricular function and mass during serial investigations after valve replacement for aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2000;9(4):583-593.
150. Song P, Bi X, Mellema DC, et al. Quantitative Assessment of Left Ventricular Diastolic Stiffness Using Cardiac Shear Wave Elastography: A Pilot Study. *J Ultrasound Med.* 2016;35(7):1419-1427.
151. Song P, Bi X, Mellema DC, et al. Pediatric Cardiac Shear Wave Elastography for Quantitative Assessment of Myocardial Stiffness: A Pilot Study in Healthy Controls. *Ultrasound Med Biol.* 2016;42(8):1719-1729.
152. Bouchard RR, Hsu SJ, Palmeri ML, Rouze NC, Nightingale KR, Trahey GE. Acoustic radiation force-driven assessment of myocardial elasticity using the displacement ratio rate (DRR) method. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37(7):1087-1100.
153. Vejdani-Jahromi M, Freedman J, Nagle M, Kim YJ, Trahey GE, Wolf PD. Quantifying Myocardial Contractility Changes Using Ultrasound-Based Shear Wave Elastography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):90-96.
154. Hsu SJ, Bouchard RR, Dumont DM, Wolf PD, Trahey GE. In vivo assessment of myocardial stiffness with acoustic radiation force impulse imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33(11):1706-1719.
155. Urban MW, Pislaru C, Nenadic IZ, Kinnick RR, Greenleaf JF. Measurement of viscoelastic properties of in vivo swine myocardium using lamb wave dispersion ultrasound vibrometry (LDUV). *IEEE Trans Med Imaging.* 2013;32(2):247-261.
156. Pernot M, Fujikura K, Fung-Kee-Fung SD, Konofagou EE. ECG-gated, mechanical and electromechanical wave imaging of cardiovascular tissues in vivo. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33(7):1075-1085.
157. Wassenaar PA, Eleswarpu CN, Schroeder SA, et al. Measuring age-dependent myocardial stiffness across the cardiac cycle using MR elastography: A reproducibility study. *Magn Reson Med.* 2016;75(4):1586-1593.
158. Yilmaz A, Yalta K, Turgut OO, et al. Comparison of myocardial performance index versus ratio of isovolumic contraction time/ejection time in left ventricular systolic dysfunction. *Adv Ther.* 2007;24(5):1061-1067.
159. Spencer KT, Kirkpatrick JN, Mor-Avi V, Decara JM, Lang RM. Age dependency of the Tei index of myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(4):350-352.
160. Wang DD, Chen Y, Xia LH, Xu M, Chen M. [Analysis of the phase of left ventricular isovolumic relaxation time in healthy people using dual-channel echocardiography]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2014;30(3):264-268.
161. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, Ertl G, Stork S. [Assessment of diastolic heart failure. Current role of echocardiography]. *Herz.* 2013;38(1):18-25.
162. Lamb HJ, Beyerbach HP, de Roos A, et al. Left ventricular remodeling early after aortic valve replacement: differential effects on diastolic function in aortic valve stenosis and aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(12):2182-2188.
163. Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation.* 1993;87(5 Suppl):IV73-76.

164. Muratori M, Fusini L, Tamborini G, et al. Sustained favourable haemodynamics 1 year after TAVI: improvement in NYHA functional class related to improvement of left ventricular diastolic function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(11):1269-1278.
165. Spethmann S, Dreger H, Baldenhofer G, et al. Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on left atrial mechanics and left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(1):64-71 e62.
166. Hatle L. Clinical application of the analysis of diastolic mitral inflow: differentiation of restriction and constriction. In: Hanrath P, Uebis R, Krebs W, eds. *Cardiovascular Imaging by Ultrasound*. Dordrecht: Springer Netherlands; 1993:3-12.
167. Bensamoun SF, Wang L, Robert L, Charleux F, Latrive JP, Ho Ba Tho MC. Measurement of liver stiffness with two imaging techniques: magnetic resonance elastography and ultrasound elastometry. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(5):1287-1292.
168. Kolipaka A, Aggarwal SR, McGee KP, et al. Magnetic resonance elastography as a method to estimate myocardial contractility. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(1):120-127.
169. Zakaria T, Qin Z, Maurice RL. Optical-flow-based B-mode elastography: application in the hypertensive rat carotid. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010;29(2):570-578.
170. Stümper O, Sutherland GR, Geuskens R, Roelandt JRTC, Bos E, Hess J. Transesophageal echocardiography in evaluation and management after a fontan procedure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(5):1152-1160.
171. Manning WJ, Kannam JP. Transesophageal echocardiography: Indications, complications, and normal views. 2011;  
[http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?18/18/18720?source=see link](http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?18/18/18720?source=see_link). Accessed 13 Feb, 2017.
172. Kwiecinski W, Bessiere F, Colas EC, et al. Cardiac shear-wave elastography using a transesophageal transducer: application to the mapping of thermal lesions in ultrasound transesophageal cardiac ablation. *Phys Med Biol*. 2015;60(20):7829-7846.
173. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, et al. Breast Lesions: Quantitative Elastography with Supersonic Shear Imaging—Preliminary Results. *Radiology*. 2010;256(1):297-303.
174. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004;51(4):396-409.
175. Petre RE, Quaile MP, Wendt K, et al. Regionally heterogeneous tissue mechanics in cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2005;12(4):246-250.
176. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24(6):343-350.
177. Salman K, A. Cain P, T. Fitzgerald B, G. Sundqvist M, Ugander M. *Cardiac Amyloidosis Shows Decreased Diastolic Function as Assessed by Echocardiographic Parameterized Diastolic Filling*. 2017.

# 6 Anhang

## 6.1 Ethikvotum



Charité | 10117 Berlin

Herrn  
Prof. Dr. rer. nat. Ingolf Sack  
Institut für Radiologie

CCM

Ethikkommission  
Ethikausschuss I am Campus Charité - Mitte

Vorsitzender: Prof. Dr. R. Uebelhack

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski  
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
Tel.: 030/450-517222  
Fax: 030/450-517952

<http://ethikkommission.charite.de>

Datum: 21.05.2015

Studie zur Anwendung der B-Mode gestützten Ultraschallelastografie (USE) für nichtinvasive  
Herzfunktionsmessung

**Antragsnummer: EA1/086/15**

Vorgang vom 11.05.2015, Eingang am 15.05.2015

Sehr geehrter Herr Professor Sack,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang Ihres Schreibens vom 11.05.2015 mit folgenden  
Anlagen:

- Ethikantrag, Version vom 11.05.2015

Die Auflagen laut Votum vom 28.04.2015 sind somit erfüllt. Wir wünschen viel Erfolg bei der  
Durchführung o.g. Studie.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. R. Uebelhack  
Vorsitzender

## 6.2 Einverständniserklärung



CharitéCentrum für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin

---

### Institut für Radiologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. Hamm

---

## EINWILLIGUNG

### **STUDIE ZUR ANWENDUNG DER ULTRASCHALL-HERZDRUCK- ELASTOGRAPHIE (USHE) FÜR NICHTINVASIVE HERZFUNKTIONSMESSUNG**

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

für den Fall, dass Sie an der „**Studie zur Anwendung der Ultraschall-Herzdruck- Elastographie“ (USHE) zur nichtinvasiven Herzfunktionsmessung** teilnehmen möchten, bitten wir Sie im Folgenden um ihre schriftliche Einwilligung:

Herr / Frau Dr. .... hat mich in einem ausführlichen Gespräch mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung und Tragweite sowie die Risiken der Untersuchungen im Rahmen der oben genannten Studie aufgeklärt. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Untersuchung, über die Risiken und möglichen Nebenwirkungen stellen. Ich habe alle Erklärungen verstanden. Ich habe keine weiteren Fragen und fühle mich ausreichend aufgeklärt.

Ich habe insbesondere die mir schriftlich vorliegende Information für Probanden gelesen und eine Ausfertigung derselben mit dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Insbesondere bin ich über folgende Punkte umfassend informiert worden:

Ich kann jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Studie zurücktreten, ohne dass mir gegenüber Ansprüche geltend gemacht werden können und ohne daß mir Nachteile bei der für mich notwendigen medizinischen Behandlung entstehen.

Ich kann jederzeit weitere Fragen an den Arzt stellen, der diese Erklärung mit unterschrieben hat oder die Untersuchung vornimmt.

Ich weiß, dass die anlässlich dieser Untersuchung gewonnenen Daten für wissenschaftliche Auswertungen unter Wahrung meiner Anonymität und Datenschutzvorschriften elektronisch gespeichert und bearbeitet werden.

Ich kann diese Daten jederzeit einsehen und berichtigen.

Notizen des aufklärenden Arztes:

.....  
.....  
.....  
.....

Hiermit erkläre ich, dass ich damit einverstanden bin, dass bei mir eine USHE-Elastographie des Herzens durchgeführt wird, und dass die Ergebnisse in Form einer wissenschaftlichen Studie ausgewertet werden.

Mit meiner Unterschrift stimme ich der Durchführung der Untersuchungen und ihrer Auswertung zu. Diese Erklärung stellt in keiner Weise eine Entlastung des Arztes dar, der allein verantwortlich bleibt.

.....  
**Datum**                      **Unterschrift Patient**                      **Unterschrift aufklärender Arzt**

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Martin Bunniger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kardiale Ultraschall-Elastographie zur Bestimmung der linksventrikulären Wandspannung vor und nach transfemoralem Aortenklappenersatz“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 9 Komplette Publikationsliste

Publikation in Arbeit

## 10 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, die mich während der Zeit meiner Doktorarbeit unterstützten und mir zur Seite standen.

Herrn Prof. Dr. Ingolf Sack danke ich für die Bereitstellung der Untersuchungsgeräte und seine großzügige Unterstützung während der Phase der Datensammlung. Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Fabian Knebel für seine stets sehr freundliche und aufmunternde Betreuung sowie für seine logistische Hilfe bei den Räumlichkeiten und Untersuchungszeiten und vor Allem für seine rasche Korrektur - trotz seiner großen beruflichen Beanspruchung nahm er sich immer die nötige Zeit, um meinen Fragen und Anliegen nachzukommen. Bei Herrn Dr. Heiko Tzschätzsch will ich mich für seine ausführlichen und guten Erklärungen im Themenbereich Physik bedanken. Seine Hilfsbereitschaft bei technischen und physikalischen Fragen sowie seine ständige Erreichbarkeit halfen mir sehr bei der Fertigstellung dieser Arbeit. Außerdem danke ich ihm für seine präzise und schnelle Korrektur.

Ich danke ganz herzlich meinem medizinischen Betreuer Herrn Dr. med. Robert Hättasch für die unkomplizierte und spontane Themenvergabe. Er stand mir – sei es bei der Einarbeitung in das Thema, bei der Erlernung der Untersuchungstechnik, bei der Datenauswertung oder der Korrektur – immer zur Seite. Seine freundschaftliche, motivierende Art und sein ausgeprägter Sinn für Humor und sein aufmunterndes Wesen, besonders in der Anfangsphase der Studie, erleichterten das Arbeiten sehr. Durch ihn hatte ich immer ein positives Gefühl. Dafür bin ich unglaublich dankbar. Ich danke meinem Vater für die motivierenden Worte und meiner Mutter dafür, dass sie stets ein offenes Ohr hatte und mich finanziell und überhaupt so lieb unterstützte. Auch meiner Großmutter möchte ich für ihr Interesse und ihr liebenswertes Wesen danken, welches mich stets motivierte. Zuletzt möchte ich den Ärztinnen und den Ärzten sowie den Schwestern der Station 203 A für die Hilfe bei der Rekrutierung der Patienten danken.