

Aus dem  
CharitéCentrum 6 für diagnostische und interventionelle Radiologie  
und Nuklearmedizin  
Klinik für Radiologie  
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

## **Habilitationsschrift**

# **Elastografie der Aorta – Erkenntnisse aus Ultraschall und Magnetresonanztomografie**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach

## **Radiologie**

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Lars-Arne Schaafs

Eingereicht: Mai 2020

Dekan: Professor Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Joachim Lotz, Göttingen

2. Gutachterin: Frau Prof. Dr. Gabriele A. Krombach, Gießen

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen .....	3
1 Einleitung.....	4
2 Eigene Arbeiten.....	9
2.1 Technische Grundlagen.....	9
2.2 Ultraschallelastografie der Aorta: Initiale Ergebnisse.....	12
2.3 Ultraschallelastografie der Aorta: Einfluss von Alter und Hypertonus.....	22
2.4 Ultraschallelastografie der Aorta: Einfluss des Blutdrucks.....	31
2.5 Ultraschallelastografie der Aorta und der Vena cava inferior: Einfluss des Volumenstatus .....	40
2.6 Magnetresonanzelastografie der Aorta - Entwicklung und Erprobung an gesunden Probanden.....	49
3 Diskussion.....	56
4 Zusammenfassung.....	68
5 Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind.....	70
6 Literatur .....	71
Danksagung .....	81
Erklärung .....	83

## Abkürzungen

cfPWV	carotido-femorale Pulswellengeschwindigkeit ( <i>pulse wave velocity</i> )
Hz	Hertz (abgeleitete SI-Einheit der Frequenz)
MAD	mittlerer arterieller Druck
MRE	Magnetresonanzelastografie
PWV	Pulswellengeschwindigkeit ( <i>pulse wave velocity</i> )
SWA	Scherwellenamplitude ( <i>shear-wave amplitude</i> )
SWS	Scherwellengeschwindigkeit ( <i>shear-wave speed</i> )
THE	zeitharmonische Ultraschallelastografie ( <i>ultrasound time-harmonic elastography</i> )
USE	Ultraschallelastografie

# 1 Einleitung

In ihrer Funktion als größte Schlagader des menschlichen Körpers spielt die Aorta eine zentrale Rolle in Bezug auf die kardiovaskuläre Gesundheit. Durch den pulsatilen Auswurf des linken Ventrikels während der Systole wird die Aorta distendiert und kehrt während der Diastole in ihre Ursprungsform zurück. Aufgrund der Umwandlung von pulsatilem Energie in einen kontinuierlichen Blutstrom gelingt eine arterielle Dämpfung während des kardialen Zyklus, die maßgeblich zu der Aufrechterhaltung der Funktion nachgeschalteter Organe beiträgt (1-3). Dieses elastische Verhalten, Ende des 19. Jahrhunderts von Otto Frank als „Windkesseneffekt“ bezeichnet, wird durch den dreischichtigen Wandaufbau der Aorta und den damit verbundenen elastischen Eigenschaften ermöglicht (4-6). Die innenliegende Tunica intima besteht aus einer endothelialen und subendothelialen Schicht. Sie dient unter anderem als Diffusionsbarriere gegenüber dem Intravasalraum und reguliert über die Sezernierung von Stickstoffmonoxid die Gefäßweite. Die außenliegende Tunica adventitia besteht aus einer dünnen Bindegewebsschicht, in der die zur Versorgung der Gefäßwand notwendigen Lymphbahnen, Nervenbahnen und Gefäße (Vasa vasorum) verlaufen. Die zwischen den beiden genannten Schichten liegende Tunica media hingegen ist hauptsächlich für die elastischen Eigenschaften der Aorta verantwortlich. Sie besteht aus multiplen, konzentrisch angeordneten elastischen Lamellen, die durch parallel angeordnete, glatte Muskelzellen separiert werden und mittels nur gering elastischer Kollagen-Fibrillen (Typ I, III und IV) untereinander quervernetzt sind (5, 7). Die Anzahl der elastischen Lamellen und die Menge des hierin enthaltenen Elastins bestimmen den Grad der Elastizität. Während die thorakale Aorta in ihrer Tunica media 50-60 elastische Lamellen aufweist und somit hauptsächlich für die arterielle Dämpfung verantwortlich ist, verringert sich die Anzahl der Lamellen in der abdominalen Aorta auf unter 30 Einheiten (8-10). Eine Abnahme der arteriellen Elastizität beziehungsweise die Zunahme der

arteriellen Steifigkeit gilt als ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse und für eine erhöhte Mortalität (11-13). Eine Zunahme der Aortensteifigkeit verursacht eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks und des Pulsdrucks (Differenz von systolischem und diastolischem Blutdruck) (14, 15). Die durch den ansteigenden systolischen Blutdruck erhöhte Nachlast des Herzens führt zu einer linksventrikulären Hypertrophie und einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzens, während die Koronarperfusion durch eine Verkürzung der Diastole und ein verändertes Timing der reflektierten Pulswelle zunehmend vermindert wird (11, 16, 17). Die Erhöhung des Pulsdrucks bewirkt einen erhöhten pulsatilen Stress in Organen mit einer niedrigen Impedanz, insbesondere in Gehirn und Nieren (18). Folgen können eine zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion, die Entstehung einer zerebralen hypertensiven Mikroangiopathie oder ein höheres Risiko für das Auftreten einer zerebralen Ischämie sein (2, 19, 20). Goldstandard für die nicht-invasive Bestimmung der arteriellen Steifigkeit ist die Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit (*pulse wave velocity*, PWV) mittels Applanations-tonometrie (15, 21). Hierbei wird mit einem Tonometer die vom linken Ventrikel ausgeworfene Pulswelle an der Arteria carotis communis und der Arteria femoralis communis registriert und im Anschluss die Laufzeit der Pulswelle zwischen den beiden Gefäßen bestimmt (carotido-femorale Pulswellengeschwindigkeit, cfPWV). Die Laufstrecke der Pulswelle kann näherungsweise durch Messung des Abstandes zwischen beiden Tonometrie-Messpunkten bestimmt werden (21). Die so berechnete Pulswellengeschwindigkeit gilt als Maß für die Steifigkeit der Aorta, wobei die Aorta ascendens hierbei keine Berücksichtigung findet. Einschränkungen der Messgenauigkeit können bei adipösen Patienten oder durch Abweichungen von der anatomischen Norm, beispielsweise durch vorgeschaltete Stenosen oder eine Elongation der aorto-iliacalen Strombahn, auftreten (13, 21).

Bereits frühzeitig wurde versucht die elastischen Eigenschaften der Aorta mit bildgebenden Verfahren zu ermitteln, um Informationen über Morphologie und Funktion miteinander verknüpfen zu können. In den 1970er Jahren fanden erste Messungen der Compliance und Distensibilität der Aorta mit Ultraschall und kontrastmittelgestütztem Röntgen statt (22, 23). Mit Einführung der Phasenkontrastbildung in der MRT gelang die nicht-invasive Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und, anders als bei der Bestimmung der cfPWV, die Darstellung segmentaler Unterschiede der PWV unter Einbeziehung der proximalen Aorta (24, 25). Weitere bildbasierte Methoden stellen die Distensibilitätsmessung mittels Funktions-MRT oder kontrastmittelgestützter CT sowie die Messung der Wanddeformation (Strainmessung) und die Pulswellenbildung mittels Ultraschall dar (26-29). All diesen Methoden gemein ist die Tatsache, dass es sich lediglich um eine indirekte Messung der elastischen Eigenschaften der Aorta handelt. Eine direkte Messung der vaskulären Steifigkeit würde erfordern, dass die zur Volumen- oder Transversalflächenänderung führende Druckdifferenz innerhalb des Gefäßes bestimmt wird. Dieser Ansatz ist jedoch technisch schwierig zu realisieren und zudem auch invasiv, so dass eine solche Messung bisher klinisch nicht etabliert wurde.

In den 1990er Jahren entwickelte und in den letzten Jahren intensiv erforschte Ansätze in der gewebemechanischen Bildgebung sind die Magnetresonanz- und Ultraschallelastografie (MRE, USE) (30-32). Das Grundprinzip der Elastografie basiert darauf das althergebrachte Verfahren der Palpation mit modernen Techniken der Bildgebung zu verbinden und besteht im Wesentlichen aus drei Untersuchungsschritten. Zuerst erfolgt eine mechanische Anregung des zu untersuchenden Gewebes durch das Einbringen von Schallwellen in einem Frequenzbereich von 20 Hz bis 200 Hz, die dann innerhalb des Körpers transversal zu ihrer Ausbreitungsrichtung propagieren und eine Scherung der Gewebeschichten verursachen (sogenannte Scherwellen). Die Beobachtung der

Scherwellenausbreitung erfolgt in einem zweiten Schritt mittels bewegungssensitiver MRT-Sequenzen oder Ultraschall. In einem letzten Schritt erfolgt mit Hilfe der gemessenen Scherwellendaten eine Bestimmung der viskoelastischen Gewebeeigenschaften. Zur Beschreibung dieser Eigenschaften dient der Schermodul ( $G^*$ ), der maßgeblich durch die histologische Zusammensetzung des untersuchten Gewebes definiert ist. Der Schermodul setzt sich aus einem Realteil ( $G'$ ) als Maß für die Elastizität des Gewebes und einem Imaginärteil ( $G''$ ) als Maß für die Viskosität zusammen (33, 34). Neben der Angabe des Schermoduls in der Druckeinheit Pascal dienen auch die Scherwellengeschwindigkeit (in Meter pro Sekunde) und die Scherwellenamplitude (in Mikrometer) zur Beschreibung der Gewebeelastizität (35, 36). Die Elastografie gilt in der Leber bereits als nicht-invasiver Goldstandard zur Detektion pathologischer Veränderungen der Gewebeelastizität im Rahmen fibrotischer Veränderungen (37-39). Weitere bereits gut evaluierte Anwendungsgebiete finden sich in der Diagnostik von zerebralen Tumoren und neurodegenerativen Erkrankungen sowie in der kardialen Diagnostik (35, 36, 40-42). Erste Machbarkeitsstudien im Tiermodell und in kleinen Probandenkollektiven haben das Potential der Elastografie gezeigt eine pathologische Steifigkeitszunahme der Aorta detektieren zu können (43-48). In der vorliegenden Arbeit soll daher die MRE und USE zur Untersuchung der Steifigkeit der Aorta genutzt werden, um folgende Untersuchungen an gesunden Probanden und Patienten sowie im Tiermodell durchzuführen:

- Es wird untersucht, ob mittels der Ultraschallelastografie elastische Kenngrößen der Aorta bestimmt werden können.
- Es wird untersucht, ob mit Hilfe dieser elastischen Kenngrößen der Einfluss des Alterns und der arteriellen Hypertonie auf die Aortensteifigkeit gemessen werden kann.

- Es wird geprüft, inwiefern die in der USE gemessene Steifigkeit der Aorta durch den individuellen Volumenstatus und den vorliegenden arteriellen Blutdruck beeinflusst wird.
- Es wird untersucht, welche Parameter geeignet sind, um die elastischen Eigenschaften der Aorta mittels Magnetresonanzelastografie zu beschreiben. Ferner wird geprüft, ob hierbei Unterschiede zwischen thorakalen und abdominellen Segmenten der Aorta festgestellt und ob Einflüsse des Alterns auf die Aortensteifigkeit mit der MRE erfasst werden können.

Die Elastografie der Aorta stellt eine technische Herausforderung dar. Zum einen bietet die Aorta ein lediglich kleines Untersuchungsvolumen und verfügt aufgrund der wandernden Pulswelle über eine zeitabhängig hohe Druckänderung. Zum anderen sind die thorakalen Anteile der Aorta durch den knöchernen Thorax und die Lunge gut gegenüber der notwendigen Einbringung der externen mechanischen Anregung abgeschirmt. In der Arbeitsgruppe Elastografie der Klinik für Radiologie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin wurden in den letzten Jahren technische Fortschritte in der MRE und USE erzielt, die auch die zeitlich aufgelöste Elastografie dynamischer Organe ermöglichen (35, 42, 49-52). Vor der Implementierung in die vorhandenen Magnetresonanztomografie- und Ultraschallsysteme wurden die bestehenden Elastografietechniken im Rahmen dieser Arbeit, wie im folgenden Kapitel dargelegt, weiterentwickelt und an die Anforderungen der Elastografie der Aorta angepasst.

## 2 Eigene Arbeiten

### 2.1 Technische Grundlagen

#### Ultraschallelastografie

Die Grundlage der in dieser Arbeit verwendeten Technik stellt die zweidimensionale, zeit-harmonische Ultraschallelastografie (*ultrasound time-harmonic elastography*, THE) dar. Hierbei werden – abweichend von transienten Elastografieverfahren wie beispielsweise der *Acoustic Radiation Force Impuls* (ARFI)-Technik – kontinuierliche, zeitharmonische Vibrationen in einem niedrigen Frequenzspektrum in den Körper eingekoppelt (50, 53, 54). Vorteil dieser Technik ist, dass das gesamte zu untersuchende Organ durch die Vibrationen angeregt wird und dass aufgrund der im Vergleich zu transienten Verfahren höheren Eindringtiefe von bis zu 13 cm auch adipöse Patienten oder tiefer liegende Gewebeschichten untersucht werden können (50, 54, 55). Zudem wird ein multifrequenter Ansatz verfolgt, bei der die eingekoppelte Wellenform nicht einer singulären Frequenz, sondern der Überlagerung mehrerer harmonischer Schwingungen in einem definierten Frequenzspektrum entspricht. Die Verwendung einer multifrequenten Anregung reduziert die Fehleranfälligkeit der Elastografie, die sonst aus der Frequenzabhängigkeit von Scherwellengeschwindigkeit und -dämpfung resultieren würde (34, 56). In präliminären, internen Versuchsreihen wurde eine für die THE der Aorta optimale Anregung ermittelt, die eine Überlagerung von harmonischen Schwingungen mit Frequenzen von 60, 70 und 80 Hertz (Hz) darstellt. Für die THE wird der Proband in Rückenlage auf einer speziell nach den Vorgaben der AG Elastografie entwickelten Untersuchungsliege positioniert (50). Die Liege verfügt über einen eingebauten Lautsprecher mit integriertem Verstärker, über den die Scherwellen in den Körper eingekoppelt werden (vergleiche Abbildung 1 in **Originalarbeit 1**). Die Aufnahme der Elastografiedaten erfolgt B-Bild-gestützt mittels einem

klinischen Ultraschallsystem (Sonix MDP, Ultrasonix, Scottsdale, USA), das mit einer 2 Megahertz phased-array Sonde ausgestattet ist. Die Aufnahme der Elastografiedaten erfolgt über einen Zeitraum von drei Sekunden bei einer Bildrate von 100 Bildern pro Sekunde. Die Nachbearbeitung der Elastografiedaten erfolgt auf einer separaten Workstation und erfordert im Wesentlichen drei Arbeitsschritte (54, 57). Zuerst erfolgt eine Berechnung der axialen Gewebeauslenkung pro Bildzeile in jedem einzelnen Bild. Hieraus werden dann unter Berücksichtigung aller drei Anregungsfrequenzen und durch Nutzung eines Bandpassfilters sowie einer Hilbert-Transformation zeit- und frequenz aufgelöste, komplexe Wellenbilder erzeugt. In einem letzten Arbeitsschritt wird aus den Wellenbildern ein Elastogramm erzeugt, das eine gewichtete Mittelung aller drei Anregungsfrequenzen darstellt. Abweichend von der bisherigen Technik der THE werden zeitlich aufgelöste Elastogramme berechnet, durch die Messwertfehler aufgrund der Mittelung der systolischen und diastolischen Scherwellengeschwindigkeit vermieden werden können.

### **Magnetresonanzelastografie**

Die Ultraschallelastografie ist aufgrund des nur kleinen thorakalen Schallfensters im Bereich der proximalen Aorta ascendens auf Untersuchungen der abdominalen Aorta beschränkt. Um zusätzlich auch die elastischen Eigenschaften der thorakalen Aorta ermitteln zu können, wurde die Magnetresonanzelastografie der Aorta an einem klinischen 1,5 Tesla MRT (Magnetom Sonata, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) am Campus Mitte der Charité-Universitätsmedizin implementiert. Die MRE der Aorta basiert auf dem Prinzip der fraktionierten Bewegungskodierung, bei der jeweils nur ein Teil (eine Fraktion) eines jeden Wellenschwingungszyklus zur Beschreibung der Scherwellenausbreitung kodiert wird. Da so die Repetitionszeit TR (time to repeat) der verwendeten bewegungssensitiven MRT-Sequenz kürzer als die Dauer einer Schwingungsperiode sein kann, ergibt sich eine kürzere Akquisitionszeit und die Möglichkeit auch sich bewegende

Organe mittels Elastografie zu untersuchen. Für die MRE der Aorta wird die fraktionierte Bewegungskodierung mittels einer pulsgetriggerten Gradientenecho-Pulssequenz mit segmentierter, spiralförmiger k-Raum-Trajektorie realisiert (49, 58). Die Ausbreitung der eingekoppelten Scherwellen wird in allen drei Raumrichtungen gemessen, indem der Bewegungskodiergradient in separaten Messschritten entlang der drei Achsen des Magnetresonanztomografen ausgerichtet wird. Die im Bildsignal enthaltene Information über die Ausbreitung der Scherwellen basiert auf der durch die eingekoppelten Vibrationen verursachten und durch den Bewegungskodiergradienten detektierten Phasenverschiebung des Protonensignals. Wie auch bei der Ultraschallelastografie wird ein multifrequenter Ansatz verfolgt, wobei bei der MRE jede Frequenz separat eingekoppelt und ausgewertet wird. In internen, präliminären Versuchsreihen wurden optimale Anregungsfrequenzen von 50, 62,5 und 80 Hz identifiziert. Die Vibrationen werden durch ein Druckluftsystem erzeugt und mittels vier individuell gefertigter, 3D-gedruckter Anregungseinheiten, sogenannter Aktoren, in den Körper des Probanden eingekoppelt. Der Proband wird in Rückenlage auf insgesamt vier dieser Aktoren, die sich entlang der Wirbelsäule auf Höhe der mittleren Brustwirbelsäule befinden, positioniert (vergleiche Abbildung 1 in **Originalarbeit 5**). Die Vibrationen setzen jeweils drei Sekunden vor Bildakquisition ein, um einen *steady state* der mechanischen Anregung zu erreichen. Die Nachbearbeitung der Elastografiedaten erfolgt auf einer separaten Workstation und basiert auf frei erhältlichen Inversionsalgorithmen (<https://bioqic-apps.charite.de>). Mittels einer Hilbert-Transformation werden die phasenentfalteten Bilddaten in komplexe Wellenbilder umgerechnet, aus denen in der weiteren Nachverarbeitung zeitaufgelöste Parameterkarten hervorgehen. Für die MRE der Aorta wurden auf den Parameterkarten die Scherwellengeschwindigkeit als Maß der Elastizität und der Verlustwinkel des Schermoduls ( $\varphi$ ) als Maß der Viskosität in der bewegungsarmen Diastole bestimmt.

## 2.2 Ultraschallelastografie der Aorta: Initiale Ergebnisse

### (Originalarbeit 1)

**Schaafs LA, Tzschätzsch H, van der Giet M, Reshetnik A, Steffen IG, Hamm B, Braun J, Sack I, Elgeti T.** Time-harmonic ultrasound elastography of the descending abdominal aorta: initial results. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(11):2550-2557.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.07.001>

In dieser Machbarkeitsstudie wurde geprüft, ob mittels der zeitharmonischen Ultraschallelastografie Unterschiede in der aortalen Wandsteifigkeit und auch in der aortalen Wandbewegung zwischen gesunden Probanden und langjährigen Hypertonikern detektiert werden können. Hierzu wurden 25 junge Gesunde (zwischen 18 und 50 Jahren), fünf ältere Gesunde (über 50 Jahre) und fünf Hypertoniker mittels monofrequenter (30 Hz), zeitharmonischer Ultraschallelastografie der proximalen abdominalen Aorta untersucht. Während einer zehnssekündigen Messphase wurde bei paralleler Registrierung des EKG die Scherwellenamplitude (SWA) in der Gefäßwand registriert und gemittelt. Zudem wurde die Auslenkung der Aortenwand in Richtung des Ultraschallkopfes während der Systole gemessen.

Die systolische SWA betrug im Median in der Gruppe der jungen Gesunden 20  $\mu\text{m}$  (Interquartilabstand 26  $\mu\text{m}$ ) und in der Gruppe der älteren Gesunden 33  $\mu\text{m}$  (Interquartilabstand 49  $\mu\text{m}$ ) ( $p = 0,16$ ). Im Vergleich zu den älteren Gesunden wies die Gruppe der Hypertoniker eine signifikant geringere systolische SWA mit 6  $\mu\text{m}$  (Interquartilabstand 18  $\mu\text{m}$ ) auf ( $p = 0,04$ ). Die diastolische SWA betrug in der Gruppe der Hypertoniker 9  $\mu\text{m}$  (Interquartilabstand 19  $\mu\text{m}$ ) und war signifikant geringer im Vergleich zu den jungen Gesunden (30  $\mu\text{m}$ , Interquartilabstand 29  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,03$ ) und auch im Vergleich zu den älteren

Gesunden (50  $\mu\text{m}$ , Interquartilabstand 50  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,02$ ). Ein ähnliches Ergebnis ergab die Betrachtung der Differenz aus systolischer und diastolischer SWA ( $\Delta\text{SWA}$ ). Auch hier bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Hypertonikern (4  $\mu\text{m}$ , Interquartilabstand 2  $\mu\text{m}$ ) und jungen Gesunden (10  $\mu\text{m}$ , Interquartilabstand 6  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,002$ ) sowie älteren Gesunden (12  $\mu\text{m}$ , Interquartilabstand 4  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,01$ ). Eine durchgeführte ROC-Analyse ergab für  $\Delta\text{SWA}$  eine Fläche unter der Kurve von 0,96 ( $p < 0,001$ ) bei einer Sensitivität von 1,0 und einer Spezifität von 0,9. Hierbei wurde zur Differenzierung gesunder Probanden und Hypertoniker ein optimaler cut off-Wert von 4,7  $\mu\text{m}$  (Youden-Index = 0,9) ermittelt. Die Auslenkung der Aortenwand während der Systole betrug bei jungen Gesunden im Median 1,9 mm (Interquartilabstand 0,8 mm) und war dazu im Vergleich bei älteren Gesunden signifikant geringer mit 1,4 mm (Interquartilabstand 0,8 mm) ( $p = 0,03$ ). Die Wandbewegung in der Gruppe der Hypertoniker betrug im Median 1,7 mm (Interquartilabstand 1,0 mm) und wich nicht signifikant von beiden Gruppen der Gesunden ab ( $p = 0,74$  bzw.  $p = 0,14$ ).

Zusammenfassend konnte diese erste Machbarkeitsstudie zeigen, dass mittels der zeit-harmonischen Ultraschallelastografie Informationen über die elastischen Eigenschaften der abdominellen Aorta gewonnen werden können. Das mögliche diagnostische Potential der Technik konnte durch den Parameter  $\Delta\text{SWA}$  aufgezeigt werden, der eine hohe diagnostische Aussagekraft hinsichtlich einer pathologisch erhöhten Aortensteifigkeit besaß.

















## 2.3 Ultraschallelastografie der Aorta: Einfluss von Alter und Hypertonus (Originalarbeit 2)

**Schaafs LA**, Tzschätzsch H, Reshetnik A, van der Giet M, Braun J, Hamm B, Sack I, Elgeti T. *Ultrasound Time-Harmonic Elastography of the Aorta: Effect of Age and Hypertension on Aortic Stiffness. Invest Radiol. 2019;54(11):675-680.*

DOI: <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000590>

Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie kann die physiologische Zunahme der Aortensteifigkeit beschleunigen und zu einem „frühen vaskulären Altern“ führen (59). Daher sollte untersucht werden, inwiefern der Einfluss des Alterns und des Vorliegens eines Bluthochdrucks auf die Aortensteifigkeit quantifiziert werden können und ob beide Einflüsse insbesondere im hohen Alter noch voneinander zu trennen sind (60). Nach erfolgreicher Prüfung der Machbarkeit der zeitharmonischen Ultraschallelastografie zur Darstellung qualitativer Unterschiede in der Scherwellenamplitude (**Originalarbeit 1**) wurde in dieser Studie eine weiterentwickelte Form der THE evaluiert. Durch Nutzung einer multifrequenten mechanischen Anregung wurden Messfehler, die durch die Frequenzabhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit und -dämpfung entstehen können, reduziert. Zudem wurden mittels der gemessenen Wellenausbreitung und den hieraus berechneten komplexen Wellenbildern Elastogramme erzeugt, auf denen die Scherwellengeschwindigkeit als direktes Maß der Gefäßwandelastizität bestimmt werden konnte. Fünfzig gesunde Probanden verschiedenen Alters und vierundzwanzig langjährige Hypertoniker wurden mittels multifrequenter, zeitharmonischer Ultraschallelastografie der abdominalen Aorta untersucht. Eine anhand des Kollektivs der 50 gesunden Probanden durchgeführte lineare Regressionsanalyse ergab einen signifikanten Einfluss des Alters auf die

gemessene Scherwellengeschwindigkeit mit einem Anstieg von 0,024 m/s pro Lebensjahr ( $p < 0,001$ ). Auch nach Altersadjustierung der gemessenen Scherwellengeschwindigkeit gelang eine Unterscheidung der gesunden Probanden von den langjährigen Hypertonikern. So zeigte sich eine im Median signifikant höhere altersadjustierte Scherwellengeschwindigkeit von 0,24 m/s (0,17 – 0,40 m/s) in der Gruppe der Hypertoniker im Vergleich zu 0,07 m/s (-0,01 – 0,06 m/s) in der gesunden Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Eine für die Ultraschallelastografie durchgeführte ROC-Analyse zeigte eine Fläche unter der Kurve von 0,966 (83% Sensitivität, 98% Spezifität) bei einem Grenzwert von 0,15 m/s ( $p < 0,001$ ). Zum Vergleich wies die vor der Elastografie bei allen Probanden gemessene Pulswellengeschwindigkeit eine Fläche unter der Kurve von 0,938 (96% Sensitivität, 86% Spezifität) bei einem Grenzwert von 8,85 m/s auf ( $p < 0,001$ ). Dreißig zufällig ausgewählte Elastografiedatensätze wurden von einem zweiten, geblindeten Radiologen ausgewertet. Es ergab sich eine exzellente Interobserver-Übereinstimmung mit einer Intra-Klassen-Korrelation von 0,937 (95%-Konfidenzintervall: 0,87 – 0,97). Auch die Intraobserver-Übereinstimmung wies exzellente Werte auf mit einer Intra-Klassen-Korrelation von 0,987 (95%-Konfidenzintervall: 0,96 – 0,99). Die Reproduzierbarkeit der Ultraschallelastografie wurde in Subgruppen von jeweils zehn zufällig ausgewählten gesunden Probanden ermittelt. Die Untersuchungen wurden nach 20 Minuten und nach sechs Monaten wiederholt. Hierbei ergab sich eine exzellente Übereinstimmung bei der kurzfristigen Reproduzierbarkeit (Intra-Klassen-Korrelation = 0,968; 95%-Konfidenzintervall: 0,878 – 0,992) und eine gute Übereinstimmung in der langfristigen Reproduzierbarkeit (Intra-Klassen-Korrelation = 0,844; 95%-Konfidenzintervall: 0,491 – 0,959).

Mittels der zeitharmonischen Ultraschallelastografie gelang in dieser Arbeit eine zuverlässige Detektion einer erhöhten Aortensteifigkeit. Zudem konnte der Einfluss des Alters

auf die Aortensteifigkeit quantifiziert werden. Die hohe Interobserver-Übereinstimmung und die gute Reproduzierbarkeit verdeutlichen das diagnostische Potential der THE.













## 2.4 Ultraschallelastografie der Aorta: Einfluss des Blutdrucks

### (Originalarbeit 3)

**Schaafs LA, Tzschätzsch H, Steffen IG, Braun J, Hamm B, Sack I, Elgeti T.** *Quantification of aortic stiffness by ultrasound time-harmonic elastography: the effect of intravascular pressure on elasticity measures in a porcine model.* Invest Radiol. 2020;55(3): 174-180

DOI: <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000618>

Neben dem langfristigen Einfluss einer arteriellen Hypertonie auf die arterielle Gefäßsteifigkeit muss auch der während der Steifigkeitsmessung vorherrschende Blutdruck Beachtung finden, da dieser die Messwerte und somit den prädiktiven Wert der Messung beeinflussen kann (21, 61). In mehreren Studienpopulationen konnte gezeigt werden, dass sowohl der systolische und diastolische Blutdruck als auch der mittlere arterielle Druck (MAD) einen positiv korrelierten Einfluss auf die gemessene Pulswellengeschwindigkeit haben (62-66). Einige wenige Arbeiten zeigten auch, dass auf der Elastografie basierende Messtechniken zu einem gewissen Grad durch den Blutdruck beeinflusst werden (45, 67).

Nach Evaluation der multifrequenten THE in vivo (**Originalarbeit 2**) wurde mit dieser Studie ex vivo in einem Tiermodell geprüft, in welchem Ausmaß der Blutdruck die gemessene Scherwellengeschwindigkeit beeinflusst. Hierzu wurden die Aorten aus neun jungen, gesunden Hausschweinen, die aus anderen Forschungsvorhaben stammten, nach tierärztlich durchgeführter Euthanasie entnommen. Nach Präparation der Aorten wurden diese an eine mit Kochsalzlösung gefüllte Wassersäule angeschlossen. Die Wassersäule konnte in einem Bereich von umgerechnet 0 – 110 mmHg in 10 mmHg-Schritten adjustiert

werden, sodass jede der Aorten auf insgesamt elf statischen Druckstufen elastografiert werden konnte. Im Anschluss wurden drei der neun Aorten für 60 Minuten in 4%iges, gepuffertes Formaldehyd eingelegt, um eine künstliche Versteifung der Aorta - analog zum „frühen vaskulären Altern“ - herbeizuführen. Diese drei Aortenpräparate wurden wiederum elastografiert, um den Einfluss des intravasalen Drucks bei bereits steiferen Aorten zu überprüfen. Während aller Elastografiemessungen wurde zusätzlich der Gefäßdurchmesser ermittelt, um den Einfluss der Gefäßgeometrie auf die Messergebnisse zu überprüfen. Für die finale Auswertung wurde ein physiologischer Bereich des mittleren arteriellen Drucks zwischen 30 und 110 mmHg angenommen (68, 69). Die gemessene mediane Scherwellengeschwindigkeit betrug 2,14 m/s (Interquartilabstand 0,09 m/s) bei 30 mmHg und 2,28 m/s (Interquartilabstand 0,07 m/s) bei 110 mmHg. Nach der Behandlung mit Formalin stieg die gemessene Scherwellengeschwindigkeit im Median signifikant auf 3,22 m/s (Interquartilabstand 0,01 m/s) bei 30 mmHg beziehungsweise auf 3,38 m/s (Interquartilabstand 0,01 m/s) bei 110 mmHg an (jeweils  $p = 0,01$ ). In einer Slope-Analyse betrug der Anteil des Blutdrucks an der effektiv gemessenen Scherwellengeschwindigkeit zwischen 2,5 – 8,6% (30 – 110 mmHg) in den nativen Aorten und zwischen 1,9 – 6,6% in den formalinbehandelten Aorten. Eine multivariate Analyse der Scherwellengeschwindigkeit, die als Einflussfaktoren den Blutdruck, den Gefäßdurchmesser und die Formalinbehandlung beinhaltetete, zeigte keinen signifikanten Einfluss des Gefäßdurchmessers auf die ermittelte Scherwellengeschwindigkeit ( $p = 0,893$ ).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse demzufolge, dass die Ultraschallelastografie effektiv nur einem geringen Einfluss durch den intravasalen Druck unterliegt und dass die Gefäßgeometrie keinen signifikanten Einfluss auf die Messungen der Aortensteifigkeit hat.















## 2.5 Ultraschallelastografie der Aorta und der Vena cava inferior: Einfluss des Volumenstatus (Originalarbeit 4)

**Schaafs LA**, Tzschätzsch H, Figiel C, van der Giet M, Reshetnik A, Hamm B, Sack I, Elgeti T. Quantitative Time-Harmonic Ultrasound Elastography of the Abdominal Aorta and Inferior Vena Cava. *Ultrasound Med Biol.* 2019;45(9):2349-2355.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.05.021>

Ein weiterer zu prüfender Einflussfaktor auf die Gefäßsteifigkeit ist der individuelle Volumenstatus des Menschen. Studien in anderen Organsystemen haben gezeigt, dass eine Flüssigkeitszufuhr die elastografisch gemessene Organsteifigkeit beeinflusst und beispielsweise in der Leber zu höheren Gewebesteifigkeiten führt (54, 70). Aus diesem Grunde wurde in dieser Arbeit (**Originalarbeit 4**) geprüft, inwiefern sich die in der Wand der Aorta abdominalis und Vena cava inferior gemessene Scherwellengeschwindigkeit im nüchternen Zustand und eine Stunde nach oraler Ingestion von einem Liter Wasser unterscheiden. Zusätzlich wurde geprüft, ob der durch eine Autotransfusion (Beinhochlagerung) hervorgerufene Druckanstieg in der Vena cava inferior auch zu einem Anstieg der gemessenen Scherwellengeschwindigkeit führt.

Es wurden zwanzig gesunde Probandinnen und Probanden mit einem mittleren Alter von  $29 \pm 4,6$  Jahre mittels THE der abdominalen Aorta und der Vena cava inferior untersucht. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung des Blutdrucks und der Pulswellengeschwindigkeit nüchtern und nach oraler Ingestion von einem Liter Wasser. Die gemessene Scherwellengeschwindigkeit in der Aorta betrug  $2,14 \pm 0,13$  m/s im nüchternen Zustand und wich mit  $2,15 \pm 0,16$  m/s eine Stunde nach Flüssigkeitszufuhr nicht signifikant ab ( $p = 0,792$ ). Eine einfache Varianzanalyse zeigte hingegen einen signifikanten Anstieg der in der

Wand der Vena cava inferior gemessenen Scherwellengeschwindigkeit:  $1,71 \pm 0,10$  m/s (nüchtern, Beinflachlagerung),  $1,82 \pm 0,10$  m/s (nüchtern, Beinhochlagerung),  $1,87 \pm 0,10$  m/s (nach Hydrierung, Beinflachlagerung) und  $1,95 \pm 0,10$  m/s (nach Hydrierung, Beinhochlagerung) (jeweils  $p < 0,001$ ). Korrespondierend hierzu sank der Kollapsibilitätsindex als Surrogat für den in der Vena cava inferior vorherrschenden Druck von initial  $58 \pm 13\%$  über die insgesamt vier Zeitpunkte hinweg auf  $35 \pm 12\%$  ab ( $p < 0,001$ ). Sowohl die ermittelte Pulswellengeschwindigkeit als auch der systolische und diastolische Blutdruck wurden durch die Flüssigkeitsaufnahme nicht signifikant beeinflusst ( $p = 0,388 - 0,860$ ). Die in der Wand der Aorta abdominalis gemessene Scherwellengeschwindigkeit war im Vergleich zu der Messung in der Vena cava inferior über alle Zeitpunkte hinweg signifikant höher ( $p < 0,001$ ).

Zusammenfassend gelang in dieser Arbeit mittels Elastografie der Vena cava inferior ein indirekter Nachweis des Anstiegs des zentralvenösen Drucks nach Flüssigkeitszufuhr und Autotransfusion. Die Ultraschallelastografie der Aorta wurde nicht durch Volumenveränderungen beeinflusst. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich Vena cava inferior und Aorta abdominalis analog zu den Kenntnissen aus Histologie und Anatomie in ihrer Wandsteifigkeit in einer jungen, gesunden Probandengruppe unterscheiden.















## 2.6 Magnetresonanzelastografie der Aorta - Entwicklung und Erprobung an gesunden Probanden (Originalarbeit 5)

**Schaafs LA\***, Schrank F\*, Warmuth C, Steffen IG, Braun J, Hamm B, Sack I, Elgeti T. Steady-State Multifrequency Magnetic Resonance Elastography of the Thoracic and Abdominal Human Aorta – Validation and Reference Values. Invest Radiol. 2020;55(7): 451-456

DOI: <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000654>

\* equally contributing

Während die elastischen Eigenschaften der abdominellen Aorta mit elastografischen Techniken bereits gemessen werden konnten, sind in der Literatur keine quantitativen Werte zur Steifigkeit der thorakalen Aorta in vivo verfügbar (43-48). In der fünften Originalarbeit wurde die Machbarkeit der Magnetresonanzelastografie zur Elastografie der gesamten Aorta evaluiert. Insgesamt wurden 20 gesunde Probanden im Alter zwischen 27 und 77 Jahren (Median 33 Jahre, Interquartilabstand 16 Jahre) in einem 1,5 Tesla-MRT (Magnetom Sonata, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) untersucht. Darüber hinaus wurden zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit sieben Probanden nach einer Stunde erneut untersucht. Auf den berechneten Parameterkarten wurden von zwei verblindeten Radiologen die Elastizitätsparameter Scherwellengeschwindigkeit (SWS), als Maß für die Gewebesteifigkeit, und der Verlustwinkel des Schermoduls  $\varphi$ , als Maß für die Viskosität des Gewebes, jeweils separat für die Aorta ascendens, Aorta descendens und die Aorta abdominalis ausgewertet.

Die mediane SWS betrug in der Aorta ascendens 1,62 m/s (Interquartilabstand 0,16 m/s) und war damit signifikant niedriger als in der Aorta descendens (2,40 m/s, Interquartilabstand 0,24 m/s;  $p < 0,001$ ) und in der Aorta abdominalis (2,48 m/s, Interquartilabstand 0,58 m/s;  $p < 0,001$ ). Die SWS unterschied sich zwischen der Aorta descendens und Aorta abdominalis nicht signifikant ( $p = 0,67$ ). Der Verlustwinkel  $\varphi$  betrug im Median 0,916 rad (Interquartilabstand 0,055 rad) in der Aorta ascendens, 0,903 rad (Interquartilabstand 0,12 rad) in der Aorta descendens und 0,806 rad (Interquartilabstand 0,148 rad) in der Aorta abdominalis. Signifikante Unterschiede ergaben sich hierbei lediglich zwischen den Werten in der Aorta ascendens und Aorta abdominalis ( $p = 0,02$ ). Mittels multipler Regressionsanalyse konnte ein sehr geringer bis geringer Einfluss des Alters auf die SWS in allen drei Segmenten der Aorta nachgewiesen werden. Sowohl die Bestimmung der Intra- und Interobserverübereinstimmung als auch der Reproduzierbarkeit der MRE ergaben exzellente Intra-Klassen-Korrelationen zwischen 0,957 – 0,998.

Zusammenfassend gelang mit der entwickelten MRE-Sequenz erstmals die Elastografie der gesamten Aorta in vivo. Übereinstimmend mit den Kenntnissen aus Histologie und Physiologie über segmentale Unterschiede in der Pufferfunktion und im histologischen Aufbau der Aorta konnten auch mittels MRE die segmental unterschiedlichen elastischen Eigenschaften aufgezeigt werden.











### 3 Diskussion

Mit etwa einem Drittel aller Todesfälle stellen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems in Deutschland und auch weltweit weiterhin die häufigste Todesursache dar (71, 72). Im Jahre 2017 verstarben weltweit circa 17,8 Millionen Menschen unmittelbar an einem unerwünschten kardiovaskulären Ereignis oder an den Langzeitfolgen einer kardiovaskulären Erkrankung (71). Für Deutschland betrug diese Zahl im gleichen Zeitraum 344 524 Menschen (72). Auf globaler Ebene bedeutet dies trotz der rapiden Weiterentwicklung der Medizin einen Anstieg der Todeszahlen um 21,9% innerhalb von 10 Jahren (2007-2017) (71). Aus diesem Grunde nehmen die Prävention und Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen eine zunehmend wichtigere Rolle ein und haben konsequent Einzug in eigenständige Leitlinien erhalten (73-75).

In den letzten zwei Dekaden hat sich die arterielle Steifigkeit zu einem wichtigen Marker der kardiovaskulären Gesundheit entwickelt (11-13, 76). In prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme der arteriellen Steifigkeit mit einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate verbunden ist (77). Weitere unabhängige Assoziationen bestehen mit einer Zunahme der koronaren Kalklast und unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse sowie mit der Entstehung einer linksventrikulären Hypertrophie (16, 78). Das Alter stellt den wichtigsten Einflussfaktor auf die Zunahme der Steifigkeit der Aorta dar. Die fortwährende mechanische Belastung der Gefäßwand durch den Auswurf des Herzens führt zu einer progredienten Fragmentierung des Elastins (17, 79). Gleichzeitig nimmt im Laufe des Alters die Aktivität von Kollagenasen ab, sodass das wesentlich weniger elastische Kollagen Typ I in der Tunica media akkumuliert (80). Neben der arteriellen Hypertonie und den anderen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wurden weitere Einflüsse identifiziert, die eine Steifigkeitszunahme der Aorta beschleunigen.

Chronische Inflammationen, eine erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut oder eine erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führen zu einem Remodeling der Gefäßwand und ebenfalls zu einem „verfrühten vaskulären Altern“ (59, 81-84). Die aktuell als Goldstandard zur Verfügung stehenden Methoden der arteriellen Steifigkeitsmessung basieren auf nicht-bildgebenden Methoden und bieten lediglich ein indirektes Maß für die Gefäßsteifigkeit (21). Hiervon abgesehen ist die Bildgebung jedoch etablierter Bestandteil in der Diagnostik und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen und es besteht eine zunehmende Evidenz, dass insbesondere die quantitative und funktionelle Bildgebung eine maßgebliche Rolle in der Gesundheitsvorsorge spielen kann (85-88). Vor diesem Hintergrund bietet die Elastografie als ein Alleinstellungsmerkmal die vielversprechende Möglichkeit sowohl physiologische als auch pathologische Veränderungen der Aortenelastizität in vivo zu quantifizieren.

### **Ultraschallelastografie**

In einer ersten Machbarkeitsstudie (**Originalarbeit 1**) wurde geprüft, inwiefern mittels zeitharmonischer Ultraschallelastografie elastische Kenngrößen der Aortenwand erhoben werden können. Hierbei konnte die Scherwellenamplitude (SWA) zu verschiedenen Zeitpunkten des kardialen Zyklus abgeleitet werden. In Arbeiten zu der kardialen Magnetresonanzelastografie wurde nachgewiesen, dass die SWA in einem indirekt proportionalen Verhältnis zum Schermodul steht und somit zur Beschreibung von elastischen Gewebeeigenschaften geeignet ist (35, 36, 42). Die SWA zeigte in unserer Arbeit in allen Teilnehmergruppen innerhalb der Aortenwand eine zyklische Veränderung im Laufe der Herzaktion. Während der Systole kam es zu einem Abfall der SWA, der sich durch eine Steifigkeitszunahme der Aortenwand im Rahmen der Distension durch die wandernde Pulswelle erklären lässt (89). Analog hierzu stieg die SWA in der Diastole wiederum an. Die zyklische Variation der SWA, ausgedrückt als Differenz zwischen diastolischer und

systolischer SWA ( $\Delta$ SWA), war bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie sowohl im Vergleich mit jungen als auch mit älteren Gesunden signifikant geringer ( $p = 0,002$  bzw.  $p = 0,01$ ). Die festgestellten Unterschiede bezüglich  $\Delta$ SWA fußen auf der aufgrund der arteriellen Hypertonie erhöhten Steifigkeit der Aorta und der somit reduzierten Distensibilität des Gefäßes (90). Auf die Notwendigkeit einer Unterscheidung zwischen systolischen und diastolischen Kenngrößen der Aortensteifigkeit wird von mehreren Autoren hingewiesen (21, 91). Kenyhercz et al. konnten mittels MRE der Aorta ebenfalls zyklische Veränderungen der Wandsteifigkeit nachweisen, wobei die endsystolisch gemessene Steifigkeit eine stärkere Korrelation mit dem Alter aufwies (46). Die Studiengruppe wies jedoch auch auf die Limitation der MRE hinsichtlich einer geringen zeitlichen Auflösung hin. Insofern scheint die von uns evaluierte Ultraschallelastografie aufgrund ihrer höheren zeitlichen Auflösung eine Alternative darzustellen. Die typischen Nachteile der Ultraschallbildgebung gegenüber den überlagerungsfreien Schnittbildverfahren, beispielsweise eine eingeschränkte Beurteilbarkeit aufgrund der Patientenkonstitution oder von Darmgasüberlagerungen, gelten jedoch auch für die USE. Als eine weitere Limitation ist der in **Originalarbeit 1** gewählte monofrequente Ansatz anfällig gegenüber einer Dispersion des Schermoduls (34, 56).

Basierend auf den Erkenntnissen aus **Originalarbeit 1** wurde die THE der Aorta weiterentwickelt. Neben der Nutzung einer multifrequenten Anregung wurde ein Algorithmus verwendet, der die Berechnung von Elastogrammen im gesamten Sichtfeld erlaubt (54). Auf den Elastogrammen konnte zudem statt der Scherwellenamplitude nun die Scherwellengeschwindigkeit als direktes Maß der Gewebeelastizität ermittelt werden. Es gelang eine sichere Identifizierung der Aortenwand im B-Bild und auch auf den Elastogrammen (vergleiche Abbildung 2 in **Originalarbeit 2**). Geprüft wurde der Einfluss des Alterns und der arteriellen Hypertonie auf die gemessene Scherwellengeschwindigkeit. Der

Einfluss des Alterns auf die arterielle Steifigkeit wurde bereits in den 1920ern von Bramwell und Hill beschrieben und seitdem auch in größeren Populationsstudien belegt (92). McEniery et al. konnten so in einem Kollektiv von 998 gesunden Probanden eine signifikante Zunahme der aortalen PWV im Laufe des Alters, insbesondere ab der fünften Dekade, feststellen (93). Avolio et. al untersuchten 480 gesunde Probanden mit einem niedrigen Risikoprofil für eine Atherosklerose (79). Die Arbeitsgruppe konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und aortaler PWV nachweisen, der zudem aufgrund der Gruppeneigenschaften weitgehend frei von Überlagerungseffekten durch eine parallel vorliegende Atherosklerose war. In unserer Arbeit konnte in der Subgruppe der 50 gesunden Probanden mittels linearer Regression ebenfalls ein signifikanter Einfluss des Alters auf die gemessene Aortensteifigkeit festgestellt werden: pro Lebensjahr stieg die gemessene Scherwellengeschwindigkeit um 0,024 m/s an ( $p < 0,001$ ). Die THE war somit in der Lage den Alterseffekt suffizient abzubilden. Auch nach Altersadjustierung wies die Gruppe der untersuchten Hypertoniker eine signifikant höhere mediane Scherwellengeschwindigkeit auf (0,24 m/s versus 0,07 m/s;  $p < 0,001$ ). Inwiefern eine arterielle Hypertonie Ursache oder Folge einer erhöhten arteriellen Steifigkeit ist, ist Bestandteil einer kontroversen Diskussion (15, 94-97). Zum einen erhöht eine arterielle Hypertonie den pulsatilen Stress auf die Aortenwand, beschleunigt hierdurch die Elastinfragmentation und führt somit zu einem „verfrühten vaskulären Altern“ (59, 94). Zum anderen trägt eine Zunahme der Aortensteifigkeit zu einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks und des Pulsdrucks bei, indem reflektierte Pulswellen aufgrund der verkürzten Laufzeit früher eintreffen und die primäre Pulswelle augmentieren (98). Mittels THE der Aorta konnte zwar zwischen dem Alterungsprozess und einer pathologisch erhöhten Aortensteifigkeit im Rahmen der arteriellen Hypertonie unterschieden werden. Das zeitliche Verhältnis von Entstehung eines Hypertonus und Erhöhung der Aortensteifigkeit konnte jedoch aufgrund

des Querschnittsdesigns der **Originalarbeit 2** nicht weiter ergründet werden. Zukünftige Studien zur THE der Aorta müssten hierfür auf Langzeitbeobachtungen basieren, die sowohl die Entstehung eines Bluthochdrucks als auch vorhergehende oder begleitende Veränderungen der Aortensteifigkeit verfolgen. Ein Unterschied der Aortensteifigkeit bei Normotensiven und Hypertonikern konnte auch in Studien anderer Elastografie-Arbeitsgruppen nachgewiesen werden. Kolipaka et al. untersuchten vier gesunde Probanden und vier Patienten mit einer arteriellen Hypertonie mittels MRE und stellten eine signifikant höhere Steifigkeit der Aorta abdominalis in der Gruppe der Patienten fest (48). Dong et al. wiesen im Schweinemodell mittels MRE einen Anstieg der Aortensteifigkeit nach Induktion einer arteriellen Hypertonie durch Anlegen von Page-Nieren nach (45). Im Rahmen von Elastografiestudien der Aorta ist das in **Originalarbeit 2** untersuchte Kollektiv das bisher größte. Die Unterscheidung zwischen physiologischem Alterseffekt und einer pathologisch erhöhten Aortensteifigkeit gelang mittels THE mit einer hohen diagnostischen Güte (83% Sensitivität, 98% Spezifität; Fläche unter der Kurve = 0,966). Auch die gute Reproduzierbarkeit und die hohe Intra- und Interobserverübereinstimmung der THE in dieser Arbeit verdeutlichen das Potential der Technik zur Detektion einer pathologischen Steifigkeitserhöhung der Aorta.

Neben Einflüssen durch einen längerfristig erhöhten Blutdruck müssen auch kurzfristige Blutdruckschwankungen bei der Messung der arteriellen Steifigkeit berücksichtigt werden. Kim et al. maßen bei Patienten, die sich einer Koronarangiografie unterzogen, invasiv die aortale Pulswellengeschwindigkeit und konnten eine signifikante Korrelation zwischen Pulswellengeschwindigkeit und mittlerem arteriellen Druck beziehungsweise Pulsdruck feststellen (99). Auch elastografische Techniken scheinen eine Abhängigkeit von dem vorherrschenden Blutdruck aufzuweisen. Sowohl die Messungen in **Originalarbeit 2** als auch die Ergebnisse von Dong et al. zeigen eine moderate Korrelation der

Elastizitätsparameter mit dem MAD (45). Widman et al. wiesen bei Nutzung einer ultraschallbasierten Scherwellenelastografie ex vivo in Schweineaorten einen nahezu linearen Anstieg des Schermoduls in einem Druckbereich von 20 bis 120 mmHg nach (67). Unabhängig von der verwendeten Methode sollte daher die ermittelte arterielle Steifigkeit als effektive Steifigkeit betrachtet werden, die sich aus den intrinsischen visko-elastischen Eigenschaften der Gefäßwand und den vorherrschenden Druckverhältnissen zusammensetzt. Von mehreren Autoren wird auf die Blutdruckabhängigkeit der arteriellen Steifigkeit als Störfaktor im Rahmen der kardiovaskulären Risikostratifizierung und des Therapiemonitorings hingewiesen (21, 62, 100). In **Originalarbeit 3** wurde daher der Einfluss des intravasalen Drucks auf die mittels THE gemessene Scherwellengeschwindigkeit in der Aortenwand in einem ex vivo Schweinemodell geprüft. Unter Annahme eines physiologischen MAD zwischen 30 und 110 mmHg wurde bei frisch explantierten Schweineaorten und bei mittels Formalin künstlich versteiften Aorten in 10 mmHg-Schritten die Scherwellengeschwindigkeit in der Gefäßwand gemessen (68, 69). Der Einfluss des intravasalen Drucks war zwar in einer linearen Regressionsanalyse mit einer Zunahme der Scherwellengeschwindigkeit um 0,017 m/s (unbehandelte Aorten) beziehungsweise 0,02 m/s (formalingetränkte Aorten) pro 10 mmHg signifikant ( $p = 0,001$ ). Eine weiterführende Slope-Analyse zeigte jedoch, dass der intravasale Druck effektiv nur einen geringen Anteil an der gemessenen Scherwellengeschwindigkeit hatte. Dieser betrug 2,50% und 1,89% bei 30 mmHg und 8,60% und 6,61% bei 110 mmHg in unbehandelten beziehungsweise in formalingetränkten Aorten. Die mediane Scherwellengeschwindigkeit betrug bei 110 mmHg 2,28 m/s (Interquartilabstand 0,07 m/s) in den unbehandelten Aorten und 3,38 m/s (Interquartilabstand 0,01 m/s) in den formalingetränkten Aorten. Der Einfluss des Blutdrucks ist folglich deutlich geringer ausgeprägt als der einer pathologischen Gewebeersteifung. Eine Limitation der Studie ist, dass die viskoelastischen Eigenschaften der

Aortenpräparate nicht zusätzlich mittels Rheometermessung bestimmt werden konnten, da die Präparate nach den durchgeführten Versuchen nicht mehr ausreichend mechanisch stabil waren. Um dieses Problem zu umgehen hätten zusätzlich Vergleichspräparate ohne vorherige Elastografie mittels Rheometrie untersucht werden müssen. Dennoch ist aufgrund der Erkenntnisse anzunehmen, dass auch in vivo eine zuverlässige Detektion einer pathologisch erhöhten Aortensteifigkeit selbst bei einem hohen MAD gelingt. Auch ein schwankender Blutdruck hätte bei Verlaufskontrollen im Intervall so nur einen geringen Einfluss auf die mit der THE gemessene Scherwellengeschwindigkeit. Übereinstimmend mit Erkenntnissen aus der Literatur konnte darüber hinaus in **Originalarbeit 3** mit einer multivariaten Analyse nachgewiesen werden, dass Veränderungen der Gefäßgeometrie keinen signifikanten Einfluss auf die gemessene Wandsteifigkeit haben (101, 102).

In Ergänzung zu den bisherigen Ergebnissen wurde in **Originalarbeit 4** geprüft, inwiefern die THE sensitiv gegenüber kurzfristigen Veränderungen des Volumenstatus im arteriellen und venösen System ist. Analog zu den Erkenntnissen von Jordan et al. hatte die Ingestion von 1 Liter Trinkwasser in unserem jungen, gesunden Kollektiv keinen Einfluss auf den systolischen und diastolischen Blutdruck ( $p = 0,67$  und  $p = 0,388$ ). Als Ausdruck des gesteigerten intravasalen Drucks stieg das Schlagvolumen jedoch signifikant von im Mittel  $61,7 \pm 2,2$  ml auf  $67,9 \pm 2,1$  ml an ( $p = 0,031$ ). Der Einfluss des intravasalen Volumens auf die Gefäßwandsteifigkeit konnte somit separat von dem bereits in **Originalarbeit 3** geprüften Einfluss des Blutdrucks betrachtet werden. Die gemessene Scherwellengeschwindigkeit in der Aorta abdominalis wies nach Volumengabe keinen signifikanten Anstieg auf ( $p = 0,792$ ). Darüber hinaus war die gemessene mittlere Scherwellengeschwindigkeiten verglichen mit gleichaltrigen Probanden in **Originalarbeit 2** über beide Kollektive hinweg mit  $2,14 \pm 0,13$  m/s (nüchtern)

beziehungsweise  $2,15 \pm 0,16$  m/s (nach Volumengabe) ähnlich. Die in der Wand der Vena cava inferior gemessene SWS stieg hingegen sowohl durch Volumengabe als auch durch Autotransfusion (Beinhochlagerung) über alle vier Messzeitpunkte hinweg an (jeweils  $p < 0,001$ ). Als nicht-invasiv gemessenes Korrelat des zentralvenösen Drucks sank der Kollapsibilitätsindex der Vena cava inferior mit zunehmenden Volumen von initial  $58 \pm 13\%$  auf  $35 \pm 12\%$  ab. Die Ergebnisse der **Originalarbeit 4** zeigen, dass die THE sensitiv gegenüber Volumenveränderungen im zentralen vaskulären System ist und dessen physiologische Anpassungsprozesse abbilden kann. Die Vena cava inferior als Kapazitätsgefäß wies mit zunehmendem intravasalem Volumen und als Ausdruck der zunehmenden Distension durch den ansteigenden zentralvenösen Druck einen Anstieg der Wandsteifigkeit auf. Der arterielle Blutdruck und die Wandsteifigkeit in der Aorta abdominalis veränderten sich aufgrund der durch Barorezeptoren gesteuerten Regulationsmechanismen im arteriellen System jedoch nicht (103, 104). Bereits zuvor konnte in der AG Elastografie gezeigt werden, dass die THE sensitiv gegenüber Volumenveränderungen ist. Sowohl Ipek-Ugay et al. als auch Tzschätzsch et al. wiesen einen Anstieg der in der Leber gemessenen Scherwellengeschwindigkeit nach Ingestion von Trinkwasser nach (54, 70).

Im Gegensatz zu dem in **Originalarbeit 1** verwendeten Algorithmus zur Bestimmung der Scherwellenamplitude erlaubt das Postprocessing der in den **Originalarbeiten 2-4** verwendeten Methode aktuell die Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit nicht über den gesamten Herzzyklus hinweg. Grund ist, dass die wandernde Pulswelle während der Systole eine starke Deflexion der Gefäßwand verursacht, sodass das Nachverarbeitungsprogramm die propagierenden Scherwellen nicht suffizient von der axialen Gewebeanslenkung durch die Pulswelle abgrenzen kann. Der Ansatz der **Originalarbeit 1** – nämlich die Betrachtung zyklischer Veränderungen der aortalen Wandsteifigkeit – konnte

dementsprechend nicht weiterverfolgt werden. Dem gegenüber stehen jedoch signifikante Verbesserungen im Untersuchungsablauf. Zum einen konnte auf eine aufwendige EKG-Registrierung verzichtet werden. Somit lassen sich potentiell auch Patienten mit kardialen Arrhythmien untersuchen, da die Abfolge von Systole und Diastole im akquirierten B-Bild-Film anhand der Auslenkung der Aortenwand bestimmt werden kann. Zum anderen erlaubt eine B-Bild basierte Methode zeitgleich die Beurteilung der Aortenmorphologie. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Zielgruppe der THE von Bedeutung, da im gleichen Untersuchungszug auch die Plaquelast der Aorta und eventuell vorhandene Aneurysmata erfasst werden können. Die Ergebnisse aus den **Originalarbeiten 2-4** zeigen, dass die THE eine robuste Methode zur Detektion einer erhöhten arteriellen Steifigkeit bietet, die nur in geringem Maße blutdruckabhängig ist und im arteriellen Kompartiment keinem Einfluss durch kurzfristige Volumenschwankungen unterliegt. Neben der Früherkennung subklinischer Veränderungen der arteriellen Steifigkeit bietet die Methode jedoch auch das Potential zum Monitoring einer antihypertensiven Therapie. In pharmazeutischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Medikamente zur Behandlung einer arteriellen Hypertension auch blutdruckunabhängig eine Verringerung der arteriellen Steifigkeit bewirken können (105, 106). Insbesondere Medikamente, die Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems haben (Inhibitoren des Angiotensin Converting Enzyme, AT1-Rezeptor-Antagonisten), reduzierten die arterielle Steifigkeit durch eine Hemmung des Gefäßwandremodelings (97, 107, 108). In zukünftigen Studien könnte geprüft werden, inwiefern sich diese medikamentösen Einflüsse auch in den mittels der zeitharmonischen Ultraschallelastografie erfassten Elastizitätsparametern der Aortenwand widerspiegeln.

## Magnetresonanzelastografie der Aorta

Während mit elastografischen Techniken bereits in mehreren Arbeiten elastische Kenngrößen der Aorta abdominalis abgeleitet werden konnten, liegen in der Literatur keine Daten zu den thorakalen Anteilen der Aorta vor. In **Originalarbeit 5** wurde erstmals die Scherwellengeschwindigkeit in der Aorta ascendens und in der Aorta descendens gemessen. Die mediane Scherwellengeschwindigkeit nahm von der Aorta ascendens (1,62 m/s, Interquartilabstand 0,16 m/s), über die Aorta descendens (2,40 m/s, Interquartilabstand 0,24 m/s) hin zur Aorta abdominalis (2,48 m/s, Interquartilabstand 0,58 m/s) zu. Die Aorta ascendens war im Vergleich zu den übrigen Segmenten signifikant weniger steif ( $p < 0,001$ ). Die in unserer Studie ermittelte Zunahme der Steifigkeit von proximal nach distal deckt sich mit dem vermuteten Maximum des Windkessel effekts in der thorakalen Aorta und mit histologischen Kenntnissen über segmentale Unterschiede der Aortenelastizität (9, 10, 109). Die potenzielle klinische Bedeutung dieser segmentalen Unterschiede konnte in zwei MRT-basierten Studien aufgezeigt werden. Redheuil et al. und Rogers et al. bestimmten bei gesunden Probanden verschiedenen Alters die Pulswellengeschwindigkeit beziehungsweise die Distensibilität der Aorta und wiesen die frühesten altersbedingten Veränderungen jeweils in der proximalen Aorta nach (90, 110). In einer echokardiografischen Studie von Ghaderi et al. bestand zudem eine signifikante, inverse Korrelation zwischen Strain und Distensibilität der Aorta ascendens und Schweregrad einer koronaren Herzkrankheit (111). Die Möglichkeit der direkten Steifigkeitsmessung in der thorakalen Aorta mit der in **Originalarbeit 5** evaluierten Technik ist vor diesem Hintergrund ein signifikanter Fortschritt. In Übereinstimmung mit bisherigen Studien zur MRE der Aorta abdominalis bestand in unserem Kollektiv in linearen Regressionsanalysen ein signifikanter Einfluss von Alter und PWV auf die gemessene Scherwellengeschwindigkeit ( $R^2 = 0,080$ ;  $p < 0,001$  bzw.  $R^2 = 0,080$ ,  $p = 0,001$ ). Sowohl Damughatla als auch

Kenyhercz et al. konnten bei gesunden Probanden mittels monofrequenter MRE der abdominalen Aorta ebenfalls eine Korrelation zwischen Alter und Aortensteifigkeit beziehungsweise zwischen MRT-basiert gemessener PWV und Aortensteifigkeit nachweisen (44, 46). In **Originalarbeit 5** wurde zusätzlich der Verlustwinkel  $\varphi$  als Maß der Viskosität ausgewertet. Der Verlustwinkel  $\varphi$  betrug im Median 0,916 rad (Interquartilabstand 0,055 rad) in der Aorta ascendens, 0,903 rad (Interquartilabstand 0,12 rad) in der Aorta descendens und 0,806 rad (Interquartilabstand 0,148 rad) in der Aorta abdominalis und unterschied sich signifikant zwischen der Aorta ascendens und der Aorta abdominalis ( $p = 0,02$ ). Die Zunahme der Scherwellengeschwindigkeit mit einer parallelen Abnahme des Verlustwinkels könnte Ausdruck der von proximal nach distal abnehmenden Dämpfungsleistung der Aorta sein. Einschränkend muss beachtet werden, dass der Verlustwinkel  $\varphi$  bei der Inversion mittels eines Gradienten zweiter Ordnung abgeleitet wird und somit im Vergleich zu der Scherwellengeschwindigkeit anfälliger gegenüber Bildrauschen ist (57). Die Vorteile der MRE der Aorta ergeben sich aus der Möglichkeit die für den Ultraschall nicht einsehbaren thorakalen Segmente der Aorta darzustellen und das gesamte Gefäß während einer Messung zu untersuchen. Veränderungen der gewebemechanischen Eigenschaften der Aorta im Rahmen einer pathologischen Steifigkeitszunahme können so in Bezug auf den gesamten Gefäßbaum evaluiert werden. Die Nachteile der MRE bestehen zum einen in den üblichen Limitationen der MRT hinsichtlich einer vergleichsweise geringen zeitlichen Auflösung, langer Untersuchungszeiten und inkompatibler Implantate. Zum anderen erfordert die MRE zusätzliche technische Installationen im Untersuchungsraum. Weitere Studien in weitaus größeren Kollektiven sind zudem notwendig, um den Einfluss des Alters und einer arteriellen Hypertonie auf segmentale Steifigkeitsveränderungen detaillierter zu untersuchen. Zukünftig könnte die MRE im Kontext der kardiovaskulären Risikostratifizierung auch mit herkömmlichen Sequenzen aus der

kardiovaskulären Bildgebung kombiniert werden, um beispielsweise gleichzeitig die Herzfunktion mittels CINE-Sequenzen zu bestimmen. Ein ähnlicher Ansatz wurde zuletzt von Stoiber et al. evaluiert, die die konventionelle kardiale MRT um Distensibilitätsmessungen der Aorta erweitert haben (112).

## 4 Zusammenfassung

Mit der Elastografie steht ein einzigartiges bildgebendes Verfahren zur Verfügung, das in vivo eine Quantifizierung viskoelastischer Eigenschaften des menschlichen Gewebes ermöglicht. Daher wurde in dieser Arbeit die Ultraschall- und Magnetresonanztomografie zur gewebemechanischen Untersuchung der Aorta weiterentwickelt und getestet. Im ersten Teil der Habilitationsarbeit wurde die zeitharmonische Ultraschallelastografie der Aorta ausführlich evaluiert. In einer ersten Machbarkeitsstudie konnte bei 30 gesunden Probanden und 5 Patienten die Scherwellenamplitude (SWA) und deren zyklische Variation in Systole und Diastole als Elastizitätsparameter der Aortenwand erhoben werden. Hier zeigte sich eine hohe Sensitivität des Parameters  $\Delta$ SWA (Differenz von systolischer zu diastolischer SWA) gegenüber einer pathologisch erhöhten Aortensteifigkeit bei Hypertonikern. Die basierend auf den ersten Erkenntnissen weiterentwickelte THE erlaubte die direkte Messung der Scherwellengeschwindigkeit und wurde in einem Kollektiv von insgesamt 50 gesunden Probanden und 24 langjährigen Hypertonikern unterschiedlichen Alters evaluiert. Zum einen konnte der aus der Literatur bekannte Einfluss des Alterns auf die arterielle Steifigkeit nachgewiesen werden. Zum anderen gelang die Detektion einer altersunabhängig erhöhten arteriellen Steifigkeit in der Gruppe der Patienten. Die hohe Sensitivität und Spezifität der THE gegenüber einer erhöhten Gefäßsteifigkeit bestätigte sich im Vergleich mit der parallel gemessenen PWV. Exzellente Werte in der Intra- und Interrater-Übereinstimmung sowie gute bis exzellente Ergebnisse in der kurz- und langfristigen Reproduzierbarkeit unterstrichen das diagnostische Potential der Methode. Die Robustheit der THE gegenüber Messeinflüssen konnte in zwei weiteren Arbeiten gezeigt werden. In einem ex vivo Schweinmodell wurde der Einfluss des intravasalen Drucks auf die Messung der Scherwellengeschwindigkeit in frisch explantierten und in künstlich mittels Formalin versteiften Aorten geprüft. Es zeigte sich zwar ein statistisch

signifikanter Einfluss des Blutdrucks. Dieser hatte in physiologischen Bereichen des arteriellen Mitteldrucks effektiv jedoch nur einen geringen Anteil an der gemessenen Scherwellengeschwindigkeit in einem Bereich von 1,89 – 8,60%. Übereinstimmend mit den Kenntnissen aus der Physiologie zeigte sich in einer weiteren Arbeit mit 20 gesunden Probanden, dass eine kurzfristige Steigerung des intravasalen Volumens keinen Einfluss auf die gemessene arterielle Steifigkeit hat. Die Sensitivität der THE gegenüber Volumenänderungen konnte parallel anhand von Messungen in der Wand der Vena cava inferior nachgewiesen werden. Durch Volumengabe und durch Autotransfusion stieg die in der Venenwand gemessene Steifigkeit analog zu einem Abfall des Kollapsibilitätsindex an.

Im zweiten Teil der Habilitationsarbeit wurde die multifrequente Magnetresonanzelastografie zur Anwendung in der Aorta weiterentwickelt. In einem Kollektiv von 20 gesunden Probanden gelang eine Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit in der Aorta ascendens, Aorta descendens und Aorta abdominalis. Übereinstimmend mit Kenntnissen aus der Physiologie und Histologie konnte das Maximum der Aortenelastizität in den thorakalen Segmenten und eine Abnahme der Elastizität von proximal nach distal nachgewiesen. Trotz der hohen technischen Anforderungen aufgrund der Beweglichkeit und der guten mechanischen Abschirmung der Aorta erwies sich die Technik als ausreichend robust, um bei allen Probanden eine erfolgreiche Messung der Scherwellengeschwindigkeit in allen drei Segmenten durchzuführen.

Die in dieser Habilitationsarbeit durchgeführten Untersuchungen zeigen das große Potential der Ultraschall- und Magnetresonanzelastografie zur nicht-invasiven Quantifizierung der Aortensteifigkeit im Kontext des Alterns und kardiovaskulärer Erkrankungen.

## 5 Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind

1. **Schaafs LA**, Tzschätzsch H, van der Giet M, Reshetnik A, Steffen IG, Hamm B, Braun J, Sack I, Elgeti T. Time-harmonic ultrasound elastography of the descending abdominal aorta: initial results. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(11):2550-2557.
2. **Schaafs LA**, Tzschätzsch H, Reshetnik A, van der Giet M, Braun J, Hamm B, Sack I, Elgeti T. Ultrasound Time-Harmonic Elastography of the Aorta: Effect of Age and Hypertension on Aortic Stiffness. *Invest Radiol.* 2019;54(11):675-680
3. **Schaafs LA**, Tzschätzsch H, Steffen IG, Braun J, Hamm B, Sack I, Elgeti T. Quantification of aortic stiffness by ultrasound time-harmonic elastography: the effect of intravascular pressure on elasticity measures in a porcine model. *Invest Radiol.* 2020;55(3):174-180.
4. **Schaafs LA**, Tzschätzsch H, Figiel C, van der Giet M, Reshetnik A, Hamm B, Sack I, Elgeti T. Quantitative Time-Harmonic Ultrasound Elastography of the Abdominal Aorta and Inferior Vena Cava. *Ultrasound Med Biol.* 2019;45(9):2349-2355.
5. **Schaafs LA\***, Schrank F\*, Warmuth C, Steffen IG, Braun J, Hamm B, Sack I, Elgeti T. Steady-State Multifrequency Magnetic Resonance Elastography of the Thoracic and Abdominal Human Aorta – Validation and Reference Values. *Invest Radiol.* 2020;55(7): 451-456.

\* equally contributing

## 6 Literatur

1. O'Rourke MF. Vascular impedance in studies of arterial and cardiac function. *Physiological Reviews*. 1982;62(2):570-623.
2. Mattace-Raso F, van der Cammen T, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp M, et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
3. Reymond P, Westerhof N, Stergiopoulos N. Systolic Hypertension Mechanisms: Effect of Global and Local Proximal Aorta Stiffening on Pulse Pressure. *Annals of Biomedical Engineering*. 2012;40(3):742-9.
4. Frank O. The basic shape of the arterial pulse. First treatise: mathematical analysis. 1899. *J Mol Cell Cardiol*. 1990;22(3):255-77.
5. Cocciolone AJ, Hawes JZ, Staiculescu MC, Johnson EO, Murshed M, Wagenseil JE. Elastin, arterial mechanics, and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(2):H189-H205.
6. Parker KH. A brief history of arterial wave mechanics. *Med Biol Eng Comput*. 2009;47(2):111-8.
7. Dingemans KP, Teeling P, Lagendijk JH, Becker AE. Extracellular matrix of the human aortic media: An ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media. *Anatomical Rec*. 2000;258(1):1-14.
8. Wolinsky H, Daly MM. A method for the isolation of intima-media samples from arteries. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1970;135(2):364-8.
9. Wolinsky H, Glagov S. Structural basis for the static mechanical properties of the aortic media. *Circulation research*. 1964;14:400-13.
10. Wolinsky H, Glagov S. A Lamellar Unit of Aortic Medial Structure and Function in Mammals. *Circulation Research*. 1967;20(1):99-111.
11. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2002;39(1):10-5.
12. Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population. *Circulation*. 2006;113(5):664-70.
13. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: Methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *International Journal of Cardiology*. 2010;138(2):112-8.

14. Franklin Stanley S, Gustin W, Wong Nathan D, Larson Martin G, Weber Michael A, Kannel William B, et al. Hemodynamic Patterns of Age-Related Changes in Blood Pressure. *Circulation*. 1997;96(1):308-15.
15. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial Stiffness and Hypertension. *Hypertension*. 2010;55(1):9-14.
16. Ichikawa K, Sakuragi S, Nishihara T, Tsuji M, Mori A, Yokohama F, et al. Influence of arterial stiffness on cardiovascular outcome in patients without high blood pressure. *Heart*. 2018;104(4):318.
17. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical Factors in Arterial Aging A Clinical Perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):1-13.
18. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005;45(4):652-8.
19. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003;63(5):1852-60.
20. Palta P, Sharrett AR, Wei J, Meyer ML, Kucharska-Newton A, Power MC, et al. Central Arterial Stiffness Is Associated With Structural Brain Damage and Poorer Cognitive Performance: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(2).
21. Laurent S, Cockcroft J, Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006;27(21):2588-605.
22. Berry CL, Gosling RG, Laogun AA, Bryan E. Anomalous iliac compliance in children with a single umbilical artery. *Brit Heart J*. 1976;38(5):510.
23. Newman DL, Lallemand RC. The effect of age on the distensibility of the abdominal aorta of man. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1978;147(2):211-4.
24. O'Donnell M. NMR blood flow imaging using multiecho, phase contrast sequences. *Medical Physics*. 1985;12(1):59-64.
25. Hickson SS, Butlin M, Graves M, Taviani V, Avolio AP, McEniery CM, et al. The Relationship of Age With Regional Aortic Stiffness and Diameter. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(12):1247-55.
26. Luo J, Li RX, Konofagou EE. Pulse wave imaging of the human carotid artery: an in vivo feasibility study. *Ieee Transactions Ultrasonics Ferroelectr Freq Control*. 2012;59(1):174-81.
27. Honda T, Yano K, Matsuoka H, Hamada M, Hiwada K. Evaluation of Aortic Distensibility in Patients with Essential Hypertension by Using Cine Magnetic Resonance Imaging. *Angiology*. 1994;45(3):207-12.

28. de Beaufort HW, Nauta FJ, Conti M, Cellitti E, Trentin C, Faggiano E, et al. Extensibility and Distensibility of the Thoracic Aorta in Patients with Aneurysm. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2017;53(2):199-205.
29. Morrison TM, Choi G, Zarins CK, Taylor CA. Circumferential and longitudinal cyclic strain of the human thoracic aorta: age-related changes. *J Vasc Surg*. 2009;49(4):1029-36.
30. Muthupillai R, Lomas D, Rossman P, Greenleaf J, Manduca A, Ehman R. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*. 1995;269(5232):1854-7.
31. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 1991;13(2):111-34.
32. Parker KJ, Huang SR, Musulin RA, Lerner RM. Tissue response to mechanical vibrations for "sonoelasticity imaging". *Ultrasound in Medicine & Biology*. 1990;16(3):241-6.
33. Sack I. Magnetresonanz-Elastographie. *Dmw - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2008;133(6):247-51.
34. Kruse SA, Smith JA, Lawrence AJ, Dresner MA, Manduca A, Greenleaf JF, et al. Tissue characterization using magnetic resonance elastography: preliminary results\*. *Physics in Medicine and Biology*. 2000;45(6):1579-90.
35. Elgeti T, Rump J, Hamhaber U, Papazoglou S, Hamm B, Braun J, et al. Cardiac magnetic resonance elastography. Initial results. *Investigative radiology*. 2008;43(11):762-72.
36. 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. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;61(3):668-77.
37. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486-501.
38. Asbach P, Klatt D, Schlosser B, Biermer M, Muche M, Rieger A, et al. Viscoelasticity-based Staging of Hepatic Fibrosis with Multifrequency MR Elastography. *Radiology*. 2010;257(1):80-6.
39. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterology Hepatology Official Clin Pract J Am Gastroenterological Assoc*. 2014;13(3):440-51.e6.

40. Lipp A, Skowronek C, Fehlner A, Streitberger K-J, Braun J, Sack I. Progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease are associated with local reduction of in vivo brain viscoelasticity. *European radiology*. 2018;28(8):3347-54.
41. Streitberger K-J, Lilaj L, Schrank F, Braun J, Hoffmann K-T, Reiss-Zimmermann M, et al. How tissue fluidity influences brain tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(1):128-34.
42. Elgeti T, Knebel F, Hättasch R, Hamm B, Braun J, Sack I. Shear-wave Amplitudes Measured with Cardiac MR Elastography for Diagnosis of Diastolic Dysfunction. *Radiology*. 2014;271(3):681-7.
43. Woodrum DA, Romano AJ, Lerman A, Pandya UH, Brosh D, Rossman PJ, et al. Vascular wall elasticity measurement by magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance in medicine*. 2006;56(3):593-600.
44. Damughatla AR, Raterman B, Sharkey-Toppen T, Jin N, Simonetti OP, White RD, et al. Quantification of aortic stiffness using MR Elastography and its comparison to MRI-based pulse wave velocity. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015;41(1):44-51.
45. Dong H, Mazumder R, Illapani V, Mo X, White RD, Kolipaka A. In vivo quantification of aortic stiffness using MR elastography in hypertensive porcine model. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2017;78(6):2315-21.
46. Kenyhercz WE, Raterman B, Illapani V, Dowell J, Mo X, White RD, et al. Quantification of aortic stiffness using magnetic resonance elastography: Measurement reproducibility, pulse wave velocity comparison, changes over cardiac cycle, and relationship with age. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2016;75(5):1920-6.
47. Kolipaka A, Illapani V, Kalra P, Garcia J, Mo X, Markl M, et al. Quantification and comparison of 4D-flow MRI-derived wall shear stress and MRE-derived wall stiffness of the abdominal aorta. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;45(3):771-8.
48. Kolipaka A, Woodrum D, Araoz PA, Ehman RL. MR elastography of the in vivo abdominal aorta: A feasibility study for comparing aortic stiffness between hypertensives and normotensives. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;35(3):582-6.
49. Rump J, Klatt D, Braun J, Warmuth C, Sack I. Fractional encoding of harmonic motions in MR elastography. *Magnetic resonance in medicine*. 2007;57(2):388-95.
50. Tzschätzsch H, Ipek-Ugay S, Guo J, Streitberger K-J, Gentz E, Fischer T, et al. In vivotime-harmonic multifrequency elastography of the human liver. *Physics in Medicine and Biology*. 2014;59(7).
51. Tzschätzsch H, Sack I, Garcia S, Ipek-Ugay S, Braun J, Hamm B, et al. Time-Harmonic Elastography of the Liver is Sensitive to Intrahepatic Pressure Gradient and Liver Decompression after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) Implantation. *Ultrasound in medicine & biology*. 2017;43(3).

52. Schrank F, Warmuth C, Görner S, Meyer T, Tzschätzsch H, Guo J, et al. Real-time MR elastography for viscoelasticity quantification in skeletal muscle during dynamic exercises. *Magnetic resonance in medicine*. 2019;10.1002/mrm.28095.
53. Tzschätzsch H, Elgeti T, Rettig K, Kargel C, Klaua R, Schultz M, et al. In Vivo time harmonic elastography of the human heart. *Ultrasound in medicine & biology*. 2011;38(2):214-22.
54. Tzschätzsch H, Trong M, Scheuermann T, Ipek-Ugay S, Fischer T, Schultz M, et al. Two-Dimensional Time-Harmonic Elastography of the Human Liver and Spleen. *Ultrasound in Medicine & Biology*.42(11).
55. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, Salameh N, Annet L, Danse E, et al. Magnetic Resonance Elastography for the Noninvasive Staging of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;135(1):32-40.
56. Klatt D, Hamhaber U, Asbach P, Braun J, Sack I. Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency MR elastography: a study of brain and liver viscoelasticity. *Physics in Medicine and Biology*. 2007;52(24):7281-94.
57. Tzschätzsch H, Guo J, Dittmann F, Hirsch S, Barnhill E, Jöhrens K, et al. Tomoelastography by multifrequency wave number recovery from time-harmonic propagating shear waves. *Medical image analysis*. 2016;30:1-10.
58. Schrank F, Warmuth C, Tzschätzsch H, Kreft B, Hirsch S, Braun J, et al. Cardiac-gated steady-state multifrequency magnetic resonance elastography of the brain: Effect of cerebral arterial pulsation on brain viscoelasticity. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;271678X19850936.
59. Kucharska-Newton AM, Stoner L, Meyer ML. Determinants of Vascular Age: An Epidemiological Perspective. *Clinical Chemistry*. 2018;65(1):108-18.
60. Benetos A, Gautier S, Labat C, Salvi P, Valbusa F, Marino F, et al. Mortality and Cardiovascular Events Are Best Predicted by Low Central/Peripheral Pulse Pressure Amplification But Not by High Blood Pressure Levels in Elderly Nursing Home Subjects The PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1503-11.
61. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):445-52.
62. Spronck B, Heusinkveld M, Vanmolkot FH, Roodt J, Hermeling E, Delhaas T, et al. Pressure-dependence of arterial stiffness. *Journal of Hypertension*. 2015;33(2):330-8.
63. Soma J, Aakhus S, Dahl K, Slordahl S, Wiseth R, Wideroe TE, et al. Hemodynamics in white coat hypertension compared to ambulatory hypertension and normotension. *Am J Hypertens*. 1996;9(11):1090-8.

64. Ngim CA, Abdul Rahman AR, Ibrahim A. Pulse wave velocity as an index of arterial stiffness: a comparison between newly diagnosed (untreated) hypertensive and normotensive middle-aged Malay men and its relationship with fasting insulin. *Acta Cardiol.* 1999;54(5):277-82.
65. Stompor T, Rajzer M, Sulowicz W, Dembinska-Kiec A, Janda K, Kawecka-Jaszcz K, et al. An association between aortic pulse wave velocity, blood pressure and chronic inflammation in ESRD patients on peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs.* 2003;26(3):188-95.
66. Nürnberger J, Dammer S, Opazo Saez A, Philipp T, Schäfers RF. Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. *Journal of Human Hypertension.* 2003;17(3):153-8.
67. Widman E, Maksuti E, Amador C, Urban MW, Caidahl K, Larsson M. Shear Wave Elastography Quantifies Stiffness in Ex Vivo Porcine Artery with Stiffened Arterial Region. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2016;42(10):2423-35.
68. How RA, Glaser JJ, Schaub LJ, Fryer DM, Ozuna KM, Morgan CG, et al. Pre-hospital adenosine, lidocaine and magnesium has inferior survival compared to tactical combat casualty care resuscitation in a porcine model of prolonged hemorrhagic shock. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* Publish Ahead of Print.
69. Khanafer K, Schlicht, Berguer R. How Should We Measure and Report Elasticity in Aortic Tissue? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2013;45(4):332-9.
70. Ipek-Ugay S, Tzschätzsch H, Hudert C, Garcia S, Fischer T, Braun J, et al. Time Harmonic Elastography Reveals Sensitivity of Liver Stiffness to Water Ingestion. *Ultrasound in medicine & biology.* 2016;42(6).
71. Collaborators GBDCoD, Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1736-88.
72. Bundesamt für Statistik. Todesursachenstatistik 2017 [accessed on 10<sup>th</sup> January 2020]. Available from: <https://www.genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=previous&levelindex=2&step=2&titel=Ergebnis&levelid=1580294566896&acceptscookies=false>.
73. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal.* 2016;37(29):2315-81.

74. Chamnan P, Simmons RK, Khaw K-T, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *Bmj Br Medical J*. 2010;340(apr23 2):c1693.
75. Haroon SL, Whincup PH, Lennon LT, Wannamethee SG, Capewell S, Morris RW. How Much of the Recent Decline in the Incidence of Myocardial Infarction in British Men Can Be Explained by Changes in Cardiovascular Risk Factors? *Circulation*. 2008;117(5):598-604.
76. Laurent Sp, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
77. Varik BJv, Vossen LM, Rennenberg RJ, Stoffers HE, Kessels AG, Leeuw PWd, et al. Arterial stiffness and decline of renal function in a primary care population. *Hypertens Res*. 2017;40(1):73-8.
78. Watabe D, Hashimoto J, Hatanaka R, Hanazawa T, Ohba H, Ohkubo T, et al. Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Arterial Stiffness: The Ohasama Study. *American Journal of Hypertension*. 2006;19(12):1199-205.
79. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983;68(1):50-8.
80. Reed MJ, Corsa AC, Kudravi SA, McCormick RS, Arthur WT. A deficit in collagenase activity contributes to impaired migration of aged microvascular endothelial cells. *J Cell Biochem*. 2000;77(1):116-26.
81. Jia G, Aroor AR, DeMarco VG, Martinez-Lemus LA, Meininger GA, Sowers JR. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity. *Front Physiol*. 2015;6:231.
82. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, Faria APD, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Pressure*. 2014;24(1):7-13.
83. Canepa M, Viazzi F, Strait JB, Ameri P, Pontremoli R, Brunelli C, et al. Longitudinal Association Between Serum Uric Acid and Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2017;69(2):228-35.
84. Tomiyama H, Shiina K, Matsumoto-Nakano C, Ninomiya T, Komatsu S, Kimura K, et al. The Contribution of Inflammation to the Development of Hypertension Mediated by Increased Arterial Stiffness. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7).
85. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT. *New Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.

86. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, Bettencourt N, Shah AM, Hussain ST, et al. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *New Engl J Med*. 2019;380(25):2418-28.
87. Meijboom WB, Meijs MFL, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, Mieghem CAGv, et al. Diagnostic Accuracy of 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography A Prospective, Multicenter, Multivendor Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(25):2135-44.
88. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, et al. Effect of Care Guided by Cardiovascular Magnetic Resonance, Myocardial Perfusion Scintigraphy, or NICE Guidelines on Subsequent Unnecessary Angiography Rates: The CE-MARC 2 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316(10):1051.
89. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B. Arterial stiffness: pathophysiology and clinical impact. *Clin Exp Hypertens*. 2004;26(7-8):689-99.
90. Redheuil A, Yu WC, Wu CO, Mousseaux E, de Cesare A, Yan R, et al. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension*. 2010;55(2):319-26.
91. Hermeling E, Hoeks APG, Winkens MHM, Waltenberger JL, Reneman RS, Kroon AA, et al. Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness Should Discriminate Between Systolic and Diastolic Pressure Ranges. *Hypertension*. 2010;55(1):124-30.
92. Bramwell JC, Hill AV. The Velocity of the Pulse Wave in Man. *Proc Royal Soc B Biological Sci*. 1922;93(652):298-306.
93. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al. Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(9):1753-60.
94. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2014;64(1):13-8.
95. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *Journal of Hypertension*. 1999;17(1):1-4.
96. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *Jama*. 2012;308(9):875-81.
97. Mitchell GF, Dunlap ME, Warnica W, Ducharme A, Arnold JMO, Tardif J-C, et al. Long-Term Trandolapril Treatment Is Associated With Reduced Aortic Stiffness. *Hypertension*. 2007;49(6):1271-7.
98. Nichols WW, Edwards DG. Arterial Elastance and Wave Reflection Augmentation of Systolic Blood Pressure: Deleterious Effects and Implications for Therapy. *J Cardiovasc Pharm T*. 2001;6(1):5-21.

99. Kim EJ, Park CG, Park JS, Suh SY, Choi CU, Kim JW, et al. Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study. *Journal of Human Hypertension*. 2007;21(2):141.
100. Spronck B, Delhaas T, Butlin M, Reesink KD, Avolio AP. Options for Dealing with Pressure Dependence of Pulse Wave Velocity as a Measure of Arterial Stiffness: An Update of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and CAVI0. *Pulse*. 2018;5(1-4):106-14.
101. Maksuti E, Bini F, Fiorentini S, Blasi G, Urban MW, Marinozzi F, et al. Influence of wall thickness and diameter on arterial shear wave elastography: a phantom and finite element study. *Physics in Medicine & Biology*. 2017;62(7):2694.
102. Maksuti E, Widman E, Larsson D, Urban MW, Larsson M, Bjällmark A. Arterial Stiffness Estimation by Shear Wave Elastography: Validation in Phantoms with Mechanical Testing. *Ultrasound in medicine & biology*. 2016;42(1):308-21.
103. Jordan J, Shannon JR, Black BK, Ali Y, Farley M, Costa F, et al. The pressor response to water drinking in humans : a sympathetic reflex? *Circulation*. 2000;101(5).
104. Jordan J, Shannon JR, Grogan E, Biaggioni I, Robertson D. A potent pressor response elicited by drinking water. *Lancet*. 1999;353(9154):723-.
105. Laurent S, Boutouyrie P, Collaboration V. Dose-dependent arterial destiffening and inward remodeling after olmesartan in hypertensives with metabolic syndrome. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2014;64(4):709-16.
106. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, Regnault V, Stanton A, Laurent S, et al. Pharmacological Modulation of Arterial Stiffness. *Drugs*. 2011;71(13):1689-701.
107. Tropeano A-I, Boutouyrie P, Pannier B, Joannides R, Balkestein E, Katsahian S, et al. Brachial Pressure-Independent Reduction in Carotid Stiffness After Long-Term Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Hypertensives. *Hypertension*. 2006;48(1):80-6.
108. Nakamura T, Fujii S, Hoshino J, Saito Y, Mizuno H, Saito Y, et al. Selective Angiotensin Receptor Antagonism with Valsartan Decreases Arterial Stiffness Independently of Blood Pressure Lowering in Hypertensive Patients. *Hypertens Res*. 2005;28(12):937-43.
109. Whitlock MC, Hundley WG. Noninvasive Imaging of Flow and Vascular Function in Disease of the Aorta. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(9):1094-106.
110. Rogers WJ, Hu YL, Coast D, Vido DA, Kramer CM, Pyeritz RE, et al. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):1123-9.
111. Ghaderi F, Samim H, Keihanian F, Danesh Sani SA. The predictive role of aortic propagation velocity for coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):121-.

112. Stoiber L, Ghorbani N, Kelm M, Kuehne T, Rank N, Lapinskas T, et al. Validation of simple measures of aortic distensibility based on standard 4-chamber cine CMR: a new approach for clinical studies. *Clin Res Cardiol.* 2019;10.1007/s00392-019-1525-8.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Bernd Hamm, der mir in der Klinik für Radiologie an der Charité eine hervorragende klinische und wissenschaftliche Ausbildung ermöglicht hat.

Herrn Prof. Dr. Thomas Elgeti bin ich zu großem Dank verpflichtet. Als mein wissenschaftlicher Mentor hat er sein Vertrauen in mich gesetzt und mir den Weg in die radiologische Forschung geebnet. Seine unermüdliche Hilfsbereitschaft und die vielen bereichernden Diskussionen über unsere gemeinsame Forschung haben diese Habilitation maßgeblich ermöglicht. Ein besonderer Dank gilt auch der AG Elastografie um Prof. Dr. Ingolf Sack, PD Dr. Jürgen Braun und Dr. Heiko Tschätzsch. Ich wurde herzlich in der Arbeitsgruppe aufgenommen und bin stets aufs Neue von der wissenschaftlichen Expertise und dem Ideenreichtum dieser Arbeitsgruppe begeistert.

Ohne die Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Radiologie am Campus Benjamin Franklin wäre diese Arbeit wahrscheinlich nicht entstanden. Mein Dank gilt den Oberärzten und Modalitätenmanagern Prof. Dr. Patrick Asbach, PD Dr. Dr. Maximilian de Bucourt, PD Dr. Zarko Grozdanovic, PD Dr. Dr. Stefan M. Niehues, Prof. Dr. Matthias Taupitz und Dr. Janis Vahldiek, die mich klinisch gefordert und gefördert haben. Ganz besonders möchte ich Frau Dr. Julia Kamp danken. Sie hat mich ohne Zweifel klinisch am meisten geprägt und hat mir stets aufs Neue gezeigt, dass die grau-schwarze Welt der Radiologie eine bunte und spannende ist. Ein herzlicher Dank geht an Dr. Fabian Elsholtz, Dr. Julian Lenk, Dr. David Kaufmann und Dr. Torsten Köhlitz, die meine Weiterbildungszeit persönlich und fachlich ungemein bereichert haben.

Meinen Eltern und Ihren Lebenspartnern danke ich für stets offene Ohren, eine zuweilen selbstlose Hilfsbereitschaft und die Prägung, die ich durch jede(n) Einzelne(n) erfahren durfte.

Zu guter Letzt das Wichtigste. Ich möchte meiner Frau Patricia und meinen Söhnen Johann David und Paul Jakob für ihre unerschöpfliche Geduld danken. Meine Entscheidung sich zu habilitieren bedeutete, dass ihr neben meinem Beruf auch noch viele weitere Stunden zuhause auf mich verzichten musstet. Vielleicht kann ich euch, Johann und Paul, hiermit dennoch etwas mit auf den Weg geben: Seid neugierig, hört niemals auf zu fragen und folgt stets eurer eigenen Idee vom Leben.

## Erklärung

### § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 5. Mai 2020

Datum

Unterschrift