

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung der Gefäßsteifigkeit
von Aorta und Vena cava mittels Ultraschallelastografie

Evaluation of Vascular Stiffness of Aorta and Vena Cava
Using Time-Harmonic Ultrasound Elastography

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christin Figiel

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.03.2021

Vorwort

Ergebnisse dieses Promotionsvorhabens wurden bereits wie folgt veröffentlicht:

Kongressbeitrag

Lars-Arne Schaafs, Heiko Tzschätzsch, **Christin Figiel**, Bernd Hamm, Ingolf Sack, Thomas Elgeti.

Quantitative Time-Harmonic Ultrasound Elastography Evaluates Hydrational Changes in Abdominal Aorta and Inferior Vena Cava.

EPOS C-1134 auf dem Europäischen Röntgenkongress (ECR) 2019 in Wien.

Publikation

Lars-Arne Schaafs, Heiko Tzschätzsch, **Christin Figiel**, Bernd Hamm, Ingolf Sack, Thomas Elgeti.

Quantitative Time-Harmonic Ultrasound Elastography of the Abdominal Aorta and Inferior Vena Cava During Different States of Central Volume.

Ultrasound in Medicine and Biology.

2019 Sep;45(9):2349-2355. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.05.021.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abstract (deutsch).....	VII
Abstract (englisch).....	IX
1 Einleitung	1
1.1 Das arterielle System – Funktion und Pathophysiologie	1
1.2 Pathologie der Arterien	2
1.3 Messmethoden der arteriellen Gefäßsteifigkeit und klinische Bedeutung.....	3
1.4 Das venöse System - Funktion und Pathophysiologie	4
1.5 Pathologie des venösen Systems	5
1.6 Ultraschall in der Gefäßdiagnostik	7
1.7 Ultraschallelastografie.....	8
1.8 Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	10
2 Material und Methoden	11
2.1 Ethikvotum	11
2.2 Probandenkollektiv.....	11
2.3 Physiologische Daten	11
2.3.1 Messung des arteriellen Blutdrucks	12
2.3.2 Messung der Pulswellengeschwindigkeit.....	12
2.4 Untersuchungsablauf.....	13
2.4.1 Ultraschallelastografie.....	16
2.5 Nachverarbeitung und Auswertung.....	17
2.6 Statistische Analyse.....	18

3	Ergebnisse.....	19
3.1	Basisdaten des Probandenkollektivs	19
3.1.1	Alter, Größe, Gewicht	19
3.1.2	Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit.....	20
3.2	Morphologische Parameter der Vena cava inferior	21
3.3	Durchmesser der Vena cava und Collapsibility Index.....	21
3.4	Elastografie.....	24
3.4.1	Ergebnisse der Elastografie der Aorta abdominalis	24
3.4.2	Ergebnisse der Elastografie der Vena cava inferior.....	27
3.5	Zusammenhang zwischen Gefäßgeometrie und Elastografie.....	29
3.6	Inter- und Intraobservervariabilität	29
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	33
4	Diskussion	34
5	Zusammenfassung	43
	Literaturverzeichnis	44
	Eidesstattliche Versicherung	XI
	Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	XII
	Curriculum vitae	XIII
	Publikationsliste.....	XV
	Danksagung	XVI
	Bescheinigung Statistik	XVII

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Physiologische Parameter der Probanden	20
Tabelle 2: Durchmesser und Collapsibility Index der Vena cava inferior	21
Tabelle 3: Scherwellengeschwindigkeit der Aorta	25
Tabelle 4: Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava inferior	27

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Untersuchungsablauf	15
Abbildung 2: Untersuchungsaufbau	16
Abbildung 3: Maximaler Durchmesser der Vena cava inferior	22
Abbildung 4: Minimaler Durchmesser der Vena cava inferior	23
Abbildung 5: Collapsibility Index der Vena cava inferior	23
Abbildung 6: Collapsibility Index jedes einzelnen Probanden	24
Abbildung 7: Ultraschallelastografie der Aorta abdominalis über ein B-Mode-Sonografiebild	25
Abbildung 8: Scherwellengeschwindigkeit der Aorta abdominalis jedes einzelnen Probanden	26
Abbildung 9: Boxplot der Ergebnisse der Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava inferior und der Aorta	26
Abbildung 10: Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava inferior jedes einzelnen Probanden	28
Abbildung 11: Ultraschallelastografie der Vena cava inferior über ein B-Mode-Sonografiebild	28
Abbildung 12: Bland-Altman-Plot der Intraobservervariabilität des Untersuchers A	30
Abbildung 13: Bland-Altman-Plot der Intraobservervariabilität des Untersuchers B	31
Abbildung 14: Bland-Altman-Plot der Interobservervariabilität	32

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
A.	Arteria
A-Mode	Amplituden-Modus
ACR-Solver-Algorithmus	Accelerated-Cyclic-Reduction-Algorithmus
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
ARFI	Accoustic Radiation Force Impuls Imaging
BMI	Body-Mass-Index
B-Mode	Brightness-Modus
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	Kollapsibilitätsindex, Collapsibility Index
cm	Zentimeter
diast.	diastolischer
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HES-Lösung	Hydroxyethylstärke-Lösung
IVC	inferior vena cava
kg	Kilogramm
kPa	Kilopascal
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
M-Mode	Time-Motion-Modus
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
m/s	Meter pro Sekunde
NaCl	Natriumchlorid
PWV	Pulse wave velocity
SWE	Shear wave elastography
THE	Time-harmonic elastography
VCI	Vena cava inferior

Abstract (deutsch)

Ziel

Ziel dieses Promotionsvorhabens ist die Evaluation der Bestimmung einer effektiven Gefäßsteifigkeit von Aorta abdominalis und Vena cava inferior mittels zeitharmonischer Ultraschallelastografie.

Methodik

An einem Kollektiv aus 20 jungen, gesunden Probanden wurde der Einfluss einer oralen Hydratation und einer Autotransfusion durch Beinhochlagerung („passive leg raising“) auf die Messung der Scherwellengeschwindigkeit der Aorta abdominalis und Vena cava inferior untersucht. Bestimmt wurden Blutdruck, Pulswellengeschwindigkeit, das Schlagvolumen, das Herzzeitvolumen und der Durchmesser der Vena cava inferior. Aus diesem wurde der Kollapsibilitätsindex („Collapsibility Index“) berechnet. Mittels zeitharmonischer Ultraschallelastografie wurde die effektive Gefäßsteifigkeit von Aorta abdominalis und Vena cava inferior bestimmt. Der Einfluss der oralen Hydratation und der Autotransfusion auf die Scherwellengeschwindigkeit von Aorta und Vena cava inferior und auf die morphologischen Veränderungen des Durchmessers der Vena cava inferior, wurden mittels t-Test für verbundene Stichproben ermittelt. An 12 Probanden fand eine Überprüfung der Inter- und Intraobservervariabilität statt. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha \leq 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

Es wurde eine Erhöhung der Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava von $1,70 \pm 0,10$ m/s im nüchternen Zustand auf $1,83 \pm 0,10$ m/s in Folge der Autotransfusion und auf $1,87 \pm 0,94$ m/s infolge der oralen Hydratation sowie auf $1,95 \pm 0,08$ m/s nach Hydratation und Autotransfusion ($p < 0,001$) beobachtet. Die Scherwellengeschwindigkeit der Aorta änderte sich infolge der oralen Hydratation nicht signifikant: so betrug sie im nüchternen Zustand $2,14 \pm 0,13$ m/s und nach Hydratation $2,15 \pm 0,16$ m/s ($p = 0,792$). Der Kollapsibilitätsindex nahm vom nüchternen Zustand von $57,9 \pm 12,8$ % auf $48,6 \pm 13,3$ % durch die Autotransfusion ($p < 0,001$) und auf $40,2 \pm 12,0$ % durch die orale Hydratation ($p < 0,001$) und auf $34,5 \pm 11,7$ % nach Hydratation und Autotransfusion ab ($p = 0,002$). Die orale

Hydratation zeigte keinen Einfluss auf den systolischen ($p = 0,067$) oder diastolischen ($p = 0,388$) Blutdruck, die Pulswellengeschwindigkeit ($p = 0,086$) oder das Herzminutenvolumen ($p = 0,549$). Das Schlagvolumen jedoch nahm infolge der Hydratation von nüchtern $61,7 \pm 9,7$ ml auf $67,9 \pm 9,6$ ml zu ($p = 0,031$).

Schlussfolgerung

Mittels zeitharmonischer Ultraschallelastografie kann die effektive Gefäßsteifigkeit der Aorta abdominalis und der Vena cava inferior an einem Kollektiv von jungen, gesunden Probanden ermittelt werden. Infolge einer oralen Hydratation sowie einer Autotransfusion durch Beinhochlagerung steigt die Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava inferior als effektive Gefäßsteifigkeit signifikant an, während die Gefäßsteifigkeit der Aorta durch die Hydratation nicht beeinflusst wird. Die niedrige Inter- und Intraobservervariabilität sprechen für eine hohe Testgüte.

Abstract (englisch)

Aim

Aim of this study was to evaluate the feasibility of time-harmonic ultrasound elastography to determine an effective vascular stiffness of the abdominal aorta and the inferior vena cava (IVC).

Methods

In a collective consisting of 20 young, healthy volunteers the influence of oral hydration as well as the influence of autotransfusion ("passive leg raising") on the measurement of the shear wave speed of abdominal aorta and IVC were examined. The blood pressure, pulse wave velocity, stroke volume, cardiac output and diameter of the IVC were quantified. The collapsibility index was calculated by minimum and maximum diameter of the IVC. By time harmonic ultrasound elastography an effective vascular stiffness of abdominal aorta and IVC was measured. The influence of oral hydration and autotransfusion on shear wave speed of abdominal aorta and IVC and on morphological alterations of the diameter of the vena cava inferior were determined by t-test for paired samples. In 12 subjects inter- and intraobserver variability were determined. The level of significance was set at $\alpha \leq 0,05$.

Results

An increase of the shear wave speed of the IVC from $1,70 \pm 0,10$ m/s in the fasting state to $1,83 \pm 0,10$ m/s by autotransfusion and to $1,87 \pm 0,94$ m/s by oral hydration and to $1,95 \pm 0,08$ m/s by oral hydration and autotransfusion ($p < 0,001$) was observed. Shear wave speed of the abdominal aorta did not increase by oral hydration: in the fasting state it was $2,14 \pm 0,13$ m/s and after hydration it was $2,15 \pm 0,16$ m/s ($p = 0,792$). The collapsibility index decreased from $57,9 \pm 12,8$ % in the fasting state to $48,6 \pm 13,3$ % by autotransfusion ($p < 0,001$) and to $40,2 \pm 12,0$ % by oral hydration ($p < 0,001$) and to $34,5 \pm 11,7$ % by oral hydration and autotransfusion ($p = 0,002$). Oral hydration had no significant influence on systolic ($p = 0,067$) and diastolic ($p = 0,388$) blood pressure, on pulse wave velocity ($p = 0,086$), or cardiac output ($p = 0,549$). But stroke volume increased due to oral hydration from $61,7 \pm 9,7$ ml in a fasting state to $67,9 \pm 9,6$ ml after hydration ($p = 0,031$).

Conclusion

Time-harmonic ultrasound elastography allows to determine an effective vascular stiffness of abdominal aorta and IVC in a collective of young, healthy volunteers. The shear wave speed as equivalent for vascular stiffness of IVC raises significantly due to oral hydration and autotransfusion by passive leg raising whilst oral hydration does not influence shear wave speed of the abdominal aorta.

Time-harmonic ultrasound elastography of abdominal aorta and inferior vena cava shows a low inter- and intraobserver variability, demonstrating a high test-quality.

1 Einleitung

Die zentralen großen Gefäße erfüllen neben dem Herzen wichtige Voraussetzungen für die kardiovaskuläre Gesundheit. Alterungsprozesse beeinflussen intrinsische mechanische und elektrische Eigenschaften der Gefäße (1). Der Messung von kardialer Kontraktilität und der Gefäßfunktion wird eine große Bedeutung in der Diagnostik und Therapiesteuerung zugeschrieben. Steifigkeitsänderungen führen zu einer Änderung der Gefäßfunktion (1). Eine Einführung in die unterschiedlichen Funktionen und pathologischen Veränderungen der arteriellen und venösen Gefäße im kardiovaskulären System wird im Folgenden unternommen.

1.1 Das arterielle System – Funktion und Pathophysiologie

Die Arterien besitzen die Aufgabe, das sauerstoffreiche Blut aus dem linken Ventrikel des Herzens zu den Organen und in die Peripherie des Körpers zu leiten. Um eine Organfunktion zu gewährleisten, ist die Aufrechterhaltung eines bestimmten Perfusionsdrucks notwendig. Arterien sind dabei dickwandiger als die begleitenden Venen und weisen eine geringere Dehnbarkeit als diese sowie einen hohen peripheren Strömungswiderstand auf. Um den in der Systole erzeugten Druckanstieg zu puffern und einen pulsatilen in einen gleichmäßigen Perfusionsdruck in der Peripherie umzuwandeln, besitzt die Aorta, die große arterielle Körperschlagader, einen hohen Anteil elastischer Fasern. Dieser Mechanismus, auch als Windkesselfunktion bezeichnet, streckt sich über die gesamte Aorta, ist jedoch in der thorakalen Aorta am deutlichsten ausgeprägt (2).

Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem Ersatz der elastischen Fasern durch Kollagen in der Tunica media, sodass die Gefäßsteifigkeit der herznahen Arterien zunimmt und in einem Anstieg des systolischen Blutdrucks sowie einer Abnahme des diastolischen Drucks resultiert (3). Auf Grund des damit vorliegenden hohen Pulsdrucks wird das linksventrikuläre Myokard vermehrt beansprucht und hypertrophiert. Weitere Folgeerscheinungen können eine Linksherzinsuffizienz oder bei koronararterieller Stenose auch ein Myokardinfarkt sein (4).

Der Anstieg des systolischen Blutdrucks wird durch ein früheres Eintreffen der an jeder von der Aorta abgehenden Arterie reflektierten Pulswelle hervorgerufen. Die

Pulswellenreflexionen erhöhen zusätzlich den systolischen arteriellen Druck und treffen, bedingt durch die erhöhte Gefäßsteifigkeit, nicht wie normalerweise üblich in der späten Systole, sondern bereits in der frühen Systole in den zentralen Gefäßen ein (5).

1.2 Pathologie der Arterien

Mengden et al. stellten fest, dass eine pathologisch hohe arterielle Gefäßsteifigkeit bei Arteriosklerose auf beschleunigte Veränderungen der Media zurückzuführen ist (18). Das in der Arterienwand enthaltene Elastin wird brüchig, löst sich aus der Wand heraus und wird durch Kollagen ersetzt, welches kaum elastisch ist (5). Ebenso kommt es zu einer Mikro- und Makrokalzifikation der Aorta, was ebenfalls die Windkesselfunktion dieser einschränkt. Mögliche Ursachen hierfür sind arterielle Hypertonie, genetische Prädisposition, Niereninsuffizienz sowie Inflammation (18). Zusätzlich kann es in Media und Adventitia zu einer Veränderung der Kontraktionsfähigkeit der glatten Muskelzellen im Sinne einer Versteifung kommen. Dieser Mechanismus verstärkt die arterielle Gefäßsteifigkeit zusätzlich. Auch eine lokale Inflammation des die Aorta umgebenden Fettgewebes kann zu einer Sekretion von vasoaktiven Zytokinen führen, welche die Gefäßsteifigkeit erhöhen (19). Im Rahmen aller dieser aufgeführten Mechanismen spricht man vom sogenannten „early vascular aging“, welches durch pathologische Prozesse im Rahmen des metabolischen Syndroms wie Hyperlipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus, Bewegungsmangel oder hohem Kochsalzkonsum beschleunigt wird (18).

Des Weiteren kann auch ein geringes Geburtsgewicht an der Entstehung einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit teilhaben. Im Vergleich zu einer Gruppe von Kindern im Alter von 7 bis 18 Jahren mit höherem Geburtsgewicht, weist die Gruppe von Kindern im Alter von 7 bis 18 Jahren mit niedrigerem Geburtsgewicht erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte auf. Auch ist der Augmentationsindex, ein Parameter, um die Pulswellenreflexion auszudrücken, bei der Gruppe mit niedrigerem Geburtsgewicht erhöht. Mit zunehmendem Geburtsgewicht sinkt die Erhöhung des Blutdrucks in dieser Gruppe von untersuchten Personen (20).

Auch genetische Faktoren scheinen die arterielle Gefäßsteifigkeit zu beeinflussen. In einer Studie von Meaney et al. zeigen Kinder im Alter von 10 bis 21 Jahren von einem an Hypertonie erkrankten Elternteil einen höheren systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Druck als Kinder normotensiver Eltern. Bei diesen Kindern liegt auch eine erhöhte Gefäßsteifigkeit der A. carotis vor, was auf einen Defekt in der Dehnbarkeit der arteriellen Wand zurückzuführen ist (21).

1.3 Messmethoden der arteriellen Gefäßsteifigkeit und klinische Bedeutung

Roman et al. konnten eine bessere Vorhersagekraft eines Endorganschadens anhand des zentralen aortalen Blutdrucks gegenüber dem üblicherweise gemessenen brachialen arteriellen Druck nachweisen (6). Um Schäden am Gehirn wie eine subkortikale Enzephalopathie (7) oder einen Hirninfarkt (8) und Schäden am Herzen wie eine Herzinsuffizienz (9) zu verhindern, könnte dies Patienten nach einer frühzeitigen Diagnostik eventuell zu einer Anpassung des Lebensstils motivieren oder auch den Beginn einer Medikation notwendig machen (10–12).

Eine direkte Messung des zentralen aortalen Blutdrucks ist aber nur mittels Katheteruntersuchung und Druckmessung möglich. Jedoch existieren diverse Methoden, um die arterielle Gefäßsteifigkeit auch nicht invasiv zu bestimmen: Die am häufigsten angewandte Methode stellt die tonometrische Messung dar. Hierbei wird die Pulswelle tonometrisch an der A. carotis und A. femoralis entweder simultan oder EKG-getriggert abgeleitet (13,14). Die Pulswellengeschwindigkeit wird dann in Relation zur zurückgelegten Strecke ermittelt. Da es hierbei jedoch Ungenauigkeiten bei der Berechnung der Wegstrecke gab, wurde eine genauere Messung mittels Sphygmo Cor® etabliert, die exaktere anatomische Messpunkte und die Pulswellengeschwindigkeit der sich Richtung A. carotis und Richtung A. femoralis ausbreitenden Welle berücksichtigt. So zeigte die Subtraktion der Wegstrecke von der A. carotis zur suprasternalen Einkerbung von der Wegstrecke von der suprasternalen Einkerbung zur A. femoralis die größte Übereinstimmung mit der invasiv gemessenen Pulswellengeschwindigkeit (15). Auch kann die Pulswellengeschwindigkeit mittels ozillometrischer Ableitung an Arm- und Knöchelarterie bestimmt werden (16). Eine im ambulanten Bereich einfach zu handhabende Methode besteht in der oszillometrischen Messung der

Pulswellengeschwindigkeit über die Ableitung an der A. brachialis mittels Oberarmmanschette (17).

Da jedoch der zentrale aortale Druck über die Messung der oberflächlichen Arterien mittels Transferfunktionen ermittelt werden muss und diese auf Werten einer Durchschnittspopulation basieren, die eine breite Streuung aufweisen, kann die Berechnung erheblich von dem realen Wert abweichen (17). Wünschenswert wäre es daher, nicht-invasiv eine orts aufgelöste Aussage über die Elastizität der aortalen Gefäßwand treffen zu können. So könnten in vivo frühzeitige Veränderungen der Gefäßwand detektiert werden und es könnte rechtzeitig interveniert werden, noch bevor irreversible Spätschäden entstanden sind.

1.4 Das venöse System - Funktion und Pathophysiologie

Die Vena cava inferior ist die größte Vene des menschlichen Körpers. Durch sie erreicht das sauerstoffarme Blut der unteren Körperhälfte während der Entspannungsphase des rechten Vorhofs, die zeitgleich zur Systole der Ventrikel stattfindet, wieder das Herz. Um eine optimale Herzfunktion zu gewährleisten, ist ein konstanter zentralvenöser Druck als Vorlast vor dem rechten Herzen notwendig. Bei einem erhöhten Druck im rechten Vorhof kommt es zur Reduktion des systolischen Flusses und Verringerung des Kollapses der Vena cava inferior während der Inspiration. Da die Vena cava als Reservoir des venösen Systems fungiert, geht ein erhöhter Fluss mit einer Verringerung des Durchmessers der Vene einher (22). Dieses Phänomen ist auch während der Inspiration zu beobachten: auf Grund des erhöhten intrathorakalen Drucks während der Inspiration erhöht sich der Fluss zum Herzen, der zentral-venöse Druck sinkt und der Durchmesser der Vena cava erreicht sein Minimum. Das Maximum des Durchmessers hingegen wird während der Expiration erreicht (23).

Der Durchmesser der Vena cava ist zudem lageabhängig: liegt der Patient auf seiner rechten Seite, so ist dieser am größten. Liegt der Patient auf dem Rücken so ist dieser mittelweit und liegt der Patient auf der linken Seite so ist der Durchmesser am kleinsten (24).

Bei Normaldruck im Kreislaufsystem des Menschen befinden sich 85 % des Blutvolumens im venösen System und nur 15 % im arteriellen System. Venen weisen im Vergleich zu Arterien eine dünnere Wand und einen geringeren Anteil an

elastischen Fasern auf. Somit führt eine Überwässerung oder ein Verlust an Blutvolumen primär zu einer größeren Veränderung im venösen als im arteriellen System (2). Eine Möglichkeit, um diese Veränderungen festzustellen, besteht in der Messung des zentral-venösen Druckes. Dieser liegt normalerweise zwischen 2 und 10 mmHg (25). Eine solche Messung wird heutzutage meist über einen zentral-venösen Katheter durchgeführt. Aufgrund des langsamen Flussprofils in der Vena cava sind Messungen des Venendruckes über die Wassersäule möglich und es sind keine speziellen Druckmesskatheter, wie für das arterielle System notwendig (25,26). Trotzdem ist auch die Messung des zentralen Venendruckes eine invasive Methode und kann mit Komplikationen wie Thrombose, Infektion oder Arrhythmie einhergehen (27).

1.5 Pathologie des venösen Systems

Die Kapazität des venösen Systems fußt zu 80 % auf dem peripheren venösen System und zu 15 % auf dem zentral-venösen System. Der größte Anteil des Blutvolumens befindet sich im Bereich der inneren Organe und nur ein kleiner Teil im Bereich des zentral-venösen Systems. Der Letztere spielt jedoch eine große Rolle bei der hämodynamischen Regulierung des Blutdrucks (28). Obwohl die Wand der Venen einen geringeren Anteil an glatten Muskelzellen aufweist als die der Arterien, können diese jedoch über ihre Wandspannung und Kontraktion ihren Durchmesser und damit auch das im venösen System gespeicherte Volumen regulieren (29). Kommt es zu einer Abnahme der Kapazität des peripheren venösen Systems, so führt ein Anstieg der Vorlast zu einer Überschreitung der Herzleistung in dem das zentral-venöse Blutvolumen ansteigt. Bedingt durch den sogenannten Frank-Starling-Mechanismus wird nun mehr Blutvolumen in das arterielle System verteilt und führt dort zu einem Druckanstieg (30).

Auch die Steifigkeit von Venen ist einem Alterungsprozess unterworfen. In gesunden, älteren Männern spielen vor allem strukturelle Veränderungen der Wand der Venen eine große Rolle. So kommt es zu einer Verdickung der subintimalen Schicht durch Fibrose, Fibrosierung der Media sowie einer Abnahme an Elastizität und eine Zunahme an Kollagen sowie Hyperplasie glatter Muskelzellen (31). Dies wiederum kann in einer Reduktion der venösen Compliance und damit in einem erhöhten zentral-venösem Druck resultieren (32).

Eine Erhöhung des zentral-venösen Drucks kann bei Patienten mit verminderter Organperfusion und einer Erhöhung der Venenstauung zu Nierenversagen führen. So weisen laut Damman et al. vor allem Patienten mit einem erhöhten zentralvenösem Druck häufig einen verringerten Herzindex sowie eine Erniedrigung der GFR auf (33). Patienten mit einem deutlicher erhöhten zentral-venösen Druck haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (33). Ein zu niedriger zentral-venöser Druck dagegen kann bei septischen Patienten bzw. Patienten im septischen Schock zu einer erhöhten Mortalität führen (34). Hierbei gilt unter anderem eine frühzeitige Flüssigkeitssubstitution als Maßnahme um das Mortalitätsrisiko zu senken, in dem die Vorlast gesteigert wird, damit die Nachlast steigt und mit Sauerstoff unterversorgte Gebiete wieder ausreichend mit diesem versorgt werden (35). Jedoch führt diese Maßnahme nicht bei allen Patienten zum Erfolg: so konnte gezeigt werden, dass nur ca. zwei Drittel der Patienten von der Flüssigkeitssubstitution profitieren (36).

Übermäßiges Volumen kann zu einem pulmonalem Ödem oder ARDS führen, Beatmungszeiten verlängern oder eine intra-abdominelle Hypertonie verursachen (37).

Eine andere Möglichkeit besteht darin, aus dem Durchmesser, bzw. dem Füllungszustand oder der atemabhängigen Varianz der Füllung auf den Flüssigkeitsstatus bzw. den zentralen Druck und sogar den Therapieerfolg einer Volumengabe zu schließen. Dies kann mittels Bestimmung der Kollabierneigung der Vena cava inferior, des Kollapsibilitätsindex, engl. „Collapsibility Index“ (CI), mittels Sonografie durchgeführt werden (38). Dieser Index berechnet sich wie folgt aus dem minimalen (D_{min}) und maximalen Durchmesser (D_{max}) der Vena cava:

$$CI = (D_{max} - D_{min}) / D_{max} \times 100 \% \quad (39).$$

In Studien konnte die Fähigkeit des CI zur Bestimmung des zentral-venösen Drucks nachgewiesen werden: so zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen dem zentral-venösen Druck und dem Durchmesser der Vena cava inferior, sowie dem CI (40, 41). Eine weitere Möglichkeit besteht im Anheben der Beine in einem 45°- Winkel (Beinhochlagerung, engl. „passive leg raising“), so dass es zu einer Autotransfusion kommt, wobei der Effekt dieser Autotransfusion auf das Schlagvolumen mittels transthorakaler Dopplersonografie beobachtet wurde. So stieg das Schlagvolumen

um 15 % bei Probanden, die auf Flüssigkeitsgabe reagierten, durch das Manöver an (42).

1.6 Ultraschall in der Gefäßdiagnostik

Ein wichtiges Hilfsmittel in der Gefäßdiagnostik ist der Ultraschall (Synonym: Sonografie). Das Prinzip hierbei basiert auf folgenden vier Schritten:

- 1) Erzeugung von Ultraschallwellen. Für die Diagnostik wird ein Frequenzspektrum zwischen 1-40 MHz verwendet.
- 2) Propagation und Interaktion dieser Schallwellen mit dem untersuchten Gewebe unter dem Schallkopf.
- 3) Aufzeichnung der reflektierten Schallwellen durch die Kristalle im Untersuchungsschallkopf (umgekehrter piezoelektrischer Effekt).
- 4) Rekonstruktion eines anatomischen Bildes aus den reflektierten Schallwellen (43).
Dabei kann die Rekonstruktion in drei prinzipiellen Modi stattfinden: A-Mode, M-Mode sowie B-Mode.

Der A-Mode stellt die einfachste Methode dar. So werden mittels des piezoelektrischen Elementes im Ultraschallkopf Kompressions- oder Schallwellen erzeugt. Elektrische Ladung wird durch dieses in mechanische Verformung konvertiert. Der erzeugte Kompressionswellenimpuls wandert mit Schallgeschwindigkeit von der Hautoberfläche, unterhalb des Ultraschallkopfes in die Tiefe des Gewebes. Zwischen dem Kompressionswellenimpuls und dem Gewebe des Körpers kommt es zur Reflektion, Streuung und Absorption. Der reflektierte Wellenimpuls gelangt zum Ultraschallkopf zurück und wird dort mittels des piezoelektrischen Effektes in ein elektrisches Signal umgewandelt. Die entsprechende Tiefe der Reflektion wird anhand der verstrichenen Zeitdauer zwischen dem gesendeten und empfangenen Echo berechnet. Um keine Interaktionen der Wellen untereinander zu erzeugen, wird der Folgeimpuls immer erst nach vollständigem Wiedereintreffen des ersten Impulses gesendet. Aus diesem Grund ist die Impulswiederholungsfrequenz durch die maximale Eindringtiefe begrenzt (43).

Der M-Mode stellt eine Erweiterung des A-Modus in Bezug auf die Zeit dar. Der A-Mode wird überwiegend in einer Graustufen-Skala über eine bestimmte Zeit mit der zeitlichen Auflösung von $1/PRF$ (engl. pulse repetition frequency =

Impulswiederholungsfrequenz) dargestellt. Hohe Amplituden der reflektierten Wellen werden als hyperintense Strukturen dargestellt, während Regionen mit wenigen Streueignissen sich hypointens darstellen (43).

Der B-Mode ist eine Erweiterung des A-Modus im Raum. Ein zwei-dimensionales Bild wird durch die Kombination bestimmter A-Mode-Linien mit verschiedener Orientierung des Sektors erzeugt. Aus diesem Grund besteht der Ultraschallkopf aus einer Ansammlung von piezoelektrischen Elementen. Eine bestimmte Anzahl dieser Elemente wird gleichzeitig aktiviert und agiert als ein Ganzes, als sogenannte Sichtlinie, für jede Sektoraktivierung. Um die nebenliegende Sichtlinie zu erzeugen, wird eine andere Gruppe von Elementen aktiviert (43).

In der klinischen Routine kann Ultraschall sowohl zur hochaufgelösten Darstellung oberflächlicher Gefäße (z.B. Halsgefäße und Bestimmung der Intima – Media-Relation der A. carotis, in der Plaquedetektion oder auch Thrombosenachweis der Beinvenen) als auch in der Farb-Doppler-Technik zur Flussvisualisierung und -quantifizierung eingesetzt werden (44).

1.7 Ultraschallelastografie

Eine der ältesten diagnostischen Prozeduren, die am und durch Menschen durchgeführt wird, ist eine tastende Untersuchung, die Palpation. Bei der Palpation kommt es zu einer Verschiebung von Gewebeschichten unter Volumenerhalt zueinander. Die Gewebeeigenschaften führen dabei zu einer den palpierenden Fingern entgegenwirkenden Gewebespannung, die als Elastizitätsmodul gemessen werden kann. Die Verschiebe-Elastizität, synonym Schermodul, umfasst im menschlichen Körper mehrere Zehnerpotenzen und ist so eine der sensitivsten physikalischen Materialkonstanten (45). Die in-vivo Bestimmung von Druck oder Gewebesteifigkeit ist nur mittels Druckmesskatheter oder Elastografie möglich.

Das Grundprinzip der Elastografie umfasst drei prinzipielle Schritte:

Erstens die mechanische Stimulation von Gewebe.

Zweitens die Registrierung der erzeugten Deformation mit Bildgebungstechniken, üblicherweise mittels Ultraschall oder Magnetresonanztomographie.

Drittens die Berechnung eines Elastogramms, das orts aufgelöst die mechanischen Gewebeeigenschaften darstellt (46).

Mit der Elastografie wird das Prinzip der Palpation für die medizinische Bildgebung eingesetzt. Die tastende Hand übt eine Kraft auf die Körperoberfläche aus und vermag so, durch eine Verschiebung von Gewebeschichten, weich und hart voneinander zu unterscheiden (43). Die Palpation ist dabei insbesondere in oberflächlichen Strukturen wie der Kutis, Subkutis und Mamma einsetzbar. Auch Lebergröße und Oberflächenbeschaffenheit sind bei geeigneter Patientenkonstitution zu erheben. Einschränkungen für die Palpation ergeben sich durch tiefe Lage von Organen oder Abschirmung durch den knöchernen Thorax. Mit der Elastografie wird versucht, diese Einschränkungen zu überwinden und auch tiefer gelegene Strukturen des menschlichen Körpers hinsichtlich einer veränderten Steifigkeit im Rahmen von pathologischen Prozessen untersuchen zu können (47).

Durch die Möglichkeit mit modifizierten Ultraschalltechniken auch die eingekoppelten Scherwellen bildgebend zu erfassen, können wesentliche Vorteile der Ultraschalltechnik genutzt werden: Zu diesen Vorteilen, im Gegensatz zu anderen medizinischen Bildgebungstechniken, zählt eine weniger aufwendige Untersuchungstechnik. Es bestehen quasi keine Kontraindikationen für Ultraschalluntersuchungen. Im Gegensatz dazu können bestimmte Patienten, die nicht kompatible Implantate oder Platzangst aufweisen, nicht mit der Magnetresonanztomographie untersucht werden. Darüber hinaus können Ultraschalluntersuchungen auch sehr schnell und mit portablen Geräten durchgeführt werden (48).

Eine erste Untersuchung an jungen, gesunden Probanden und Patienten mit chronischer Hypertonie mittels Scherwellenelastografie konnte unterschiedliche Scherwellenamplituden zwischen Systole und Diastole in der Aorta abdominalis nachweisen. Patienten mit Hypertonie zeigten dabei eine signifikant geringere Amplitude, vereinbar mit einer steiferen Gefäßwand (49).

Eine Messung der Gefäßsteifigkeit der Vena cava mittels Ultraschallelastografie wurden in Studien bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht durchgeführt. Aus aktuellen Studien ist bekannt, dass Ultraschallelastografiemessungen der Leber durch Hydratation mit 1,5 Litern stillem Mineralwasser beeinflussbar sind. So stieg die Elastizität der Leber nach Hydratation um 11 % an (50).

1.8 Fragestellung und Ziel der Arbeit

In dieser Studie soll die Machbarkeit der Messung der Gefäßsteifigkeit mittels quantitativer zeitharmonischer Scherwellen-Ultraschallelastografie des zentralen kardiovaskulären Systems untersucht werden.

Dafür werden Messungen an einem Kollektiv gesunder Probanden durchgeführt.

Die Aorta abdominalis fungiert dabei als Beispielgefäß für das Hochdrucksystem, die Vena cava inferior als zentrales Kapazitätsgefäß des Niederdrucksystems. Es soll dabei auch untersucht werden, inwieweit der Hydratationszustand der Probanden die Messung der Gefäßwandsteifigkeit beeinflussen kann. Darüber hinaus soll eine erste Abschätzung der Testgüte erfolgen.

Folgende Hypothesen sollen überprüft werden (1):

1. Die Messung einer effektiven Gefäßsteifigkeit in Aorta abdominalis und Vena cava inferior ist an gesunden Probanden möglich.
2. Es kann eine unterschiedliche effektive Gefäßsteifigkeit in Aorta und Vena cava inferior bestimmt werden. Dabei zeigt die Steifigkeit der Vena cava inferior eine Abhängigkeit vom Hydratationsstatus, die der Aorta nicht.
3. Die zeitharmonische Ultraschallelastografie zeigt eine hohe Testgüte.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Untersuchungen für dieses Promotionsvorhaben waren Teil einer prospektiven Studie mit der die Machbarkeit, die Reproduzierbarkeit sowie das diagnostische Potential der B-Mode gestützten Ultraschallelastografie an der Aorta abdominalis evaluiert wurden. Ein positives Votum der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin war vor Beginn des Promotionsvorhabens eingeholt worden (EA1/056/16).

Alle Probanden hatten nach Aufklärung über den Untersuchungsablauf schriftlich ihr Einverständnis erklärt (1).

2.2 Probandenkollektiv

Andere Ultraschallstudien, die die biomechanischen Gewebeeigenschaften untersuchten, haben zwischen 8 und 21 Probanden eingeschlossen (51).

Aus diesem Grunde wurden als Machbarkeitsstudie 20 junge, gesunde Probanden untersucht (1).

Einschlusskriterien waren ein chronologisches Alter zwischen 18 und 45 Jahren sowie keine bekannten kardiovaskulären Erkrankungen.

Ausschlusskriterien waren ein Alter über 45 Jahren, das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung wie z.B.: arterielle Hypertonie bzw. die Einnahme antihypertensiver Medikamente. Schwangere Probanden waren ebenfalls von einer Studienteilnahme ausgeschlossen (1).

2.3 Physiologische Daten

Zu Beginn der Untersuchung wurden Geschlecht festgehalten sowie Größe und Gewicht der Probanden bestimmt. Der Body Mass Index wurde berechnet.

Anschließend wurde sowohl vor als auch nach Hydratation der arterielle systolische und diastolische Druck, der mittlere arterielle Druck sowie die Pulswellengeschwindigkeit im Liegen mittels eines Gerätes mit Oberarmmanschette

ermittelt (Agedio B900/MobiloGraph, I.E.M GmbH, Stolberg, Deutschland). Zunächst erfolgte eine Kalibrierungsmessung des Gerätes, gefolgt von der arteriellen Blutdruckmessung und der Messung der Pulswellengeschwindigkeit (1).

2.3.1 Messung des arteriellen Blutdrucks

Die Messung des arteriellen Blutdrucks wird mittels Oszillometrie durchgeführt (1).

Auf diese Weise kann zusätzlich zum systolischen und diastolischen Druck auch der mittlere arterielle Druck und die Pulswellengeschwindigkeit ermittelt werden.

Nach Aufpumpen der Oberarmmanschette über den systolischen Druck wird der Druck stetig und langsam reduziert. Liegt der Manschettendruck nicht mehr über dem systolischen Druck, fließt Blut über die Manschette in die Arterien. Die dann nachweisbaren Oszillationen werden registriert. Der größte Ausschlag entspricht dem mittleren arteriellen Druck, die kleinste Amplitude dem diastolischen Druck.

2.3.2 Messung der Pulswellengeschwindigkeit

Die Pulswellengeschwindigkeit, engl. pulse wave velocity, gibt die Geschwindigkeit der Druckwelle, welche durch systolische Kontraktion des linken Ventrikels erzeugt wird und welche sich dann über die arterielle Strombahn ausbreitet, wieder.

Die Pulswellengeschwindigkeit ist in den einzelnen Gefäßabschnitten auf Grund des abnehmenden Gefäßradius und der nach peripher hin zunehmenden Gefäßsteifigkeit unterschiedlich. Die Dämpfungsfunktion, auch Windkesselfunktion, ist in der aufsteigenden Aorta am höchsten und nimmt von da an ab (5).

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswelle verhält sich invers zur Dehnbarkeit des Gefäßes: Das bedeutet, dass die Pulswellengeschwindigkeit in steiferen Gefäßen höher ist. So ist sie in der proximalen Aorta am niedrigsten und steigt in der Peripherie an.

Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit erfolgte in dieser Studie oszillometrisch mittels Oberarmmanschette. Nachdem die Blutdruckmessung durchgeführt wurde, wird die Manschette bis zum diastolischen Druck aufgepumpt. Nun werden die Druckwellen für ungefähr zehn Sekunden gemessen und anschließend basierend auf

den Blutdruckmesswerten kalibriert. Die Pulswellengeschwindigkeit wird mittels ACR-Solver-Algorithmus aus Alter, Blutdruck und Pulswellencharakteristika ermittelt (2, 4).

Normwerte für die Pulswellengeschwindigkeit bei jungen, gesunden Probanden sind in der Aorta ascendens: 4-5 m/s, in der Aorta abdominalis 5-6 m/s und in der A. iliaca und A. femoralis 8-9 m/s (5). Somit ist die Pulswellengeschwindigkeit ein Maß für die regionale Gefäßsteifigkeit (10). Die Verwendung des Agedio B900 zur Blutdruck- und Pulswellengeschwindigkeitsmessung wurde durch die Protokolle der European Society of Hypertension (ESH) validiert (52).

2.4 Untersuchungsablauf

Um eine hohe Bildqualität der Ultraschallmessungen zu ermöglichen, sollte Darmgasüberlagerung verhindert werden. Alle Probanden wurden deshalb nüchtern morgens nach einer mindestens achtstündigen Fastenzeit untersucht. Jedoch war es den Probanden erlaubt, bis zu zwei Stunden vor der Untersuchung ein Glas stilles Wasser (200 ml) zu trinken (1).

Im Liegen wurde der Blutdruck und die Pulswellengeschwindigkeit mit Agedio B900/MobiloGraph (I.E.M GmbH, Stolberg, Deutschland) bestimmt.

Danach wurde eine B-Mode gestützte Ultraschallelastografie von Aorta abdominalis und Vena cava inferior im Oberbauch in liegender Position durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten mit einem 2,0 MHz Schallkopf (1).

Die Untersuchung gliederte sich in einen morphologischen und in einen elastografischen Untersuchungsabschnitt. Die Untersuchung beider Gefäße erfolgte nach orientierender transversaler Darstellung in einem sagittalen Oberbauchschnitt von subxiphoidal. Die Darstellung der Vena cava inferior erfolgte etwa 1-2 cm entfernt vom Eintritt in den rechten Ventrikel, unmittelbar kaudal der Einmündung der Lebervenen und analog zur Bestimmung des CI, so dass die untere Hohlvene in ihrer Länge gut einsehbar war (53).

Um den CI zu bestimmen, bedurfte es keines speziellen Atemkommandos, da sowohl der minimale als auch der maximale Durchmesser in einer Cine-Aufnahme bestimmt wurden (1). Die Zielregion der Aorta abdominalis war ca. 5 – 10 mm oberhalb des Truncus coeliacus in einem longitudinalen Schnitt festgelegt worden, da diese Region in Vorstudien (49) reproduzierbar einzusehen war. Die Bestimmung

des Durchmessers der Vena cava inferior erfolgte mit dem herstellerüblichen Messwerkzeug auf den Bilddaten.

Unter Beibehaltung einer geeigneten Schallkopfposition für Aorta und Vena cava inferior erfolgte die Zuschaltung der für die Elastografie notwendigen Vibration und eine Datenaufnahme über 2 Sekunden im Atemstillstand. Anschließend erfolgte die Ultraschallelastografie mit in einem 45°- Winkel angehobenen Beinen (passive leg raising). Nachfolgend wurde die Scherwellenmessung in der Aorta abdominalis durchgeführt. Damit waren die ersten beiden Untersuchungsschritte (1 und 2 in Abbildung 1) beendet.

Um eine mögliche Abhängigkeit vom Hydratationsstatus zu erfassen, trank jeder Proband nachfolgend zügig 1 Liter stilles Mineralwasser. 35 Minuten nach Beendigung der Flüssigkeitsaufnahme erfolgten zwei weitere Messungen inklusive Blutdruckmessung, nicht-invasiver Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit sowie Bestimmung des CI und Ultraschallelastografie der Vena cava inferior sowohl in liegender Position (3 in Abbildung 1) als auch mit in einem 45°- Winkel angehobenen Beinen (passive leg raising), (4 in Abbildung 1). Nachfolgend erfolgte die Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit in der Aorta abdominalis (1).

Zur Bestimmung der Interobservervariabilität der Messung wurde die Doktorandin in die Durchführung der Ultraschallmessung eingearbeitet. In Folge wurden an zwölf Probanden unter Supervision eines erfahrenen Ultraschallelastografen (Dr. med. L.-A. Schaafs) Ultraschallelastografiemessungen durch die Doktorandin durchgeführt.

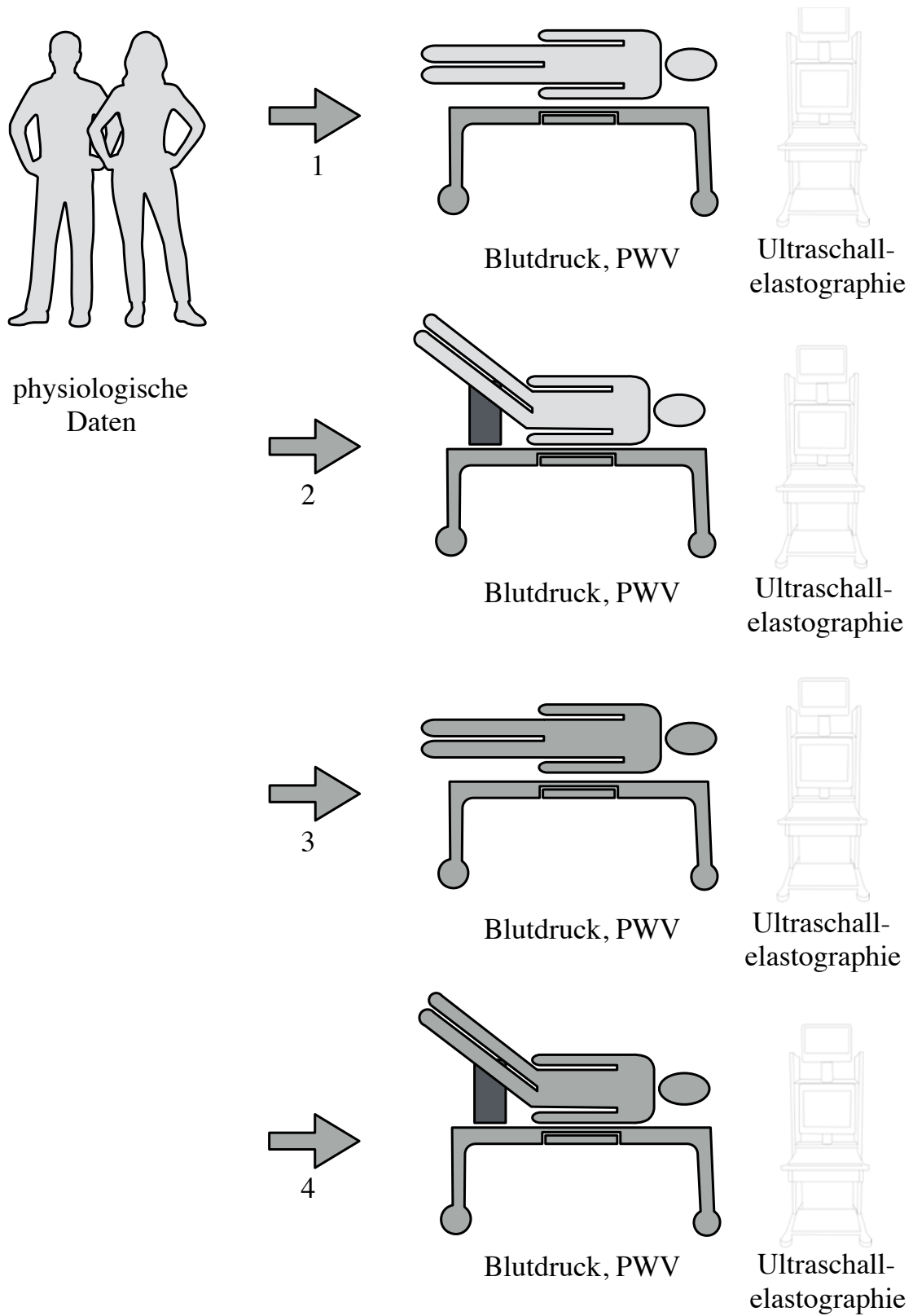


Abbildung 1: Darstellung des Untersuchungsablaufes

Für die Evaluation der Machbarkeit und einer eventuellen Flüssigkeitsabhängigkeit der Ultraschallelastografie in Aorta und Vena cava inferior wurde folgendes Procedere gewählt: nach Erhebung der physiologischen Daten wurden bei den nüchternen Probanden Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit (PWV) auf der Untersuchungs- und Liege bestimmt (hellgraue Darstellung der untersuchten Person), Untersuchungsschritte 1 und 2. Nach der oralen Flüssigkeitsaufnahme von stillem Mineralwasser erfolgte 35 min nach Beendigung der Flüssigkeitsaufnahme die Wiederholung der Untersuchungsschritte 1 und 2 bei hydrierten Probanden (dunkelgrau), Untersuchungsschritte 3 und 4. Weitere Einzelheiten sind im Text ausgeführt.

2.4.1 Ultraschallelastografie

Abbildung 2 zeigt den prinzipiellen Untersuchungsaufbau für Ultraschalluntersuchung und Ultraschallelastografie.

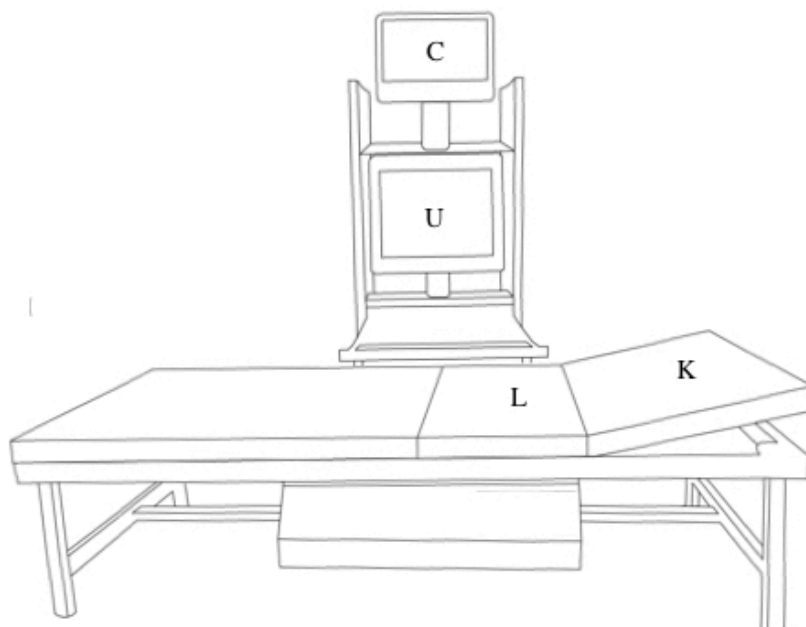


Abbildung 2: Untersuchungsaufbau

Darstellung der Untersuchungs- und Liege mit integriertem Lautsprecher (L) sowie Kopfteil (K), dass eine bequeme Probandenlagerung mit 10 ° erhöhtem Kopf erlaubte. Das Ultraschallgerät (U) und der Personalcomputer (C) zur Ansteuerung des Lautsprechers stehen neben der Untersuchungs- und Liege.

Für die Untersuchungen wurde ein Ultraschallgerät (Sonix MDP, Ultrasonix, Scottsdale, AZ, USA) sowie eine spezielle Untersuchungs- und Liege der GAMPT GmbH

(Merseburg, Germany) mit integriertem Lautsprecher, der durch einen Personalcomputer angesteuert wurde, verwendet (siehe Abb. 2).

Mit diesen Geräten wurde die zeitharmonische Ultraschallelastografie (time-harmonic elastography, THE) durchgeführt. Die zeitharmonische Elastografie ist eine Weiterentwicklung der vibration phase gradient sonoelastography (58) mit der die Vibrationsamplitude und die Phase der Vibration aufgenommen werden, um die Scherwellengeschwindigkeit durch einen Phasengradientenalgorithmus zu berechnen. Die zeitharmonische Elastografie erweitert dieses Prinzip, indem mehrere harmonische Frequenzen (im Falle der vorliegenden Studie 60, 70 und 80 Hz) eingekoppelt werden und selbige einzeln zeitaufgelöst für die Berechnung der Scherwellengeschwindigkeiten herangezogen werden.

Durch die spezielle Liege mit einem in die Liegefläche integrierten Lautsprecher (L in Abb. 2), konnte für die Ultraschallelastografie eine konstante Multifrequenz von 60, 70 und 80 Hz von einem Funktionsgenerator gesteuertem Audio-Verstärker (C in Abb. 2) übertragen werden. Die mechanische Stimulation erfolgte bei den Probanden in Rückenlage, wobei der Kopf des Probanden leicht erhöht war (etwa 5 cm).

Nachfolgend wurden die Daten für die THE aufgenommen.

Für eine hohe Bildqualität wurde darauf geachtet, dass auf dem abgebildeten Sonografiebild das Gefäß mindestens 50 % des abgebildeten Bildausschnittes ausfüllte. Darüber hinaus durften keine störenden Artefakte im B-Bild nachweisbar sein (1).

2.5 Nachverarbeitung und Auswertung

Die elastografischen Daten wurden mit einem von Dr. rer. nat. H. Tzschätzsch programmierten Algorithmus unter Verwendung der Software MATLAB (MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) nachverarbeitet (54). Hierfür sind sechs Nachverarbeitungsschritte notwendig (1):

1. Es wird eine Karte der zeitlichen und örtlich aufgelösten Gewebewegung in axialer Phasen-Shift-Methodik erzeugt.
2. Eine zeitliche Fourier-Dekomposition mit Gauss-Bandpassfilter (Sigma = 2,5 Hz), zentriert auf jede Anregungsfrequenz erzeugt drei unabhängige Bewegungskarten. Hiermit wird eine zeitabhängige Evaluation der diastolischen Phase möglich.

3. Eine räumlich-bidirektionale Bandpassfilterung wird verwendet, um für jeden Zeitpunkt und jede Frequenz Rauschen und Kompressionswellen zu unterdrücken und Scherwellen hervorzuheben.
4. Erzeugung von korrespondierenden Scherwellengeschwindigkeitskarten unter Verwendung der Phasengradientenmethode.
5. Zusammenführung der Scherwelleninformationen aller eingekoppelter Frequenzen und Richtungen mittels gewichteter Mittelung.
6. Ausgabe der finalen, zeitaufgelösten Scherwellengeschwindigkeitskarte.

2.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten wurde mittels IBM SPSS Version 25 (IBM Corporation, Armonk, NY) durchgeführt.

Kategoriale Daten wurden als absolute Häufigkeiten angegeben. Da keine Abweichung der metrischen Variablen von der Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test nachgewiesen werden konnte, wurde der t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben angewendet. Es werden für normalverteilte Daten Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha \leq 0,05$ festgelegt.

Die Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava mit dem maximalen Durchmesser der Vena cava und dem minimalen Durchmesser der Vena cava in den vier definierten Zuständen wurde anhand des Pearson Korrelationskoeffizienten berechnet.

Die Inter- und Intraobservervariabilität wurde für die Messung der Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava nach Hydratation mit in einem 45°-Winkel angehobenen Beinen nach der Methode von Bland und Altman erhoben (55). Hierfür wurde die Differenz der Mittelwerte der beiden zu vergleichenden Messungen gegenüber dem Mittelwert beider Messungen aufgetragen. Zur Abschätzung eines systematischen Fehlers wurde die Korrelation von mittlerem Unterschied und Mittelwert der Differenzen überprüft.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum von 07/2018 bis 08/2018 wurden in der Klinik für Radiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin 20 junge, gesunde Probanden untersucht.

Die Testung der metrischen Variablen auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test ergab eine Normalverteilung aller Daten.

Für die deskriptive Statistik werden daher die Mittelwerte der metrischen Variablen und die Standardabweichungen verwendet und in Tabellen zusammengefasst.

3.1 Basisdaten des Probandenkollektivs

3.1.1 Alter, Größe, Gewicht

Die Altersspanne des Kollektivs betrug 22 Jahre und lag zwischen 21 und 43 Jahren. Der Mittelwert lag bei 29 Jahren. Von diesem Kollektiv waren sieben Probanden weiblichen und dreizehn männlichen Geschlechts.

Die Teilnehmer wiesen eine durchschnittliche Körpergröße von 176 cm (Standardabweichung +/- 9,2 cm) auf. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug 69,7 kg (Standardabweichung +/- 12,8 kg) (1).

3.1.2 Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit

Die Probanden zeigten einen normalen systolischen und diastolischen Blutdruck. Auch der berechnete mittlere arterielle Druck war normal.

Die mittels Oszillometrie gemessene Pulswellengeschwindigkeit zeigt zwischen den Messungen im nüchternen Zustand und nach oraler Hydratation normale Pulswellengeschwindigkeiten. Die mittels Agedio B900/MobiloGraph bestimmten Schlagvolumina für den linken Ventrikel und das berechnete Herzvolumen sind normal. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte sind in der folgenden Tabelle 1 dargestellt (1).

Variable	Vor Hydratation	Nach Hydratation	p
Syst. Blutdruck (mmHg)	125 ± 9	121 ± 12	0,067
Diast. Blutdruck (mmHg)	76 ± 8	75 ± 9	0,388
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	92 ± 7	90 ± 9	0,106
Pulswellengeschwindigkeit (m/s)	5,6 ± 0,4	5,5 ± 0,5	0,086
Schlagvolumen (ml)	61,7 ± 9,7	67,9 ± 9,6	0,031
Herzminutenvolumen (l/min)	3,85 ± 0,87	4,0 ± 0,83	0,549

Tabelle 1: Physiologische Parameter der Probanden vor und nach Hydratation als Mittelwert ± Standardabweichung und Signifikanzniveau p im t-Test für verbundene Stichproben.

Ob die orale Flüssigkeitsaufnahme einen Einfluss auf den systolischen und diastolischen Blutdruck, die Pulswellengeschwindigkeit, das Schlagvolumen und das Herzminutenvolumen hat, wurde anhand des t-Testes für verbundene Stichproben untersucht.

Hier zeigte sich, dass diese keinen Einfluss auf den systolischen und diastolischen Blutdruck, die Pulswellengeschwindigkeit und das Herzminutenvolumen hat.

So lag die zweiseitige Signifikanz für den systolischen Blutdruck bei $p = 0,067$, für den diastolischen Druck bei $p = 0,388$, für die Pulswellengeschwindigkeit bei $p = 0,086$ und für das Herzminutenvolumen bei $p = 0,549$. Die Hydratation führte allerdings zu einer Zunahme des Schlagvolumens des linken Ventrikels, die nicht-invasiv mittels Aegidio® bestimmt worden war (2-seitige Signifikanz: $p = 0,031$).

3.2 Morphologische Parameter der Vena cava inferior

Die Vena cava inferior war in allen Fällen sicher identifizierbar und es konnte sowohl der minimale als auch der maximale Durchmesser sicher bestimmt werden. In der folgenden Tabelle 2 sind die Durchmesser der Vena cava inferior vor und nach Hydratation, jeweils mit minimalem und maximalem Ausmaß aufgeführt. In den vier unteren Spalten wird dann der daraus errechnete CI angegeben (1).

Variable	Vor Hydratation	Nach Hydratation	p
Maximaler Durchmesser (mm)	20,3 ± 3,7	22,6 ± 3,3	0,001
Maximaler Durchmesser mit Beinhochlagerung (mm)	22,9 ± 3,4	24,5 ± 3,1	0,001
Minimaler Durchmesser (mm)	8,4 ± 2,7	13,4 ± 3,1	0,001
Minimaler Durchmesser mit Beinhochlagerung (mm)	11,6 ± 2,9	16,1 ± 3,6	0,001
Collapsibility Index (%)	57,9 ± 12,8	40,2 ± 12,0	0,001
Collapsibility Index mit Beinhochlagerung (%)	48,6 ± 13,3	34,5 ± 11,7	0,002

Tabelle 2: Gegenüberstellung von Durchmesser und CI der Vena cava inferior vor und nach Hydratation sowie mit flachgelagerten und angehobenen Beinen. Angegebene sind Mittelwert und Standardabweichung sowie Signifikanzniveau im t-Test für gepaarte Stichproben.

3.3 Durchmesser der Vena cava und Collapsibility Index

Der minimale und der maximale Durchmesser der Vena cava wurde im Cine-Mode während eines Respirationszyklus jeweils a) vor Hydratation, b) vor Hydratation mit Beinhochlagerung, c) nach Hydratation und d) nach Hydratation mit Beinhochlagerung bestimmt.

Der Einfluss der Hydratation auf den maximalen und minimalen Durchmesser der Vena cava und den CI wurde mittels t-Test für verbundene Stichproben ermittelt. Es zeigte sich sowohl eine signifikante Zunahme des maximalen Durchmessers durch die Hydratation (2-seitige Signifikanz: $p < 0,001$) als auch ein signifikanter Anstieg

des minimalen Durchmessers infolge der Hydratation (2-seitige Signifikanz: $p < 0,001$).

Ebenso bewirkt die Beinhochlagerung eine signifikante Zunahme des maximalen Durchmessers der Vena cava vor Hydratation (2-seitige Signifikanz: $p < 0,001$) als auch nach Hydratation (2-seitige Signifikanz: $p < 0,001$). Das passive leg raising führt ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg des minimalen Durchmesser vor (2-seitige Signifikanz: $p < 0,001$) und nach Hydratation (2-seitige Signifikanz: $p < 0,001$).

Bei Betrachtung des CI bewirkt die Hydratation eine signifikante Abnahme dessen (2-seitige Signifikanz: $p < 0,001$). Auch kann ein eindeutiger Abfall des CI durch das Manöver der Beinhochlagerung vor (2-seitige Signifikanz: $p < 0,001$) und nach Hydratation (2-seitige Signifikanz: $p = 0,002$) nachgewiesen werden. Der CI ist nach Hydratation im Zustand der Beinhochlagerung am niedrigsten.

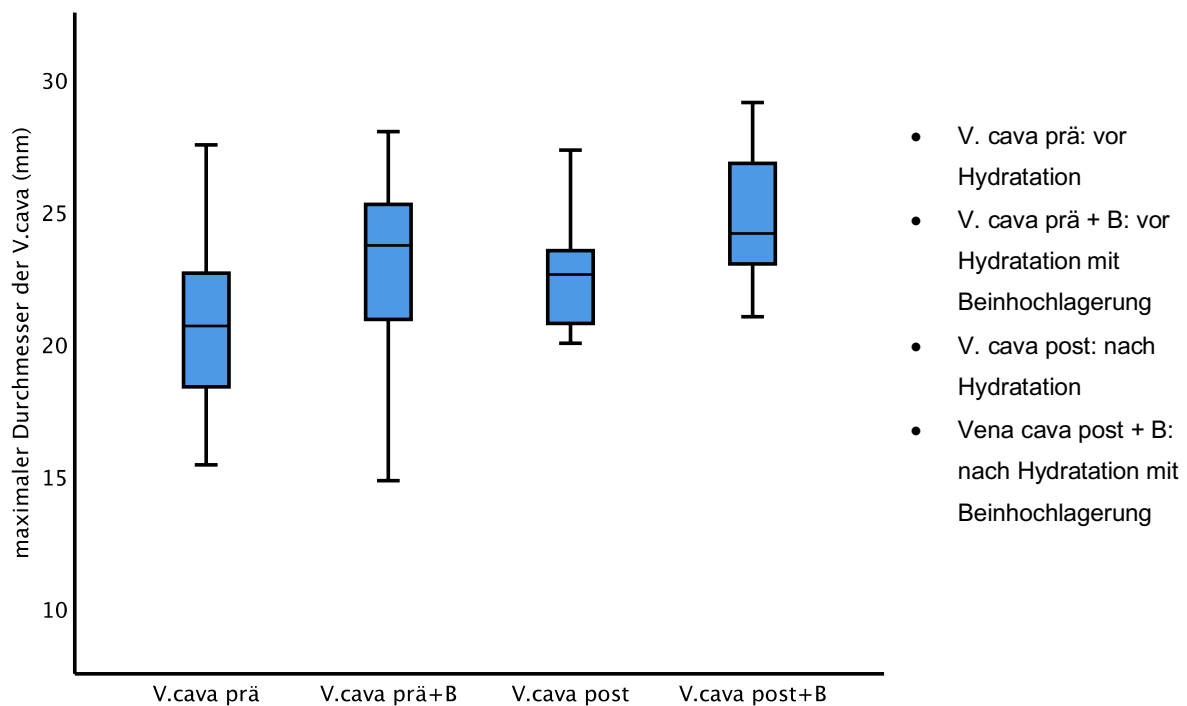


Abbildung 3: Maximaler Durchmesser der Vena cava in den unterschiedlichen Hydratationszuständen.

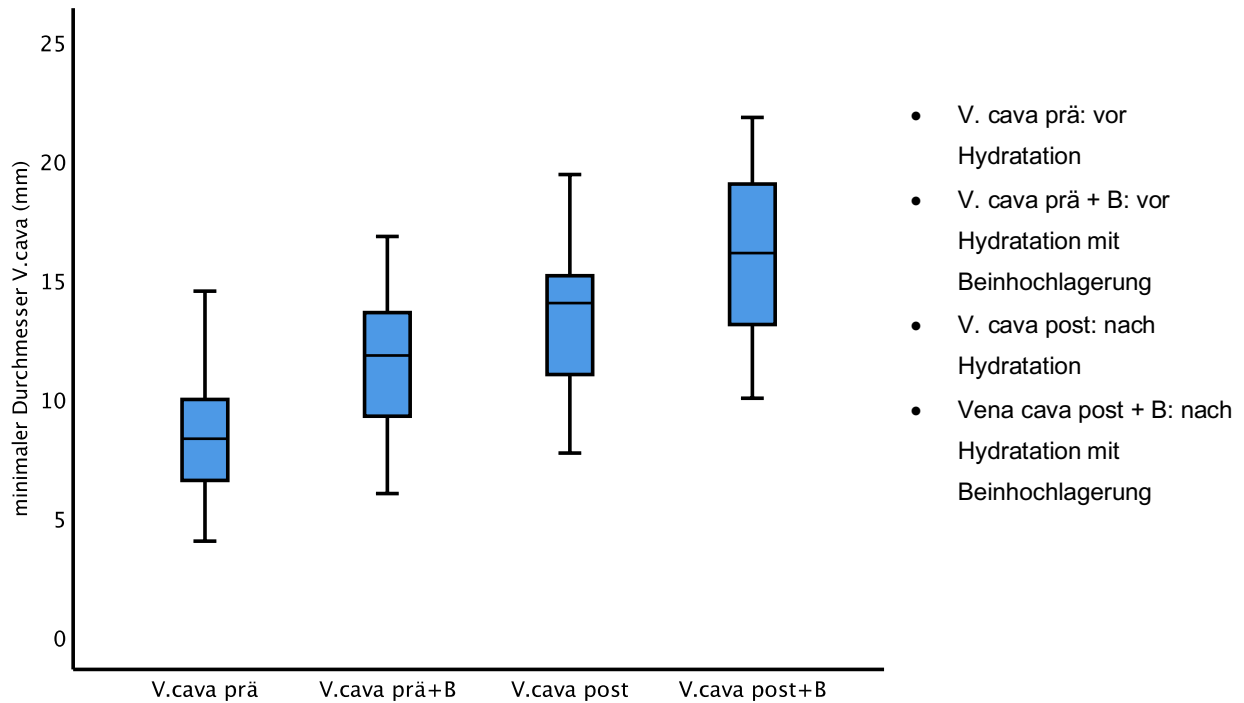


Abbildung 4: Darstellung des minimalen Durchmessers der Vena cava in den unterschiedlichen Hydratationszuständen.

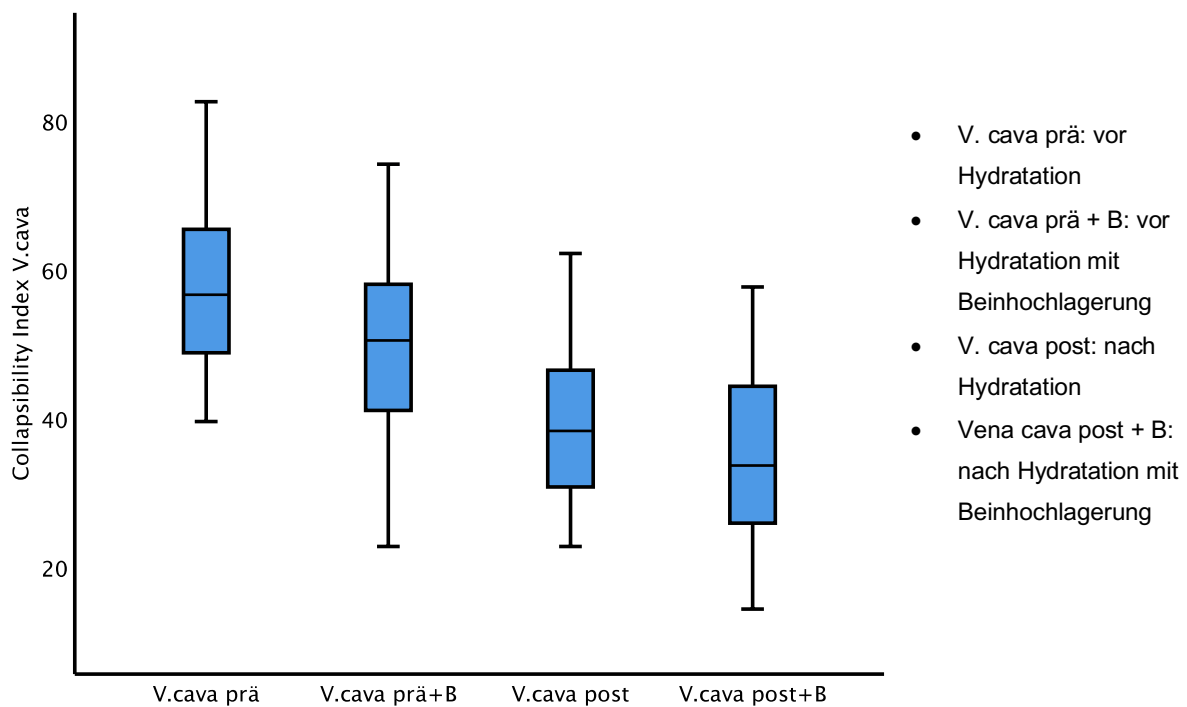


Abbildung 5: Darstellung des CI der Vena cava in den unterschiedlichen Hydratationszuständen.

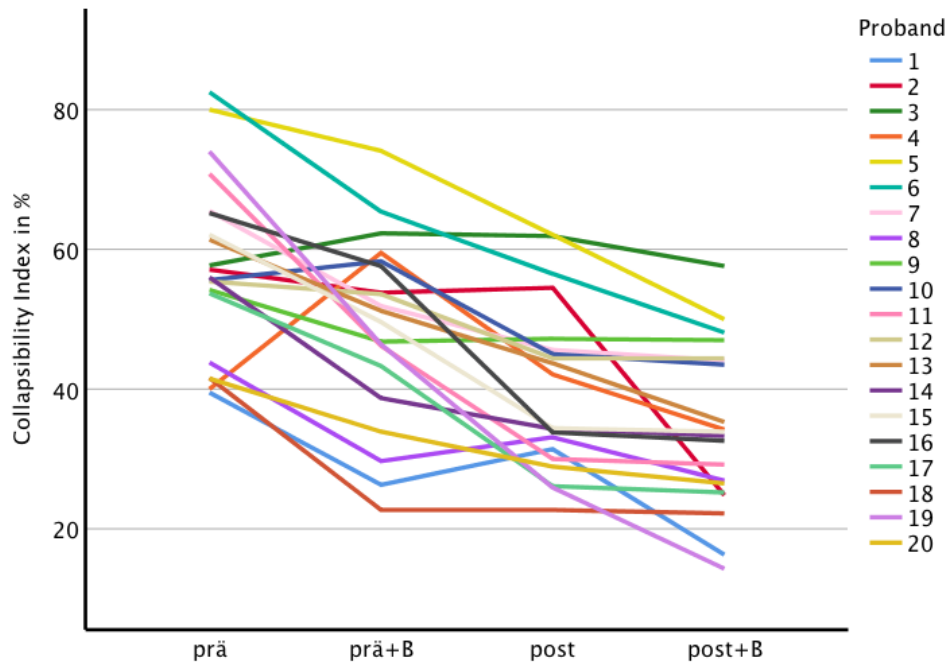


Abbildung 6: Darstellung des CI der Vena cava in den unterschiedlichen Hydratationszuständen für jeden Probanden.

3.4 Elastografie

Die Ultraschallelastografie der großen zentralen Gefäße wurde von allen 20 Probanden, Frauen und Männern, gleichermaßen gut vertragen. Kein Studienteilnehmer brach die Messungen vorzeitig ab (1).

3.4.1 Ergebnisse der Elastografie der Aorta abdominalis

Auch die Messungen der Aorta abdominalis in einem supracoeliacalen Abschnitt waren in allen Fällen zuverlässig möglich. Abbildung 7 zeigt das Bildbeispiel des in Abbildung 8 dargestellten Probanden für die Untersuchung der Aorta abdominalis (1).

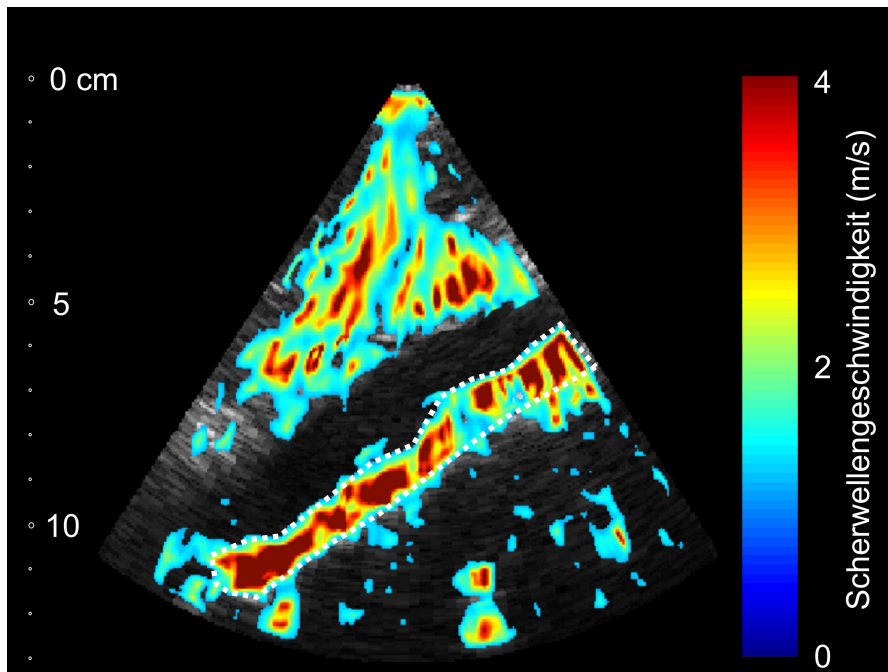


Abbildung 7:

Darstellung der Ultraschallelastografie der Aorta abdominalis von Proband 17 über ein B-Mode-Sonografiebild. Die Scherwellengeschwindigkeit ist auf der Farbskala von 0-4 m/s kodiert. Am linken Bildrand ist die Untersuchungssteife (B-Bild) in cm dargestellt.

Für die Aorta kann im nüchternen Zustand der Probanden ein Mittelwert der Scherwellengeschwindigkeit von 2,14 m/s (SD 0,13 m/s) bestimmt werden. Nach Hydratation kann der Mittelwert der Scherwellengeschwindigkeit mit 2,15 m/s (SD 0,16 m/s) berechnet werden.

Variable	Vor Hydratation	Nach Hydratation	p
Scherwellengeschwindigkeit der Aorta (m/s)	2,14 ± 0,13	2,15 ± 0,16	0,792

Tabelle 3: Scherwellengeschwindigkeit der Aorta vor und nach Hydratation. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung sowie Signifikanzniveau im t-Test für gepaarte Stichproben.

Der Einfluss der Hydratation auf die Scherwellengeschwindigkeit der Aorta wird mittels einem t-Test für verbundene Stichproben getestet. Hierfür ergab sich kein Einfluss der Hydratation auf die Scherwellengeschwindigkeit der Aorta (2-seitige Signifikanz: $p = 0,792$).

In Abbildung 8 sind die Messwerte für jeden einzelnen der 20 Probanden vor und nach oraler Hydratation aufgetragen. Die ungefüllten Kreise zeigen die Ergebnisse der Messungen der aortalen Scherwellengeschwindigkeit in nüchternem Zustand an.

Die gefüllten Quadrate sind die Ergebnisse der Messungen nach oraler Hydratation. 5 Messungen zeigen in nüchternem Zustand und 5 Messungen im hydrierten Zustand eine erhöhte Scherwellengeschwindigkeit.

Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse der Untersuchungen der Aorta abdominalis vor und nach Hydratation im Vergleich zu den Messungen der Vena cava inferior als Boxplot.

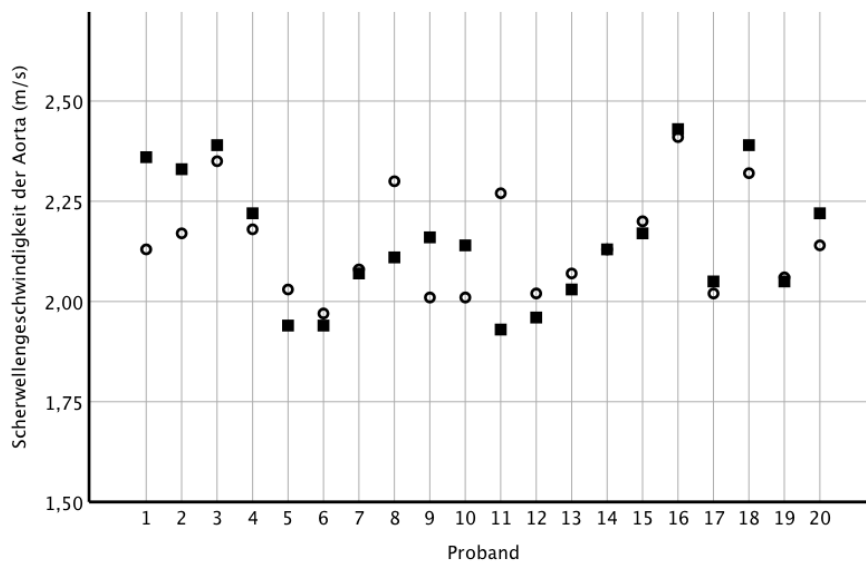


Abbildung 8: Darstellung der Scherwellengeschwindigkeit der Aorta vor und nach Hydratation bei jedem einzelnen Probanden (Abszisse mit Probanden 1-20).

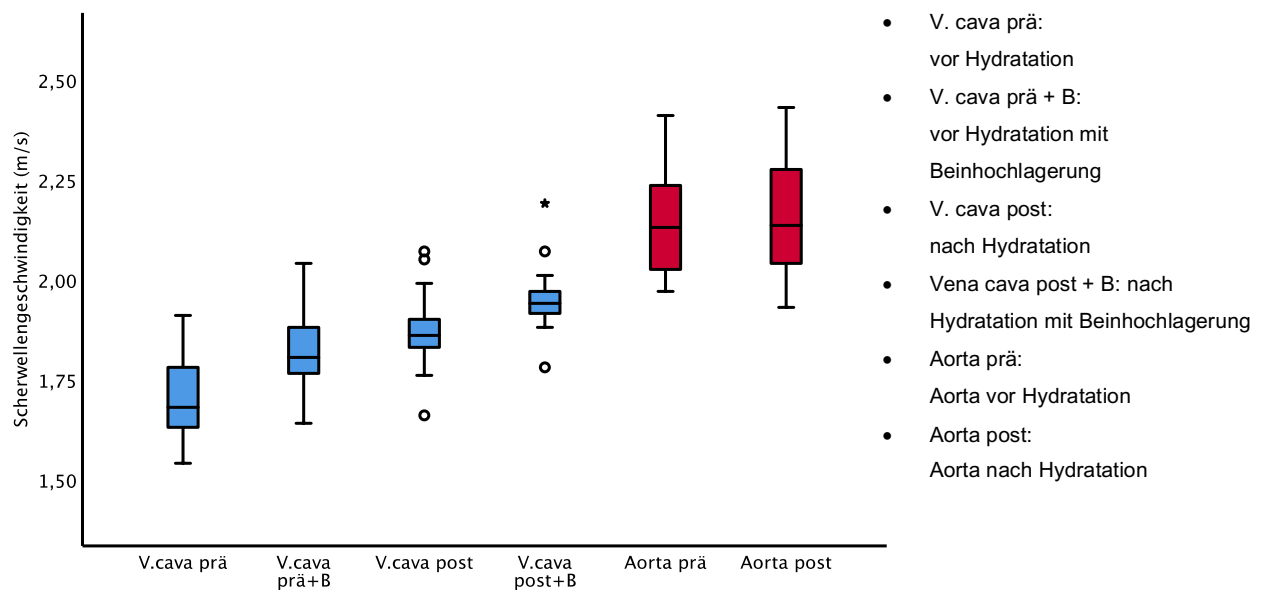


Abbildung 9: Boxplot - Darstellung der Ergebnisse der Scherwellengeschwindigkeit (Ordinate in m/s) der Vena cava inferior sowie der Aorta in den unterschiedlichen Hydratationszuständen (Abszisse).

3.4.2 Ergebnisse der Elastografie der Vena cava inferior

Die Ultraschallelastografie der Vena cava wurde viermal durchgeführt, sowohl vor Hydratation, also auch vor Hydratation mit in einem 45 °- Winkel angehobenen Beinen als auch nach Hydratation und nach Hydratation mit Beinhochlagerung. Die Messungen der Vena cava inferior waren in allen Fällen auswertbar. Kein Datensatz musste aufgrund nicht auszuwertender Bildqualität verworfen werden. Die folgende Tabelle 4 stellt die Messungen der Scherwellengeschwindigkeit vor und nach Hydratation dar (1).

Variable	Vor Hydratation	Nach Hydratation	p
Scherwellengeschwindigkeit (m/s)	1,70 ± 0,10	1,87 ± 0,94	0,001
Scherwellengeschwindigkeit mit Beinhochlagerung (m/s)	1,83 ± 0,10	1,95 ± 0,08	0,001

Tabelle 4: Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava inferior vor und nach Hydratation mit flachgelagerten Beinen sowie vor und nach Hydratation mit angehobenen Beinen. Angegebene sind Mittelwert und Standardabweichung sowie Signifikanzniveau im t-Test für gepaarte Stichproben.

Die Scherwellengeschwindigkeit in der Vena cava inferior vor Hydratation ist signifikant niedriger als die Scherwellengeschwindigkeit in der Aorta im nüchternen Zustand ($p < 0,001$). Die Messwerte zu den verschiedenen Hydratationszuständen sind graphisch in Boxplots in Abbildung 9 zusammengefasst.

Bei Testung des Einflusses der Hydratation auf die Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava anhand des t-Testes für verbundene Stichproben zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava infolge der Hydratation (2-seitige Signifikanz: $p < 0,001$). Auch nahm die Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava infolge der Beinhochlagerung sowohl vor Hydratation (2-seitige Signifikanz: $p < 0,001$) als auch nach Hydratation (2-seitige Signifikanz: $p < 0,001$) signifikant zu.

Abbildung 10 gibt die Messwerte der Ultraschallelastografie der Vena cava inferior für die 20 Probanden wieder. Die Zunahme der Scherwellengeschwindigkeit für

jeden einzelnen Probanden von nüchtern (prä) zu post Hydratation und Beinhochlagerung mittels Autotransfusion (post+B) ist unterschiedlich. Auch ist die Veränderung in den vier Hydratationszuständen zwischen den Probanden different.

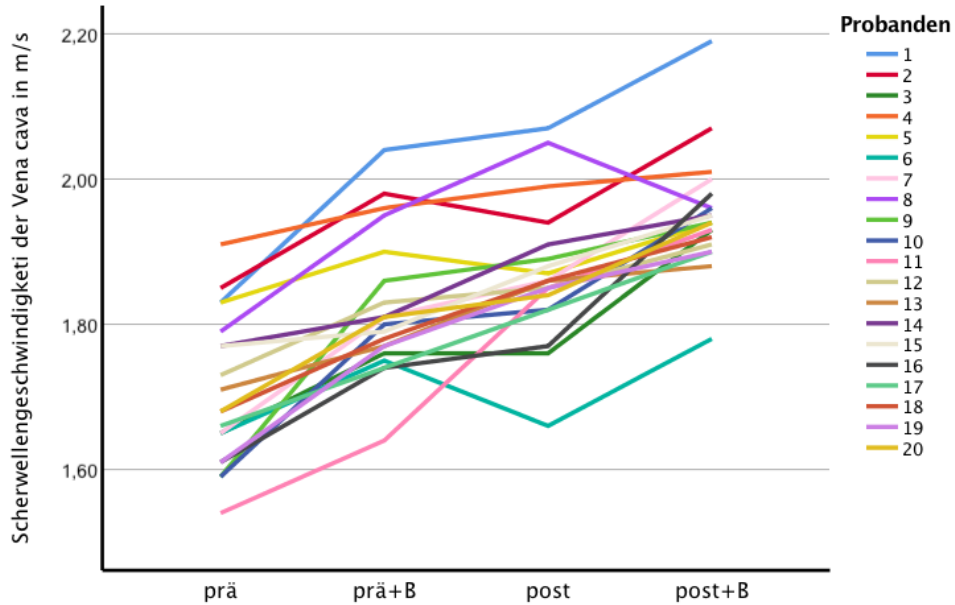


Abbildung 10:

Darstellung der Schwellengeschwindigkeit der VCI in den vier unterschiedlichen Hydratationszuständen für jeden einzelnen der 20 Probanden. Einzelheiten siehe Text.

Ein Bildbeispiel für die Vena cava inferior vor Hydratation ist in Abbildung 11 dargestellt (1).

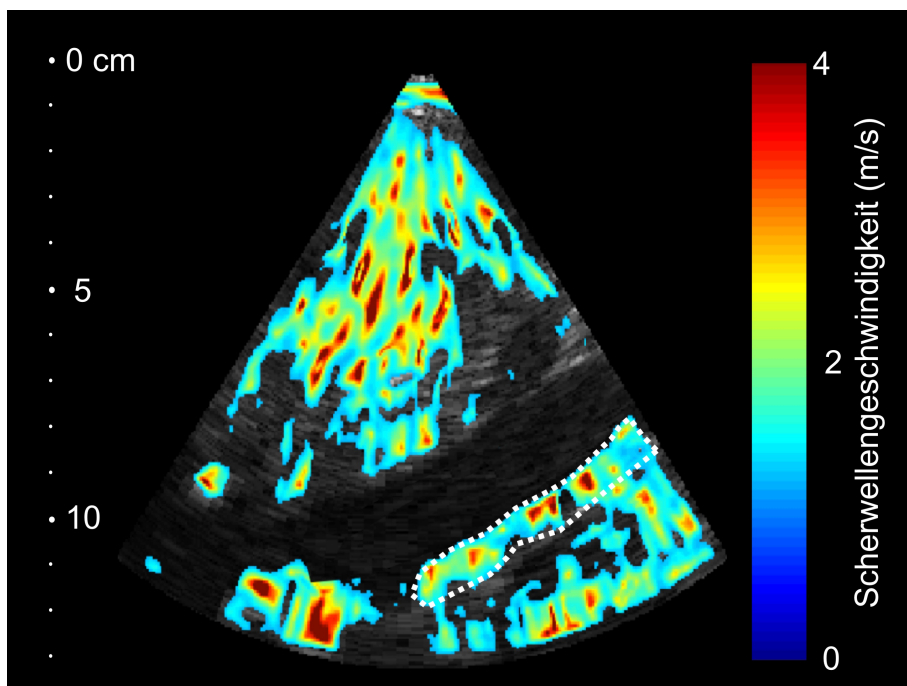


Abbildung 11:

Darstellung der Ultraschallelastografie der Vena cava inferior von Proband 17 über ein B-Mode-Sonografiebild. Die Schwellengeschwindigkeit ist auf der Farbskala von 0-4 m/s kodiert. Am linken Bildrand ist die Untersuchungssteife (B-Bild) in cm dargestellt.

3.5 Zusammenhang zwischen Gefäßgeometrie und Elastografie

Die Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava wurde mit dem maximalen Durchmesser der Vena cava in den vier verschiedenen Zuständen korreliert. Hierbei ergab sich keine Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit mit dem maximalen Durchmesser der Vena cava in den definierten Hydratationszuständen ($p = 0,952/ r = 0,014$, $p = 0,527/ r = -0,150$, $p = 0,321/ r = -0,234$, $p = 0,607/ r = -0,123$).

Darüber hinaus wurde eine Korrelationsanalyse der Scherwellengeschwindigkeit in der Vena cava mit dem minimalen Durchmesser der Vena cava in den verschiedenen Hydratationszuständen durchgeführt. Hierbei ergab sich keine Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava mit dem minimalen Durchmesser der Vena cava in den definierten Hydratationszuständen ($p = 0,321/ r = 0,234$, $p = 0,798/ r = 0,061$, $p = 0,727/ r = 0,083$, $p = 0,334/ r = 0,228$).

3.6 Inter- und Intraobservervariabilität

Für die Intraobservervariabilität der Scherwellengeschwindigkeiten für die Vena cava inferior des Untersuchers A zeigt sich ein mittlerer Unterschied der 12 Messwerte von 0,0325 m/s (SD 0,070 m/s). In Abbildung 12 ist der Mittelwert der Differenzen gegenüber dem Mittelwert und das 95 % Konfidenzintervall (unterer Grenzwert -0,20 oberer Grenzwert 0,10) dargestellt (1). In der Regressionsanalyse der Differenz gegenüber dem Mittelwert der Messungen zeigt sich kein proportionaler Bias und kein Trend der Messwerte (Betakoeffizient - 0,095; $p = 0,77$).

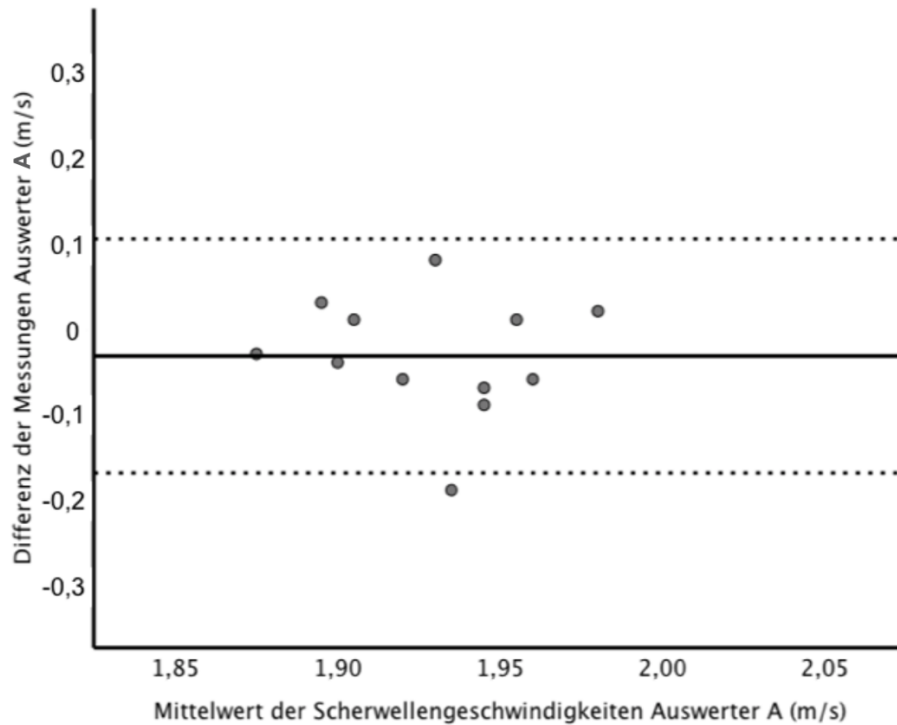


Abbildung 12: Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Intraobservervariabilität des Untersuchers A. Die durchgezogene Linie zeigt den Mittelwert der Differenzen gegenüber dem Mittelwert beider Messungen, die gestrichelten Linien das 95 % Konfidenzintervall.

Die Messungen des Untersuchers B zeigen einen mittleren Unterschied von 0,0125 (SD 0,107) m/s. In Abbildung 13 sind der Mittelwert der Differenzen gegenüber dem Mittelwert der beiden Messungen sowie das 95 % Konfidenzintervall (unterer Grenzwert -0,20 oberer Grenzwert 0,23) dargestellt. Das 95 % Konfidenzintervall ist im Vergleich zum Untersucher A weiter (1). In der Regressionsanalyse der Differenz gegenüber dem Mittelwert der Messungen zeigt sich kein proportionaler Bias, und kein Trend der Messwerte (Betakoeffizient 0,213; $p = 0,51$).

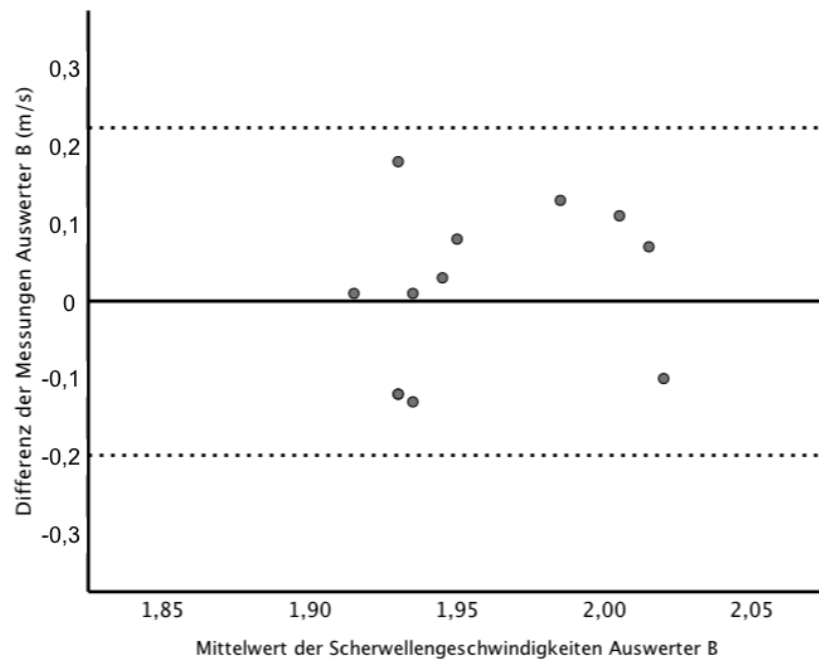


Abbildung 13: Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Intraobservervariabilität des Untersuchers B. Die durchgezogene Linie markiert den Mittelwert der Differenzen gegenüber dem Mittelwert, die gestrichelten Linien das 95 % Konfidenzintervall.

Die Interobservervariabilität wurde aus den Messungen der beiden Untersucher A und B bestimmt. Diese wiesen einen mittleren Unterschied von $-0,0192$ (SD $0,08028$) m/s auf. In Abbildung 14 sind der Mittelwert der Differenzen gegenüber dem Mittelwert der beiden Messungen sowie das 95 % Konfidenzintervall (unterer Grenzwert $-0,17$ oberer Grenzwert $0,13$) dargestellt (1). In der Regressionsanalyse der Differenz gegenüber dem Mittelwert der Messungen zeigt sich kein proportionaler Bias, und kein Trend der Messwerte (Betakoeffizient $-0,375$; $p = 0,23$).

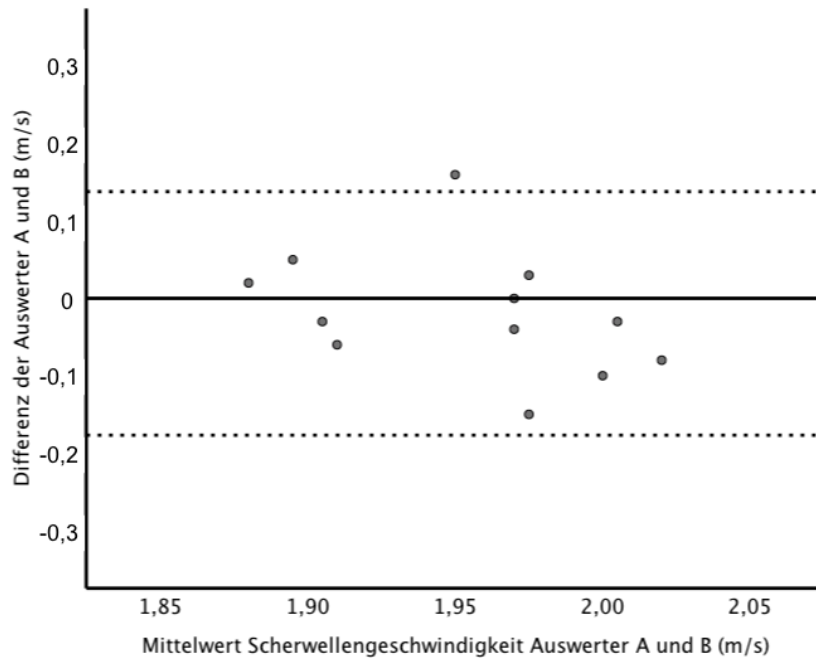


Abbildung 14: Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Interobservervariabilität. Aufgezeigt sind der Mittelwert der Differenzen gegenüber dem bestimmten Mittelwert als durchgezogene Linie sowie das 95 % Konfidenzintervall (gestrichelt).

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Die Hydratation der Probanden mit einem Liter stillem Mineralwasser hat keinen Einfluss auf den systolischen und diastolischen Blutdruck, die Pulswellengeschwindigkeit oder das Herzminutenvolumen. Sie bewirkt jedoch eine Zunahme des Schlagvolumens des linken Ventrikels.
2. Der minimale und der maximale Durchmesser der Vena cava nehmen signifikant durch Hydratation und die Beinhochlagerung sowohl vor als auch nach Hydratation zu.
3. Der CI sinkt signifikant durch die Hydratation. Das passive leg raising bewirkt eine Abnahme des CI sowohl vor als auch nach Hydratation. Bei Beinhochlagerung nach Hydratation ist der CI am niedrigsten.
4. Die Hydratation bewirkt keine Änderung der Scherwellengeschwindigkeit der Aorta.
5. Die Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava steigt durch das Manöver der Beinhochlagerung sowohl vor als auch nach Hydratation signifikant an. Darüber hinaus bewirkt die Hydratation eine signifikante Zunahme der Scherwellengeschwindigkeit. Bei Beinhochlagerung nach Hydratation ist die Scherwellengeschwindigkeit am größten.
6. Es besteht keine Korrelation zwischen der Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava und dem minimalen und maximalen Durchmesser der Vena cava in den vier untersuchten Hydratationszuständen.
7. Die Inter- und Intraobservervariabilität zeigt in den Bland-Altman-Plots keinen signifikanten Unterschied der Messungen und keinen Bias oder Trend der Auswertungen.

4 Diskussion

In diesem Promotionsvorhaben konnte gezeigt werden, dass die Messung der effektiven Gefäßsteifigkeit in der Aorta abdominalis und Vena cava inferior an jungen gesunden Probanden mittels zeitharmonischer Ultraschallelastografie möglich ist (1). Durch eine Überprüfung der Messwert-Abhängigkeit vom Volumenstatus legt diese Untersuchung die Grundlage für eine weitere klinische Anwendungsmöglichkeit der Ultraschallelastografie für Gefäßuntersuchungen. Es konnte gezeigt werden, dass mittels quantitativer Ultraschallelastografie unterschiedliche effektive Gefäßsteifigkeiten in Aorta abdominalis und Vena cava inferior gemessen werden. Die Messungen in der Aorta abdominalis zeigen keine Abhängigkeit vom Hydratationszustand der untersuchten Personen. Für eine Messung der aortalen Gefäßsteifigkeit ist demzufolge eine Beachtung einer speziellen Hydratation vor einer Untersuchung nicht unbedingt notwendig (1).

In der Vena cava inferior zeigt sich hingegen eine deutliche Abhängigkeit der bestimmten effektiven Gefäßsteifigkeit vom Hydratationszustand der gesunden Probanden. Der Hydrationsstatus jedes Probanden wurde durch zwei Maßnahmen verändert und gegenüber dem nüchternen Zustand verglichen: zum einen durch eine definierte orale Flüssigkeitsaufnahme, zum anderen durch eine Autotransfusion mittels Beinhochlagerung. Als morphologisches Maß für die Volumenzunahme im venösen System durch die orale Flüssigkeitsaufnahme wurde der CI bestimmt. Steigen der minimale und der maximale Durchmesser der Vena cava inferior infolge der Hydratation und infolge der Beinhochlagerung an, so sinkt der CI. Die Hydratation bewirkt eine Abnahme des CI im Vergleich zum Ausgangszustand um 18 % (1). Dies deckt sich mit den Erkenntnissen von Zhang et al. an Patienten mit gastrointestinalen Operationen. Bei diesen Patienten kam es nach der 12 stündigen Nüchternphase vor der jeweiligen Operation zu einer Zunahme des maximalen und des minimalen Durchmessers infolge von intravenöser Flüssigkeitssubstitution von 1,5 Litern und zu einer Abnahme des CI (56).

Doch insbesondere in der Intensivmedizin führt eine Flüssigkeitssubstitution nur in etwa 50 % zu dem erwünschten Effekt einer Zunahme des Schlagvolumens des linken Ventrikels aufgrund der erhöhten Vorlast (57). In diesem Umfeld sind auf Flüssigkeitssubstitution prinzipiell zwei Reaktionen möglich:

Eine Änderung des CI um mehr als 15 % zeigt einen sogenannten „responder“ an, also eine Person, die auf die Flüssigkeitssubstitution mit einer Abnahme des CI reagiert („Responder“). Wird eine Änderung des CI um weniger als 15 % gemessen, spricht man von einem sogenannten „non-responder“, also einem Probanden, der auf die Flüssigkeitssubstitution nicht mit einer Änderung des CI reagiert („Non-Responder“) (58, 59).

Der CI kann in der Notfalldiagnostik wichtige Einschätzungen hinsichtlich des zentralvenösen Drucks und somit des Volumenstatus geben. Nagdev et al. fanden in einer Untersuchung heraus, dass ein CI der Vena cava inferior größer oder gleich 50 % auf keine Erhöhung des zentralvenösen Drucks hinweist. Die Autoren folgern, dass ein zentral-venöser Druck von bis zu 8 mmHg auf eine geringe Vorlast hindeutet und eine rasche Flüssigkeitssubstitution in dieser Situation kein Überangebot an Flüssigkeit hervorrufen kann. Mit diesem morphologischen Messverfahren wäre eine invasive Messung des zentral-venösen Drucks mittels Katheter nicht mehr nötig und es könnte eine schnelle, nicht-invasive Beurteilung des Flüssigkeitsstatus des Patienten erfolgen (38).

Auch Madger und Bafaqeeh fanden heraus, dass Patienten mit einem zentral-venösen Druck unter 10 mmHg am ehesten mit einem Anstieg des Herzzeitvolumens infolge einer Flüssigkeitssubstitution reagierten (60). Jedoch existieren auch kontroverse Meinungen zur Anwendung des CI in der Beurteilung der Flüssigkeitsantwort eines Patienten, oder der Verwendung des end-expiratorischen oder end-inspiratorischen Durchmesser als Maß für den zentralvenösen Druck. So stellten De Lorenzo et al. einen schwachen Zusammenhang zwischen dem end-inspiratorischen Durchmesser der Vena cava und dem simultan gemessenen zentralvenösen Druck fest: der Pearson Korrelationskoeffizient der subxiphoidalen Messung bei spontan atmenden Probanden betrug nur 0,69 (61). Allerdings handelt es sich hierbei um den Versuch vom alleinigen Durchmesser der Vena cava auf den zentral-venösen Druck zu schließen. Es ist bekannt, dass wenn von einem einzigen Messmanöver in der longitudinalen Achse auf den Durchmesser der Vena cava geschlossen wird, ein Täuschungseffekt, der sogenannte „Zylinder-Tangenten-Effekt“ auftreten kann (62). Dieser besagt, dass wenn der Ultraschallstrahl das Gefäß nicht mittig, sondern tangential erfasst, ein fälschlicherweise verkürzter Durchmesser des Gefäßes resultiert. Durch Hin- und Herschwenken des Ultraschallkopfes bis zum Erreichen einer guten Darstellbarkeit des mittigen Durchmessers des Gefäßes kann

dieser Fehler verhindert werden (63). In der hier vorliegenden Studie wurde durch mehrmaliges Überprüfen der maximalen sagittalen Ausdehnung der Vena cava der Durchmesser der Vena cava stets im größten Ausmaß gemessen.

Die Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava sowie der minimale und der maximale Durchmesser der Vena cava nehmen durch die Beinhochlagerung zu, da es hierbei zu einer Autotransfusion des sich in den Venen der Beine befindlichen Blutvolumens nach zentral kommt (1). Hierbei werden ca. 150 – 200 ml Blut von der Peripherie nach zentral geleitet (64). Dies bewirkt in Abhängigkeit der Vorlastreserve einen Anstieg des Herzzeitvolumens (42). Die Vorlastreserve setzt sich aus dem enddiastolischen Füllungsvolumen der Ventrikel und der Vorspannung des Myokards zusammen. Steigt die Vorlast, so steigt das Schlagvolumen (65). Dieser Mechanismus ist aber, wie bereits oben erwähnt, abhängig davon, ob es sich bei den Patienten um flüssigkeitsempfindliche oder nicht-flüssigkeitsempfindliche Menschen handelt.

Laut Ueyama et al. ist eine Flüssigkeitssubstitution sinnvoll, wenn der Patient mit einem Anstieg des Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens auf die Flüssigkeitssubstitution reagiert. Wenn der Patient nicht mit einem Anstieg des Schlagvolumens bzw. des Herzzeitvolumens reagiert, so droht die Gefahr der Flüssigkeitsüberladung und in der Folge ein pulmomalvenöses Ödem (66).

Thiel et al. konnten nachweisen, dass durch das Manöver des passive leg raisings das Schlagvolumen bei den Respondern und auch den Non-Respondern signifikant anstieg, das Herzzeitvolumen, der mittlere arterielle Druck und der Pulsdruck jedoch keine signifikante Änderung aufwiesen. Das Schlagvolumen war bei den Respondern höher als bei den Non-Respondern (42). In unserer Studie konnten wir sowohl einen Einfluss des passive leg raisings auf die Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava sowie eine Zunahme des maximalen und minimalen Durchmessers der Vena cava infolge der Autotransfusion bei jedem Probanden nachweisen. Thiel et al. zeigten, dass eine Flüssigkeitssubstitution von mindestens 500 ml HES-Lösung, Ringer-Lösung oder 0,9 % NaCl-Lösung bei den Respondern sowie auch bei den Non-Respondern zu einem Anstieg des Schlagvolumens führte. In unserer Studie zeigte sich ebenfalls ein Anstieg des Schlagvolumens infolge der oralen Flüssigkeitssubstitution. Die Hydratation in unserem Versuch wies in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Thiel et al. keinen Einfluss auf den

systemischen und diastolischen Blutdruck, die Pulswellengeschwindigkeit oder das Herzminutenvolumen auf (42). In einer Untersuchung konnten Lørsomradee et al. eine signifikante Erhöhung des simultan gemessenen zentral-venösen Drucks sowie des Durchmessers der Vena cava inferior infolge des passive leg raisings bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen, feststellen (67).

Die Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava steigt infolge der Hydratation an. Im Vergleich zur Scherwellengeschwindigkeit der Aorta ist die Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava jedoch geringer. Dieses Ergebnis stimmt gut mit dem unterschiedlichen histologischen Wandaufbau von Aorta und Vena cava überein. Beide Gefäßwände bestehen aus drei Schichten: Intima, Media und Adventitia. Die Intima ist die dünnste Schicht und besteht aus Endothelzellen. Die Media der Arterien ist die dickste Schicht. Sie setzt sich überwiegend zusammen aus glatten Muskelzellen, sowie Elastin- und Kollagenfasern. Damit kann der pulsatile Blutfluss des Systemkreislaufes bis in die Peripherie weitergeleitet werden (68). Die Media der Venen hingegen ist dünn. Die Adventitia besteht aus Typ-I-Kollagen und sorgt für äußerer Stabilität (69).

Für die in der Aorta gemessene höhere Scherwellengeschwindigkeit können zwei Gründe ursächlich sein: zum einen ist die Steifigkeit höher im arteriellen System und zum anderen ist der arterielle Druck deutlich höher als der Druck im venösen System. Schon Roach und Burton konnten nachweisen, dass bei hohem Druck die steiferen Kollagenfasern der arteriellen Wand und bei niedrigerem Druck die anpassungsfähigeren elastischen Fasern eine größere Rolle spielen (70). Auch fanden die Messungen der Scherwellengeschwindigkeit der Aorta während der Diastole statt. In dieser Phase ist die Wand der Aorta kaum großen Druckveränderungen ausgesetzt. Mattson und Zhang untersuchten die Aorta und die Vena cava von Schweinen hinsichtlich ihrer histologischen Unterschiede: so befinden sich Kollagenfasern in der Aorta überwiegend in der Adventitia, aber auch in der Media. In der Vena cava verteilen sich die Kollagenfasern über die gesamte Wand. Auch fanden sie Unterschiede hinsichtlich der Dehnbarkeit in Zirkumferenz und Länge: die Dehnbarkeit der Aorta in der Zirkumferenz liegt über der der Vena cava, während die Dehnbarkeit der Vena cava in der Länge die der Aorta übertrifft. Dies ist auf die eher longitudinale Anordnung der elastischen Fasern in der Vena cava zurückzuführen. Ebenso haben sie das Tangentenmodul für die Vena cava und die Aorta gemessen (69). Das Tangentenmodul beschreibt die Steigung des Spannungs-

Dehnungsdiagramms an einem beliebigen Punkt (71). Hierbei war das Tangentenmodul der Aorta in der Zirkumferenz sowie in der Länge wesentlich niedriger als das der Vena cava. Dies verdeutlicht, dass die Aorta eine höhere Steifigkeit besitzt als die Vena cava. Ursächlich für die eher einheitliche Anordnung der elastischen Fasern in der Aorta ist die Tatsache, dass die Aorta einem pulsatilen Fluss ausgesetzt ist und diesem Stand halten muss (69). In der Vena cava dagegen sind die elastischen Fasern eher longitudinal angeordnet, da sie eine Atem abhängige Verschieblichkeit (72) und als Kapazitätsgefäß des venösen Blutvolumens eine geringere Steifigkeit aufweisen muss (73).

In unserem Probandenkollektiv konnte keine Korrelation zwischen der Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava und dem maximalen oder dem minimalen Durchmesser der Vena cava in den vier Hydratationszuständen mittels Pearsonschem Korrelationskoeffizienten nachgewiesen werden. Wie bereits erwähnt, ändern sich die Durchmesser in den Zuständen auf Grund der Zunahme an Volumen im Reservoir des venösen Systems durch die Hydratation oder die Beinhochlagerung. Die beobachtete Zunahme des minimalen und maximalen Durchmessers der Vena cava lässt sich jedoch nicht mit dem beobachteten Anstieg der Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava in den untersuchten Hydratationszuständen korrelieren. Auch ergibt sich keine positive Korrelation zwischen der Änderung der Scherwellengeschwindigkeit in den definierten Zuständen und dem CI (1). Als mögliche Ursache hierfür kann die Messung der Durchmesser der Vena cava in Schnittbildtechnik in Betracht gezogen werden. In der Literatur untersuchte eine Studie die verschiedenen Anlotungstechniken der Vena cava inferior zur Bestimmung des venösen Flüssigkeitsstatus mittels CI (74). Die Autoren evaluierten subxiphoidale transabdominelle sagittale Anlotung (vergleichbar zu der in dieser Studie angewandten Technik), einer transversalen axialen Anlotung (Oberbauchquerschnitt) sowie einer Anlotung von rechts lateral. Für jede dieser Anlotungen wurden Messungen in B-Modus Einzelbildern sowie im M-Modus durchgeführt. Die höchste Übereinstimmung für die Bestimmung des CI wurde für die auch in der hier angewendeten Anlotungstechnik von subxiphoidal gezeigt (ICC 86 %). Die Bestimmung des CI mittels Oberbauchquerschnitt (ICC 78 %) oder von rechts lateral (ICC 74 %) ging mit einer geringeren Übereinstimmung für die Bestimmung des CI einher (74).

Infolge der Hydratation zeigen sich keine signifikanten Veränderungen des systolischen oder diastolischen Blutdrucks und keine signifikante Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit bei unserem Probandenkollektiv (1). Jordan et al. stellten bei jungen, gesunden Probanden ebenfalls keine Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz, 35 Minuten nachdem 480 ml stilles Mineralwasser schnell getrunken worden waren, fest. In der von Jordan et al. untersuchten Kontrollgruppe mit einem mittleren Alter von ungefähr 57 Jahren konnte eine Erhöhung des Blutdrucks um ca. 11 mmHg infolge der Wasseraufnahme festgestellt werden. Sowohl bei der jungen als auch der älteren Kontrollgruppe stellten die Autoren eine Erhöhung des Serum-Noradrenalinspiegels nach der Wasseraufnahme fest (75). Dies kann auf eine Aktivierung des Sympatikus zurückgeführt werden (76, 77). Als Ursache für eine Erhöhung des Blutdrucks bei älteren Probanden sehen die Autoren eine Beeinträchtigung der Funktion des Barorezeptorreflexes im Alter an (75). Der normale Barorezeptorreflex führt über eine Dehnung des Carotissinus bzw. der thorakalen Aorta und die dortigen Barorezeptoren zu einer Aktivierung des Parasympathicus und damit zu einer Abnahme der Herzfrequenz (78). Aussagen über den Serum-Noradrenalin Spiegel des jungen Probandenkollektivs (Altersspanne von 21 bis 43 Jahren) in diesem Promotionsvorhaben können auf Grund der nicht durchgeführten Serumproben nicht getätigt werden.

In diesem Promotionsvorhaben wurden für die Hydratation 1000 ml stilles Mineralwasser verwendet. Hierfür waren die Ergebnisse folgender Forschungsarbeiten aus der Literatur ausschlaggebend:

Zdolsek et al. stellten fest, dass 500 ml stilles Mineralwasser, welches oral von den Probanden aufgenommen wurde, im Vergleich zu einem zuckerhaltigen Getränk und zur einer 0,9 % Natriumchloridlösung am schnellsten resorbiert wurde. Jedoch expandierte das Mineralwasser das Blutvolumen auch im geringsten Maße und führte eher zu einer Hydratation des peripheren Gewebes. Das glukosehaltige Getränk dagegen führte zu einer stärkeren Expansion des Blutvolumens, während die 0,9 % Natriumchloridlösung sowohl zu einer Zunahme des Blutvolumens als auch zu einer Hydratation des peripheren Gewebes führte, die von längerer Dauer war. Um das Blutvolumen innerhalb von 30 Minuten deutlich zu expandieren empfehlen sie die orale Aufnahme von 900 ml eines Gemisches aus einem zuckerhaltigen Getränk und stillem Mineralwasser (79). In unserer Studie verwendeten wir 1000 ml stilles Mineralwasser, da es im Vergleich zu einem zuckerhaltigen Getränk bzw. im

Vergleich zu einer 0,9 % Natriumchloridlösung am schnellsten resorbiert wird. Eine möglicherweise größere Expansion des Blutvolumens in unserem Versuchsaufbau durch einen zusätzlichen Zuckeranteil muss diskutiert werden. Die Messungen der Scherwellengeschwindigkeit sowie des maximalen und minimalen Durchmessers der Vena cava fanden 35 Minuten nach oraler Hydratation statt, da laut Kenefick et al. zu diesem Zeitpunkt kein Unterschied hinsichtlich der Ausdehnung des Plasmavolumens zwischen einer oralen Hydratation und einer intravenösen Flüssigkeitssubstitution besteht (80). Zu dem stellten die Autoren einen Unterschied zwischen der Ausdehnung des Plasmavolumens 15 Minuten nach oraler bzw. intravenöser Hydratation fest: das Plasmavolumen war zu diesem Zeitpunkt durch die intravenöse Flüssigkeitssubstitution stärker angestiegen als durch die orale Hydratation. Als ursächlich hierfür sehen sie die länger andauernde Passage der Flüssigkeit durch den Magen (81), da sich die Unterschiede hinsichtlich der Ausdehnung des Plasmavolumens 35 Minuten nach Hydratation aufgehoben hatten (80).

Um die Zuverlässigkeit der Ultraschallelastografie zur Messung von Gefäßelastizität zu beurteilen, wurden die Messungen der Vena cava inferior nach Hydratation an 12 Probanden durch zwei Ärzte durchgeführt und so eine Interobservervariabilität bestimmt (1). Darüber hinaus wiederholte der erste Untersucher diese Messung ein weiteres Mal zur Bestimmung der Intraobservervariabilität. Diese Daten wurden mittels Bland-Altman Analyse ausgewertet. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Differenz sowohl der Interobserver- als auch der Intraobserver-Auswertung. Die Übereinstimmungsgrenzen sind akzeptabel, es kann kein systematischer Fehler oder Trend nachgewiesen werden. Insofern bestätigt sich die Hypothese, dass die Scherwellenelastografie zentraler großer Gefäße eine zuverlässige Methode ist (1).

Angaben zur Inter- und Intraobservervariabilität über andere Ultraschallmessungen konnten in der Literatur bislang noch nicht für Elastizitätsmessungen von Gefäßen gefunden werden. Allerdings findet sich eine Studie, welche die Reproduzierbarkeit der Scherwellenelastografie für Messungen der Lebersteifigkeit überprüft (82). In dieser Untersuchung wurden die Elastografiemessungen von Leberparenchym von drei verschiedenen Untersuchern mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad evaluiert. Die bestimmten Grenzen der Übereinstimmung zwischen den Untersuchern wiesen nur einen sehr geringen mittleren Unterschied und einen ähnlichen Bereich mit

Grenzen der Übereinstimmung von zwischen 0,22 und - 0,29 bzw. 0,33 und - 0,35 m/s auf. Die Grenzen der Übereinstimmung der Intraobservervariabilitäten des unerfahrenen Untersuchers waren ähnlich hoch (0,26 und - 0,23 m/s), die Intraobservervariabilität eines Elastografie-Experten, einer Person, die mehr als 1000 solcher Messungen bereits durchgeführt hatte waren mit +/- 0,11 m/s geringer. Insofern erscheinen die von uns erhobenen Inter- und Intraobservervariabilitäten der Scherwellenelastografie durchaus vergleichbar mit Literaturwerten der 2D-Scherwellenelastografie an anderen Organen, wie z.B: der Leber. Auch in unserer Studie zeigt sich für die Intraobservervariabilität des erfahrenen Ultraschall-Untersuchers ein engeres 95 % Konfidenzintervall als für die Intraobservervariabilität der noch weniger erfahrenen Doktorandin. Trotzdem sind sowohl Intra- als auch die Interobservervariabilität gering und zeigen keinen proportionalen Bias oder Trend in der Messwertabweichung.

Darüber hinaus zeigt eine Studie, die zwei verschiedene Herzelastografie-Scanner vergleicht gering unterschiedliche Scherwellengeschwindigkeiten mit einem mittleren Fehler von 0,18 +/- 0,22 m/s und Grenzen der Übereinstimmung von - 0,27 bis + 0,63 m/s bei Scherwellengeschwindigkeiten von 1 - 4 m/s auf. Auch gegenüber dieser Studie ist in der hier durchgeführten Untersuchung kein signifikanter mittlerer Fehler nachweisbar und die Grenzen der Übereinstimmung sind, soweit bei unterschiedlichen untersuchten Organen vergleichbar, etwas enger.

Auch andere Arbeitsgruppen haben Veränderungen der elastischen Gewebeeigenschaften untersucht: Fung et al. konnten nachweisen, dass die Elastizität der arteriellen Gefäßwand sich nicht-linear mit dem intraluminalen Druck der Pulswelle ändert (83). Couade et al. gelang es mittels des sogenannten „supersonic-shear-wave-imaging“ und EKG-Triggerung einen Unterschied in der Gefäßwandelastizität der A. carotis zwischen Systole und Diastole festzustellen. So nahm die Gefäßsteifigkeit während der Systole zu und während der Diastole ab (84). Auch Widman et al. konnten Gefäßsteifigkeitsveränderungen im statischen Setting nachweisen (85).

Die Arbeitsgruppe um Konofagou nutzte die Pulswellengeschwindigkeit zur Bestimmung der regionalen arteriellen Gefäßsteifigkeit der Aorta, in dem sie nicht die Zeit messen, die die Welle braucht um von der A. carotis zur A. femoralis zu wandern, sondern in dem sie regional mittels B-Mode-Ultraschall die Auslenkung der Arterienwand der abdominalen Aorta durch die Pulswelle beobachten. Beim

sogenannten „Puls Wave Imaging“ werden Radiofrequenzsignale der abdominellen Aorta, nachdem sie EKG-getriggert und offline verarbeitet werden, zu einem Bild zusammengesetzt, welches die Auslenkung der Wand der abdominellen Aorta durch die Pulswelle und das zugrundeliegende B-Mode-Ultraschallbild zeigen (86). Auch wurde die Fähigkeit der Scherwellenelastografie zur Detektion einer steiferen Region in der thorakalen Aorta von Schweinen ex vivo getestet. Hierbei erwies sich die Scherwellenelastografie als verlässliche Methode um bereits kleine Veränderungen der Steifigkeit der Gefäßwand zu detektieren (85).

Als Limitationen dieser hier durchgeführten Studie müssen folgende Aspekte beachtet werden:

Es wurden keine direkten invasiven Messungen des zentralvenösen Drucks oder des aortalen Drucks zur Korrelation der nicht-invasiv mittels zeitharmonischer Ultraschallelastografie erhobenen Messwerte durchgeführt. Um mittels des CI auf den zentral-venösen Druck schließen zu können, hätte dieser simultan invasiv über einen zentral-venösen Katheter bzw. der arterielle Druck über eine Drucksonde in aortaler Position gemessen werden müssen. Solche Vergleichsmessungen waren bei den Probanden in unserer Studie aufgrund der Invasivität der Vergleichsmessungen nicht zu verantworten (1).

Darüber hinaus bestimmt die Messung der Scherwellengeschwindigkeit eine sogenannte „effektive“ Gefäßsteifigkeit. Das bedeutet, dass die Gefäßsteifigkeit sich aus intrinsischen gewebe-mechanischen Eigenschaften der Gefäßwand und des intraluminalen Drucks, der sich während des Herzzyklus sowohl im arteriellen System und geringer auch im venösen System ändert, zusammensetzt.

In dem hier vorliegenden Promotionsvorhaben wurde die Messung der Scherwellengeschwindigkeiten in der Aorta und der Vena cava während der diastolischen Phase durchgeführt. Eine Bestimmung zyklischer Steifigkeitsunterschiede der Gefäßwand zwischen systolischer und diastolischer Phase der Pulswellenpassage, konnte aufgrund der Verlagerung der Gefäßwand durch systolische Gefäßdistension und der dann nicht darstellbaren kleinen Scherwellenauslenkungen nicht durchgeführt werden (1).

5 Zusammenfassung

Ziel dieses Promotionsvorhabens war eine Machbarkeitsuntersuchung der zeitharmonischen Scherwellen-Ultraschallelastografie zur Bestimmung der Gefäßsteifigkeit des zentralen kardiovaskulären Systems.

An einem Kollektiv gesunder Probanden wurden dafür Messungen an Aorta und Vena cava inferior durchgeführt (1). Die Aorta abdominalis fungiert dabei als Beispielgefäß für das Hochdrucksystem, die Vena cava inferior als zentrales Kapazitätsgefäß des Niederdrucksystems. Demzufolge waren die gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten als Korrelat für differente effektive Gefäßwandsteifigkeiten zwischen Aorta abdominalis und Vena cava inferior different, wobei die Werte in der Aorta ($2,14 \pm 0,13$ m/s) höher waren als in der Vena cava inferior ($1,70 \pm 0,10$ m/s, $p < 0,001$, jeweils nüchtern).

Es sollte auch untersucht werden, inwieweit der Hydratationszustand der Probanden die Messung der Gefäßwandsteifigkeit beeinflussen kann. Deshalb wurden Messungen nach oraler Ingestion von einem Liter stillem Mineralwasser an Aorta abdominalis sowie Vena cava inferior wiederholt. Zusätzlich wurde das Manöver der Autovolumentransfusion (Beinhochlagerung) für die Untersuchung der Vena cava inferior angewandt (1).

Es konnte kein Einfluss unterschiedlicher Hydratationszustände auf die effektive Gefäßsteifigkeit der Aorta abdominalis nachgewiesen werden ($p = 0,792$ (1)).

Darüber hinaus konnte aber die Sensitivität der Methodik zur Bestimmung unterschiedlicher effektiver Gefäßsteifigkeiten der Vena cava inferior in den definierten Zuständen wie Nüchternheit, Hydratation oder Autovolumentransfusion nachgewiesen werden. Es konnte eine Abnahme des Kollapsibilitätsindex sowie ein Anstieg der Scherwellengeschwindigkeit der Vena cava infolge einer Volumenzunahme im venösen System nachgewiesen werden (1). Neben der Bestimmung des Kollapsibilitätsindex könnte nach unseren Untersuchungen auch die Messung der Scherwellengeschwindigkeit in der Vena cava inferior als nicht-invasive Methode zur Erhebung des venösen Flüssigkeitsstatus dienen.

Die Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit von Aorta und Vena cava inferior mittels zeitharmonischer Ultraschallelastografie zeigt eine geringe Untersucherabhängigkeit hinweisend auf eine hohe Testgüte (1).

Literaturverzeichnis

1. 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* [Internet]. 2019;45(9):2349–55. Available from: [https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629\(19\)30229-7/pdf](https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629(19)30229-7/pdf)
2. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klinke R, Brenner B, Gay WR, Rothenburger A. *Physiologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2014. 214–258.
3. Wagenseil JE, Mecham RP. Elastin in Large Artery Stiffness and Hypertension. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(3):264–73.
4. Safar ME, Lacolley P. Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am J Physiol Circ Physiol* [Internet]. 2007;293(1):H1–7. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00063.2007>
5. Baulmann J, Nürnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksäss A, Baumgart D, Cremerius P, Hess O, Mortensen K, Weber T. Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. Positionspapier zu Grundlagen, Methodik, Beeinflussbarkeit und Ergebnisinterpretation. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2010;135(SUPPL. 1):4–14.
6. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard B V. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure. *Hypertension*. 2007;50(1):197–203.
7. Ohmine T, Miwa Y, Yao H, Yuzuriha T. Association between Arterial Stiffness and Cerebral White Matter Lesions in Community-Dwelling Elderly Subjects. *Hypertens Res*. 2008;31(1):75–81.
8. Laurent S, Katsahian S, Fassot C. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension. *Stroke*. 2003;34(5):1203–6.
9. Nichols WW, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries : theoretical, experimental and clinical principles. Hodder Arnold [Internet]; 2011 [cited 2018 Sep 18].755. Available from: https://books.google.de/books/about/McDonald_s_Blood_Flow_in_Arteries_Sixth.html?id=byrSBQAAQBAJ&redir_esc=y
10. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert

- consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–605.
11. Dudenbostel T, Glasser SP. Effects of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness. *Cardiol Rev*. 2012;20(5):259–63.
 12. Tanaka H, Safar ME. Influence of Lifestyle Modification on Arterial Stiffness and Wave Reflections. *Am J Hypertens*. 2005;18(1):137–44.
 13. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J Hypertens [Internet]*. 2004 Dec [cited 2018 Sep 19];22(12):2285–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15614022>
 14. Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens [Internet]*. 2002 Aug [cited 2018 Sep 19];15(8):743–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160200>
 15. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, Rourke MFO, Wassertheurer S, Rosenkranz S. Noninvasive determination of carotid – femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance : a comparison with invasive measurement. *J Hypertens*. 2009;27(8):1624–30.
 16. Hayashi K, Yamamoto T, Takahara A, Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index:theory and applications. *J Hypertens*. 2015;33(9):1742–57.
 17. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, Giet M Van Der, Baulmann J, Ammer M. A new oscillometric method for pulse wave analysis : comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens [Internet]*. 2010 [cited 2018 Sep 25];24(8):498–504. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2010.27>
 18. Mengden T, Hausberg M, Heiss C, Mitchell A, Nixdorff U, Ott C, Schmidt-Trucksäss A, Wassertheurer S. Arterielle Gefäßsteifigkeit – Ursachen und Konsequenzen. *Kardiologe*. 2016;10:38–46.
 19. Villacorta L, Chang LD. The role of perivascular adipose tissue in vasoconstriction, arterial stiffness, and aneurysm. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;21(2):137–47.
 20. Lurbe E, Torro MI, Carvajal E, Alvarez V, Redón J. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. *Hypertension*. 2003; 41:646–50.

21. Meaney E, Samaniego V, Alva F, Valdovinos RA, Marrufo R, Vela A, Allen T, Misra A, Madsen R. Increased Arterial Stiffness in Children with a Parental History of Hypertension. *Pediatr Cardiol.* 1999;20:203–5.
22. Makin GS, Ch M, Mills CJ, Sc B. Velocity of Blood Flow in Normal Human Venae Cavae. *Circ Res.* 1968;23:349–59.
23. Beigel R, Cercek B, Luo H, Siegel RJ. Noninvasive evaluation of right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr [Internet]* 2013. [cited 2018 Sep 1];26(9):1033–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.004>
24. Nakao S, Come PC, Mckay RG, Ransil BJ. Effects of Positional Changes on Inferior Vena Caval Size and Dynamics and Correlations with Right-Sided Cardiac Pressure. *Am J Cardiol.* 1987;59(1):125–32.
25. Herbstreit F, Peters J. 8 Zentralvenöse und pulmonalvaskuläre Drücke: Pathophysiologie und klinische Interpretation. In: Kochs E, Zacharowski K. *Anästhesievorbereitung und perioperatives Monitoring.* Stuttgart:Thieme; 2015. 81.
26. Larsen R. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege.* Berlin, Heidelberg:Springer Verlag; 2012. 600.
27. Kido DK, King PD, Manzione J V, Simon JH. The role of catheters and guidewires in the production of angiographic thromboembolic complications. *Invest Radiol [Internet].* 1988 Nov [cited 2018 Sep 10];23 Suppl 2:359–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3058640>
28. Brengelmann GL. A critical analysis of the view that right atrial pressure determines venous return. *J Appl Physiol.* 2003;94:849–59.
29. Rothe CF. Physiology of Venous Return - An Unappreciated Boost to the Heart. *Arch Intern Med.* 1986;146(5):977–82.
30. Fink G. Sympathetic Activity, Vascular Capacitance and Long-Term Regulation of Arterial Pressure. *Hypertension.* 2009;53:307–12.
31. Vanhoutte PM. Return circulation and Norepinephrine : an update : proceedings of the 3rd International Symposium held in Cairo (Egypt) March 12-17th, 1990. *J. Libbey Eurotext [Internet].* 1991 [cited 2018 Oct 12]: 139–150. Available from: https://books.google.de/books/about/Return_Circulation_and_Norepinephrine.html?id=iNQSXa8xTIIC&redir_esc=y

32. Greaney JL, Farquhar WB. Why do veins stiffen with advanced aging?. *J Appl Physiol*. 2011;110(1):11–2.
33. Damman K, Deursen VM Van, Navis G, Hillege HL. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *JAC* [Internet]. 2009 [cited 2018 Sep 11];53(7):582–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.080>
34. The PRISM Investigators. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jun 8 [cited 2018 Sep 11];376(23):2223–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1701380>
35. Brown R, Semler M. Fluid Management in Sepsis. *J Intensive Care Med*. 2018;20(10):1–10.
36. Leisman DE, Doerfler ME, Schneider SM, Masick KD, Amore JAD, Angelo JKD. Predictors, Prevalence, and Outcomes of Early Crystalloid Responsiveness Among Initially Hypotensive Patients With Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2018;46(2):189–98.
37. Brandstrup B, Toennesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsoe E, Oerding H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen M, Lanng C, Wallin L, Iversen L, Gramkow C, Okholm M, Blemmer T, Svendsen P, Rottensten H, Thage B, Riis J, Jeppesen I, Teilum D, et al. Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications : Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens. *Ann Surg*. 2003;238(5):641–8.
38. Nagdev AD, Merchant RC, Tirado-Gonzalez A, Sisson CA, Murphy MC. Emergency Department Bedside Ultrasonographic Measurement of the Caval Index for Noninvasive Determination of Low Central Venous Pressure. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2010 [cited 2018 Sep 13];55(3):290–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.04.021>
39. Kent A, Bahner DP, Boulger CT, Eiferman DS, Adkins EJ, Evans DC, Springer AN, Balakrishnan JM, Valiyaveedan S, Galwankar SC, Njoku C, Lindsey DE, Yeager S, Roelant GJ, Stawicki SPA. Sonographic evaluation of intravascular volume status in the surgical intensive care unit : a prospective comparison of subclavian vein and inferior vena cava collapsibility index. *J Surg Res* [Internet]. 2013 [cited 2018 Sep 13];184(1):561–6. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.05.040>
40. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive Estimation of Right Atrial Pressure from the Inspiratory Collapse of the Inferior Vena Cava. *Am J Cardiol.* 1990;66:493–6.
 41. Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, Blair JEA, Hammes M, Shah D, Vasaiwala S, Kirkpatrick JN, Spencer KT. Handcarried Ultrasound Measurement of the Inferior Vena Cava for Assessment of Intravascular Volume Status in the Outpatient Hemodialysis Clinic. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:749–53.
 42. Thiel SW, Kollef MH, Isakow W. Non-invasive stroke volume measurement and passive leg raising predict volume responsiveness in medical ICU patients : an observational cohort study. *Crit Care.* 2009;13(4):1–9.
 43. Tzschätzsch H. Methods and Approaches in Ultrasound Elastography. In: *Quantification of Biophysical Parameters in Medical Imaging.* Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2018 Sep 14]: 281–302. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-65924-4_12
 44. Sidhu PS, Rafailidis V. Vascular ultrasound , the potential of integration of multiparametric ultrasound into routine clinical practice. *Ultrasound.* 2018;26(3):136–44.
 45. Sack I. Magnetresonanzelastografie 2.0: Hochaufgelöste Bildgebung zur Bestimmung von Elastizität, Viskosität und Druck weicher Gewebe. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138:2426–30.
 46. Parker K, Huang S, Musulin R, Lerner R. Tissue response to mechanical vibrations for “sonoelasticity imaging.” *Ultrasound Med Biol.* 1990;16(3):241–6.
 47. Gennisson J, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography : Principles and techniques. *Diagn Interv Imaging [Internet].* 2013 [cited 2018 Sep 20];94(5):487–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.022>
 48. Richards JR, McGahan JP. Focused Assessment with Sonography in Trauma (FAST) in 2017 : What Radiologists Can Learn. *Radiology.* 2017;283(1):30–48.
 49. 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):2550–7.
50. Ipek-Ugay S, Tzschätzsch H, Hudert C, Marticorena Garcia SR, Fischer T, Braun J, Althoff C, Sack I. Time Harmonic Elastography Reveals Sensitivity of Liver Stiffness to Water Ingestion. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(6):1289–94.
 51. Li R, Ip A, Sanz-Miralles E, Konofagou E. Noninvasive Evaluation of varying pulse pressures in vivo using brachial sphygmomanometry, applanation tonometry, and pulse wave ultrasound manometry. *Artery Res*. 2017;18:22–8.
 52. Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit [Internet]*. 2010 Aug [cited 2018 Aug 28];15(4):229–31. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00126097-201008000-00010>
 53. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB, York N, Hahn RT, Kerr C, Peters PP, Price R, Williams C. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults : A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr [Internet]*. 2010 [cited 2018 Sep 1];23(7):685–713. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
 54. Tzschätzsch H, Nguyen Trong M, Scheuermann T, Ipek-Ugay S, Fischer T, Schultz M, Braun J, Sack I. Two-Dimensional Time-Harmonic Elastography Of The Human Liver And Splen. *Ultrasound Med Biol [Internet]*. 2016 [cited 2018 Sep 1];42(11):2562–71. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556858X14000814>
 55. Bland JM, Altman DG. Statistical Methods For Assessing Agreement Between Two Methods Of Clinical Measurement. *Lancet*. 1986;327(8476):307–10.
 56. Zhang X, Luan H, Zhu P, Feng J, Cui J, Zhao Z. Does ultrasonographic measurement of the inferior vena cava diameter correlate with central venous pressure in the assessment of intravascular volume in patients undergoing gastrointestinal surgery ? *J Surg Res [Internet]*. 2014 [cited 2018 Sep 5];191(2):339–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2014.04.043>
 57. Biais M, Vidil L, Sarrabay P, Cottenceau V, Revel P, Sztark F. Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing

- patients : comparison between echocardiography and Vigileo™ / FloTrac™ device. *Crit Care*. 2009;13(6):1–8.
58. Cannesson M, Musard H, Desebbe O, Boucau C, Simon R, Hénaire R, Lehot J-J. The Ability of Stroke Volume Variations Obtained with Vigileo / FloTrac System to Monitor Fluid Responsiveness in Mechanically Ventilated Patients. *Anesth Analg*. 2009;108(2):513–7.
59. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul J-L. Relation between Respiratory Changes in Arterial Pulse Pressure and Fluid Responsiveness in Septic Patients with Acute Circulatory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):134–8.
60. Magder S, Bafaqeeh F. The Clinical Role of Central Venous Pressure Measurements. *J Intensive Care Med*. 2007;22(1):44–51.
61. Lorenzo RA De, Morris MJ, Williams JB, Haley TF, Straight TM, Holbrook-Emmons VL, Medina JS. Does A Simple Bedside Sonographic Measurement Of The Inferior Vena Cava Correlate To Central Venous Pressure? *J Emerg Med [Internet]*. 2012 [cited 2018 Sep 10];42(4):429–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.05.082>
62. Seif D, Perera P, Mailhot T, Riley D, Mandavia D. Bedside Ultrasound in Resuscitation and the Rapid Ultrasound in Shock Protocol. *Crit Care Res Pract*. 2012;1–14.
63. Seif D, Mailhot T, Perera P, Mandavia D. Caval Sonography In Shock. *J Ultrasound Med*. 2012;31:1885–90.
64. Rutlen D, Wackers F, Zaret B. Radionuclide assessment of peripheral intravascular capacity: a technique to measure intravascular volume changes in the capacitance circulation in man. *Circulation [Internet]*. 1981 Jul [cited 2018 Nov 6];64(1):146–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6786793>
65. Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I. *Kardiologie compact: Alles für Station und Facharztprüfung*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 2006. 232–233.
66. Ueyama H, Kiyonaka S. Predicting the Need for Fluid Therapy — Does Fluid Responsiveness Work ? *J Intensive Care*. 2017;5(34):1–6.
67. Lorsomradee S, Lorsomradee S, Cromheecke S, ten Broecke PW, De Hert SG. Inferior Vena Cava Diameter and Central Venous Pressure Correlation During Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21(4):492–6.

68. Humphrey JD. Cardiovascular solid mechanics : cells, tissues, and organs. Springer; 2002. 757.
69. Mattson JM, Zhang Y. Structural and Functional Differences Between Porcine Aorta and Vena Cava. *Journal Biomechanical Eng.* 2017;139:1–8.
70. Roach MR, Burton AC. The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can J Biochem Physiol [Internet]*. 1957 Aug [cited 2018 Nov 16];35(8):681–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13460788>
71. Instron [Internet]. Tangentenmodul. [cited 2018 Nov 16]. Available from: <http://www.instron.de/de-de/our-company/library/glossary/t/tangent-modulus-of-elasticity>
72. Alastrue V, Pena E, Martinez M, Doblare M. Experimental study and constitutive modelling of the passive mechanical properties of the ovine infrarenal vena cava tissue. *J Biomech.* 2008;41:3038–45.
73. Lee YU, Naito Y, Kurobe H, Breuer CK, Humphrey JD. Biaxial mechanical properties of the inferior vena cava in C57BL / 6 and CB-17 SCID / bg mice. *J Biomech [Internet]*. 2013 [cited 2018 Nov 20];46:2277–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.06.013>
74. Finnerty N, Panchal A, Boulger C, Vira A, Bischoff J, Amick C, Way D, Bahner D. Inferior Vena Cava Measurement with Ultrasound- What Is the Best View and Best Mode? *West J Emerg Med.* 2017;18(3):496–501.
75. Jordan J, Shannon JR, Black BK, Ali Y, Farley M, Costa F, Diedrich A, Robertson RM, Biaggioni I, Robertson D. The Pressor Response to Water Drinking in Humans A Sympathetic Reflex ? *Circulation.* 2000;101:504–9.
76. Esler M, Jackman G, Bobik A, Kelleher D, Jennings G, Leonard P, Skews H, Korner P. Determination of norepinephrine apparent release rate and clearance in humans. *Life Sci.* 1979;25(17):1461–70.
77. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett IAN, Dudley F, Hasking G, Anderson W. Assessment of Human Sympathetic Nervous System Activity from Measurements of Norepinephrine Spillover. *Hypertension.* 1988;11(1):3–20.
78. Limbourg FP, Haller H. Der Baroreflex : Funktion und therapeutischer Nutzen. *MMW - Fortschritte der Medizin.* 2016;158(9):60–2.
79. Zdolsek J, Metander A, Hahn R. Volume kinetic evaluation of fluid turnover after oral intake of tap water, lemonade and saline in volunteers. *BMC Sports*

- Sci Med Rehabil [Internet]. 2016 [cited 2018 Dec 1];8(22):1–7. Available from: <http://bmcsportsscimedrehabil.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13102-016-0045-x>
80. Kenefick RW, Maresh CM, Armstrong LE, Castellani JW, Riebe D, Echegaray ME, Kavouras SA. Plasma vasopressin and aldosterone responses to oral and intravenous saline rehydration. *J Appl Physiol*. 2000;89:2117–22.
 81. Costill D, Saltin B. Factors limiting gastric emptying during rest and exercise. *J Appl Physiol*. 1974;37(5):679–83.
 82. Moga T, Stepan AM, Pienar C, Bende F, Popescu A, Sporea I, Da M. Intra- and Inter-Observer Reproducibility of a 2-D Shear Wave Elastography Technique and The Impact of Ultrasound Experience in Achieving Reliable Data. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(8):1627–37.
 83. Fung Y. *Biomechanics : mechanical properties of living tissues*. Springer-Verlag; 1993. 568.
 84. Couade M, Pernot M, Prada C, Messas E, Emmerich J, Bruneval P, Criton A, Fink M, Tanter M. Quantitative Assessment Of Arterial Wall Biomechanical Properties Using Shear Wave Imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(10):1662–76.
 85. 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 Med Biol*. 2016;42(10):2423–35.
 86. Konofagou E, Lee W, Luo J, Provost J, Vappou J. Physiologic Cardiovascular Strain and Intrinsic Wave Imaging. *Annu Rev Biomech Eng*. 2011;13:477–505.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christin Figiel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Untersuchung der Gefäßsteifigkeit von Aorta und Vena cava mittels Ultraschallelastografie; Evaluation of Vascular Stiffness of Aorta and Vena Cava Using Time-Harmonic Ultrasound Elastography` 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) 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. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. 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.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Christin Figiel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Kongressbeitrag

L.-A. Schaafs, H. Tzschätzsch, **C. Figiel**, B. Hamm, I. Sack, T. Elgeti.

Quantitative Time-Harmonic Ultrasound Elastography Evaluates Hydrational Changes in Abdominal Aorta and Inferior Vena Cava.

EPOS C-1134 auf dem Europäischen Röntgenkongress (ECR) 2019 in Wien.

Beitrag im Einzelnen: Die Doktorandin Christin Figiel wirkte bei der Erstellung des Standard-untersuchungsprotokolls mit, sie rekrutierte die Probanden selbstständig, und führte alle physiologischen Messungen sowie die Interobservermessungen der Studie durch. Die Doktorandin pflegte die Datenbank und analysierte die Daten für die Monographie. Christin Figiel entwickelte die EPOS-Abbildungen Figure 2 und 3 für den Kongressbeitrag.

Publikation

L.-A. Schaafs, H. Tzschätzsch, **C. Figiel**, B. Hamm, I. Sack, T. Elgeti.

Quantitative Time-Harmonic Ultrasound Elastography of the Abdominal Aorta and Inferior Vena Cava During Different States of Central Volume.

Ultrasound in Medicine and Biology.

2019 Sep;45(9):2349-2355. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.05.021.

Beitrag im Einzelnen: Das o.a. Kollektiv wurde in der Folge auch als Originalarbeit veröffentlicht: Die Doktorandin Christin Figiel wirkte bei der Erstellung des Standard-untersuchungsprotokolls mit, sie rekrutierte die Probanden selbstständig, und führte alle physiologischen Messungen sowie die Interobservermessungen der Studie durch. Die Doktorandin pflegte die Datenbank. Die Doktorandin hat das Manuskript gegengelesen und wichtige Beiträge zur Diskussion geliefert.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Curriculum vitae

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

Publikationsliste

Lars-Arne Schaafs, Heiko Tzschätzsch, **Christin Figiel**, Bernd Hamm, Ingolf Sack, Thomas Elgeti.

Quantitative Time-Harmonic Ultrasound Elastography of the Abdominal Aorta and Inferior Vena Cava During Different States of Central Volume.

Ultrasound in Medicine and Biology.

2019 Sep;45(9):2349-2355. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.05.021.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. B. Hamm, dass ich in seiner Abteilung mein Promotionsvorhaben durchführen durfte.

Sehr herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater, PD Dr. Thomas Elgeti, für seine immerwährende Unterstützung und seine außerordentliche Hilfsbereitschaft bedanken.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Dr. Lars-Arne Schaafs für seine Hilfe bei der Datenerhebung sowie Koordination der Untersuchungen bedanken.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Konrad Neumann für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Zudem danke ich allen Probandeninnen und Probanden für Ihre Bereitwilligkeit an dieser Studie teilzunehmen.

Ohne die emotionale Unterstützung und Ausgeglichenheit meiner Familie und meines Freundes Martin hätte ich diese Arbeit nicht schreiben können – Ich danke euch von ganzem Herzen!

Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Figiel, Christin

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Promotionsbetreuer: PD Dr. Thomas Elgeti

Promotionsinstitution/ Klinik: Klinik und Hochschulambulanz
für Radiologie, Charité Campus Benjamin Franklin

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Christin Figiel* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 06.09.2018
- Termin 2: 07.11.2018

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deskriptive Statistik und Diagramme,
- T-Test für verbundene und unverbundene Stichproben
- Pearson Korrelation
- Bland-Altman Plot

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 7.11.2018

Name des Beraters: Dr. Konrad Neumann

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie
und Klinische Epidemiologie
Institutsdirektorin
Prof. Dr. Geraldine Rauch
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30 | D-12203 Berlin