

Aus dem Physiologischen Institut
(Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. Markus Bleich)
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Kreislaufregulation bei Lagewechsel mit echokardiografischer Untersuchung

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Tobias Donst
aus Kiel

Kiel 2022

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Johann P. Kutzt-Buschbeck ,
Physiologisches Institut

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Jan H. Höcker, FEK Neumünster/ Klinik für
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Tag der mündlichen Prüfung: 17.07.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 14.04.2023

gez. Prof. Dr. med. Peer Wulff
(Vorsitzende/r der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Glossar.....	C
1. Einleitung	1
2. Methoden.....	6
2.1 Teilnehmer.....	6
2.2 Allgemeiner Ablauf.....	6
2.3 Messung von Blutdruck und Herzfrequenz.....	9
2.4 Messung der Volumenänderungen des Unterschenkels.....	11
2.5 Echokardiografie: Schlagvolumen, Herzminutenvolumen.....	13
2.6 Auswertung der Daten.....	16
3. Ergebnisse	18
3.1 Orthostase: Herzfrequenz, Blutdruck, Beinvolumen (Messreihe 1).....	18
3.2 Verlaufsmuster der Herzfrequenz bei Orthostase (Messreihe 1).....	21
3.3 Orthostase: Schlagvolumen, Velocity-Time-Integral und Herzminutenvolumen (Messreihe 2).....	22
3.4 Kreislaufregulation bei Orthostase: Zusammenfassung beider Messreihen.....	25
3.5 Kopftieflage (Messreihen 1 und 2).....	27
4. Diskussion	32
4.1 Diskussion der Ergebnisse beider Messreihen.....	32
4.1.1 Erste Messreihe.....	32
4.1.2 Zweite Messreihe.....	34
4.2 Vergleich beider Messreihen untereinander und mit Publikationen.....	36
4.2.1 Herzfrequenz.....	38
4.2.2 Mittlerer arterieller Druck.....	38
4.2.3 Schlagvolumen und Herzminutenvolumen.....	40
4.2.4 Kopftieflage.....	42
4.3 Eignung der Methoden für ein Praktikum der Physiologie.....	43
4.3.1 SOMNOtouch.....	43
4.3.2 Dehnungsmessstreifen.....	44
4.3.3 Echokardiografie.....	44
5. Zusammenfassung.....	47
6. Literaturverzeichnis	48

A. Anhang	LIV
<i>A.1 Individuelle Verläufe von Herzfrequenz und Blutdruck der Probanden, geordnet nach Reaktionsmustern (Gruppen 1, 2, 3)</i>	<i>LIV</i>
A.1.1 Gruppe 1	LIV
A.1.2 Gruppe 2	LVII
A.1.3 Gruppe 3	LIX
<i>A.2 Individuelle VTI-Werte der 19 Probanden im Liegen und im Stehen</i>	<i>LXI</i>
Danksagung	LXII
Lebenslauf	LXIII

Glossar im Text verwendeter Abkürzungen:

bpm	Herzschläge pro Minute (beats per minute)
HF	Herzfrequenz
HMV	Herzminutenvolumen
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt (left ventricular outflow tract)
MAD	Mittlerer arterieller Druck
max	aus dem Herzzyklus mit dem größten Geschwindigkeits-Zeitintegral (VTI max) ermittelte Werte: SV max, HMV max
mean	aus Geschwindigkeits-Zeitintegralen mehrerer Herzzyklen (VTI mean) berechnete Mittelwerte: SV mean, HMV mean
PiCCO	Pulskontur-Herzminutenvolumen-Methode (Pulse Contour Cardiac Output)
PTT	Pulswellenlaufzeit (Pulse Transit Time)
PW	gepulste Dopplersonografie (Pulsed Wave)
PWG	Pulswellengeschwindigkeit
RR dia	Diastolischer Blutdruck
RR sys	Systolischer Blutdruck
SV	Schlagvolumen
TPW	Totaler peripherer Gefäßwiderstand
U, ΔU	Umfang bzw. Umfangsänderung des Unterschenkels
V, ΔU	Volumen bzw. Volumenänderung des Unterschenkels
VTI	über die Dauer der Austreibungsphase integrierte Geschwindigkeit des Blutflusses im linksventrikulären Ausflusstrakt (Velocity-Time-Integral)

1. Einleitung

Schwerkraftbedingt würde, wenn der Körper keine Mechanismen zur Gegenregulierung hätte, beim Aufstehen viel Blut in den sich dehrenden Venen der Beine „versacken“ und der Blutdruck würde stark sinken. Doch ist der Körper physiologisch dazu in der Lage, die Kreislauffunktionen, wie den Blutdruck und die Herzfrequenz, so zu regulieren, dass der Schwerkraft entgegengewirkt wird und somit die Organe, allen voran das Gehirn, weiterhin mit Sauerstoff versorgt werden. Beim Übergang vom Liegen zum Stehen (Orthostase) kommt es zu einer Zunahme des Blutvolumens in den Kapazitätsgefäßen der unteren Extremitäten um etwa 600 ml (Schubert und Brandes 2019). Dies führt zu einem verminderten venösen Rückstrom in die thorakalen Gefäßabschnitte und damit zum Sinken der Vorlast und des Schlagvolumens, so dass der arterielle Mitteldruck vorübergehend abnimmt, bevor die Mechanismen der Gegenregulierung einsetzen. Diese verhindern einen längeren kritischen Blutdruckabfall und somit eine Minderversorgung der Organe mit Sauerstoff.

Nicht nur durch den Abfall des Schlagvolumens, sondern auch aus hydrostatischen Gründen sinkt der arterielle Druck im Bereich der im Sinus caroticus und im Aortenbogen gelegenen arteriellen Pressorezeptoren beim Übergang vom Liegen zum Stehen kurzzeitig. Dadurch werden diese Rezeptoren weniger stimuliert, was im Kreislaufzentrum der Medulla oblongata eine Rückkopplung in Gang setzt. Es kommt zu einer reflektorischen Zunahme der Aktivität der sympathischen Nervenfasern mit gleichzeitiger Abnahme der Aktivität der parasympathischen Nervenfasern zum Herzen. Als Folge nehmen die Herzfrequenz und der periphere Widerstand in den Gefäßen zu, so dass sich der arterielle Mitteldruck wieder normalisiert. Zusätzlich führt die gesteigerte Sympathikusaktivität zu einer Steigerung des Tonus der venösen Kapazitätsgefäße.

Außerdem führt die geringere Füllung der Vorhöfe des Herzens bei Orthostase zur verminderten Erregung von atrialen Dehnungsrezeptoren (Typ B), was über den Gauer-Henry-Reflex die Ausschüttung von Vasopressin (ADH) auslöst, wodurch es zu einer Wasserretention in den Nieren kommt (Schubert und Brandes 2019). Die Zunahme der renalen Sympathikusaktivität und die verminderte renale Durchblutung führen bei Orthostase zudem zur Steigerung der Freisetzung von Renin, so dass es

zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kommt: Angiotensin II verstärkt die Vasokonstriktion, und Aldosteron verstärkt die Rückresorption von Natrium und somit die Rückresorption von Flüssigkeit in der Niere.

Funktioniert die Kreislaufregulation bei Lagewechsel nicht ausreichend, fällt der Blutdruck im Stehen stärker ab und es kommt zu einer verminderten zerebralen Durchblutung. Typische Symptome sind Schwindel, Sehstörungen und Ohrensausen, und schließlich, im schlimmsten Fall, eine vorübergehende Bewusstlosigkeit – die orthostatische Synkope (van Twist et al. 2018).

Die Kreislaufregulation bei Orthostase ist ein wichtiges Thema der vegetativen Physiologie und wird in allen Fachlehrbüchern erläutert. Die entsprechenden Abbildungen zeigen übereinstimmend, dass die Abnahme des Schlagvolumens im Stehen durch die gleichzeitige Zunahme der Herzfrequenz nicht vollständig kompensiert wird, so dass das Herzminutenvolumen im Stehen kleiner als im Liegen ist. Vergleicht man verschiedene Lehrbücher und Auflagen, so zeigen sich aber Unterschiede in der Art der Darstellung und in den Zahlenangaben. Beispielhaft kann man dies am bekannten Lehrbuch der „Physiologie des Menschen“ sehen (Abb. 1.1). Dessen im Jahr 1976 erschienene völlig überarbeitete 17. Auflage (Herausgeber: R.F. Schmidt, G. Thews) zeigt im Kapitel „Funktionen des Gefäßsystems“ (Witzleb 1976) die in Abbildung 1.1 links dargestellten Änderungen kardiovaskulärer Parameter beim Übergang vom Liegen zum Stehen. Rechts daneben ist die entsprechende Grafik aus Kapitel 21 („Regulation des Gesamtkreislaufes“) der aktuellen 32. Auflage dieses Lehrbuches zu sehen (Schubert und Brandes 2019). Die zuvor rechteckförmig dargestellten Änderungen bei Lagewechsel werden jetzt realistischer als Kurven gezeigt. Während die ältere Auflage anmerkt, dass bei Ausschalten von Gravitationseffekten eine Kreislaufreaktion beim Lagewechsel ausbleibt und eine Quelle angibt (Best und Taylor 1961), fehlen diese Hinweise in der neuen Auflage. Ab der 24. Auflage des Lehrbuchs wird die Änderung der Herzfrequenz mit +30 % statt vormals mit +20 % angegeben. Der Widerstand in Abdomen, Nieren und Extremitäten ist in der neuen Auflage entfallen, der totale periphere Gefäßwiderstand ist von +25 % auf +30 % angewachsen, und das zentrale Blutvolumen wurde mit einer ml-Angabe ergänzt. Die Legenden beider Auflagen merken an, dass erhebliche individuelle Abweichungen von den gezeigten Durchschnittswerten vorkommen.

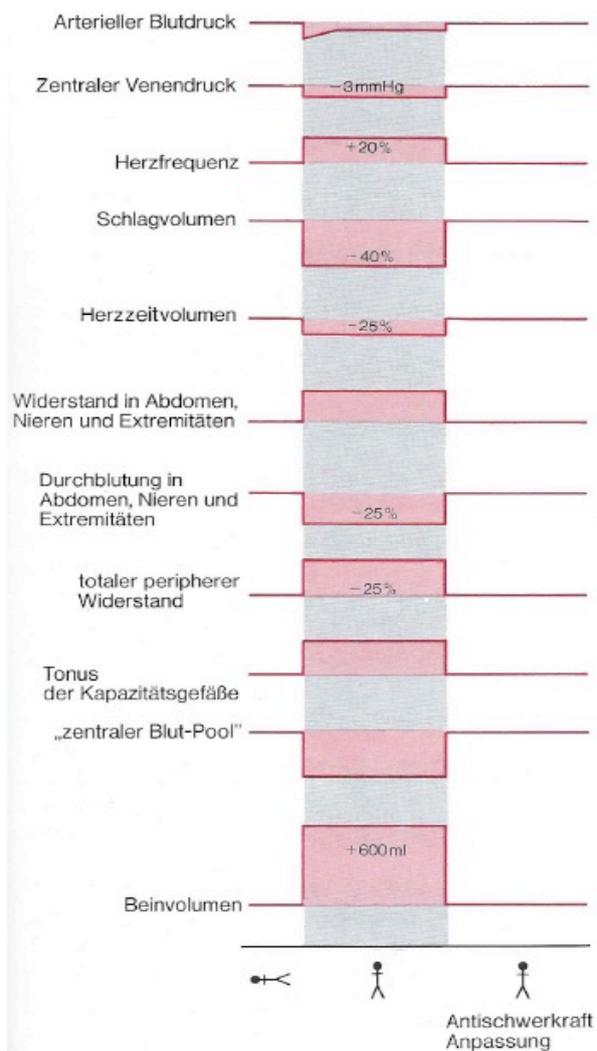


Abb. 45. Veränderungen verschiedener kardiovaskulärer Parameter beim Übergang vom Liegen zum Stehen. Die Zahlenangaben stellen Durchschnittswerte dar, die erhebliche individuelle Abweichungen aufweisen können. Nach Ausschaltung der Gravitationseffekte bleiben Kreislaufreaktionen bei Lagewechsel dagegen aus. (Modifiziert nach DETTWEILER in BEST und TAYLOR)

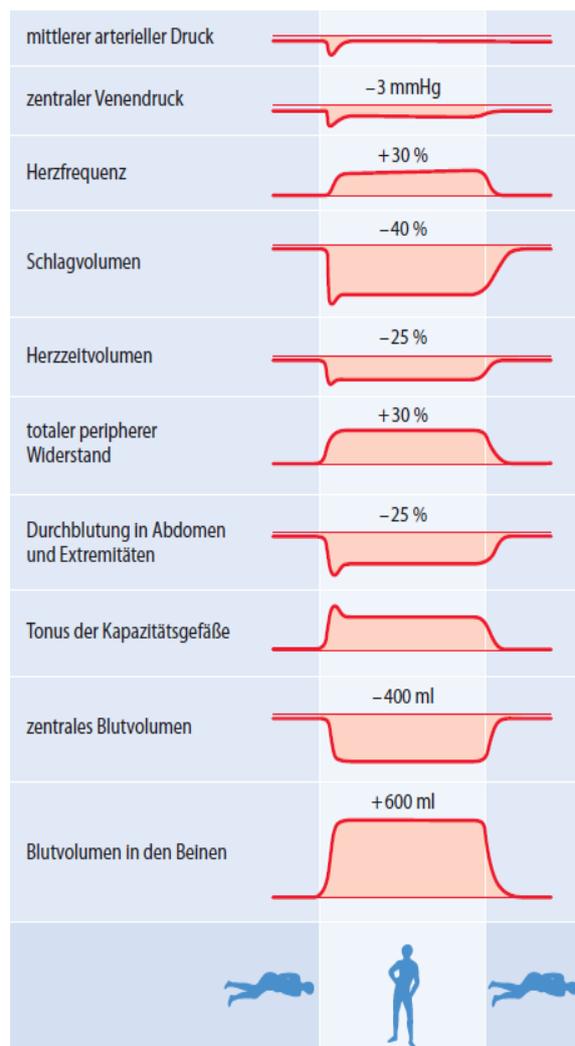


Abb. 21.11 Veränderungen verschiedener kardiovaskulärer Parameter beim Übergang vom Liegen zum Stehen. Die Zahlenangaben stellen Durchschnittswerte dar, die erhebliche individuelle Abweichungen aufweisen können

Abbildung 1.1 Veränderungen kardiovaskulärer Parameter beim Übergang vom Liegen zum Stehen gemäß dem Lehrbuch der „Physiologie des Menschen“. Links Abbildung aus der 17. Auflage (Schmidt- Tews 1976), rechts Abbildung aus der 32. Auflage (Schubert und Brandes 2019). Die Darstellung ist in ihren Grundzügen gleichgeblieben, jedoch haben sich die Form der Kurven und manche Zahlenangaben geändert (z.B. Herzfrequenz, peripherer Widerstand).

Ein Kompendium der genannten Lehrbücher, das Kurzlehrbuch „Physiologie kompakt“ (Schmidt 2001), zeigt statt prozentualer Änderungen absolute Zahlenangaben, z.B. ein Herzzeitvolumen von 7,9 Liter pro Minute (L/min) im Liegen und 5,9 L/min im Stehen. Die Zunahme des Beinvolumens fehlt in dem Kurzlehrbuch, dafür werden

Änderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der arteriovenösen Sauerstoff-Differenz gezeigt. Als Quelle wird eine Arbeit von Bevegard et al. (1960) angegeben. Wenn man die dortige Versuchsbeschreibung liest, wird aber deutlich, dass nicht der Lagewechsel vom Liegen zum Stehen, sondern der Übergang vom Liegen zum Sitzen mit invasiver Methodik (Rechtsherzkatheter) an zehn männlichen Probanden untersucht worden war, von denen einer den Versuch abbrechen musste. Zusammenfassend sind die quantitativen Angaben zur Kreislaufregulation bei Lagewechsel in Lehrbüchern der Physiologie uneinheitlich, von Auflage zu Auflage unterschiedlich, und passen teilweise nicht zu den Originalarbeiten, falls diese angegeben werden.

Eigene Messdaten zu dieser Kreislaufregulation, welche die Lehrbuchangaben sinnvoll ergänzen können, gewinnen die Studierenden der Humanmedizin im Praktikum der Physiologie. Unterrichtsversuche zum Lagewechsel werden vielerorts durchgeführt, u.a. in Göttingen, Heidelberg, Kiel, Lübeck, Magdeburg, Mainz, Mannheim und Zürich gemäß Angaben der Deutschen Physiologischen Gesellschaft (<https://www.physiologische-gesellschaft.de/dpg/pg-lehre/>; abgerufen 2022). An der CAU Kiel werden die Pulsfrequenz und der Blutdruck an Versuchspersonen im Liegen und beim Stehen auf einem Kipptisch gemessen. Um die Kreislaufregulation vollständiger darzustellen, wären auch Messungen des Schlagvolumens im Liegen und im Stehen wünschenswert, weil daraus die Änderungen des Herzminutenvolumens (HMV) und des totalen peripheren Gefäßwiderstandes (TPW) zumindest näherungsweise berechnet werden können.

In den frühen Studien mit Probanden wurden meistens invasive Messmethoden verwendet, beispielsweise wurden das HMV sowie der Blutdruck über einen Rechtsherzkatheter kontinuierlich gemessen (Stead et al. 1945, Bevegard et al. 1960). Dieser Ansatz gehört vor allem in der Intensivmedizin – mit weiterentwickelter Technik – auch heute zum Standard. Dabei wird das HMV zumeist mittels der Pulscontour-Cardiac Output (PiCCO) Methode gemessen (Litton und Morgan 2012). Hierfür werden ein mehrlumiger zentraler Venenkatheter mit Temperatursensor und ein arterieller PiCCO-Katheter benötigt. Zuerst wird für einen Kalibrierungswert das HMV mittels transpulmonaler Thermodilution direkt gemessen, anschließend wird mit diesem Kalibrierungswert das

HMV mittels Pulskonturanalyse kontinuierlich bestimmt. Die Kalibrierung muss in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. Neben dem HMV werden bei der PiCCO-Messung kontinuierlich die Herzfrequenz, der Blutdruck, das Schlagvolumen und weitere kreislaurelevante Parameter entweder direkt gemessen oder über Algorithmen bestimmt. Solch eine invasive Methode liefert zwar sehr genaue und zuverlässige Werte, wäre aber für ein Praktikum der Physiologie ungeeignet. Weder die Ausstattung noch der Kenntnisstand der unterweisenden Assistenten und Studierenden ließen eine solche invasive Methodik zu, und bei auftretenden Komplikationen könnte nicht adäquat reagiert werden.

Andererseits ist die Wichtigkeit von Experimenten zur Kreislaufregulation bei Lagewechsel im Praktikum der Physiologie unbestritten, zumal die Kipptischuntersuchung für die Diagnostik bei Synkopen unklarer Ursache klinisch relevant ist (White et al. 2021). Praktikumsversuche verdeutlichen die physiologischen Reaktionen des Körpers bei Lagewechsel durch Messungen von Herzfrequenz und Blutdruck. Neuere Messgeräte ermöglichen eine kontinuierliche und kaum störende Blutdruckmessung durch Auswertung der Pulswellenlaufzeit (Patzak 2015). Um weitere Kreislaufparameter wie Schlagvolumen und Herzminutenvolumen zu erfassen, müssten andere nichtinvasive Methoden verwendet werden. Der Einsatz der Echokardiografie bietet sich an, falls ein geeignetes Ultraschallgerät vorhanden ist. Die Verlagerung von Blutvolumen in die Beine lässt sich mit Dehnungsmessstreifen messen. In diesem Kontext soll diese Dissertation folgende Fragen beantworten:

1. Lassen sich während eines Kipptischversuches an Probanden die Schlagvolumina und das Herzzeitvolumen im Liegen und im Stehen mittels Echokardiografie messen? Ergeben sich daraus plausible Werte?
2. Wie ändert sich das Beinvolumen während des Kipptischversuches?
3. Welchen Verlauf zeigt eine kontinuierliche Messung des Blutdrucks mit einem Gerät, das die Pulswellenlaufzeit auswertet, während des Kipptischversuches?
4. Sind die Methoden so praktikabel, dass sie für Lehrversuche im Praktikum der Physiologie mit Studierenden geeignet sind?
5. Lässt sich auch die Kreislaufreaktion beim Übergang vom horizontalen Liegen in die Kopftieflage (Trendelenburg-Lagerung) mittels der beschriebenen Methoden darstellen?

2. Methoden

2.1 Teilnehmer

Datengrundlage dieser Arbeit ist eine Versuchsreihe mit 20 Probandinnen und Probanden, die im Frühjahr 2018 durchgeführt wurde. Alle Versuchspersonen hatten vor Versuchsbeginn schriftlich in die Teilnahme eingewilligt und die Datenauswertung erfolgte anonymisiert. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Kiel (Aktenzeichen D 409/18) hatte keine Bedenken gegen die Untersuchungen und ihre Auswertung. Teilnehmer waren 20 Freiwillige (11 männlich, 9 weiblich) im Alter von 19 bis 33 Jahren (Mittelwerte der Männer \bar{M} =26,9 Jahre und der Frauen \bar{W} =25,5 Jahre), deren Körpergröße zwischen 1,67 m und 1,93 m lag (\bar{M} = 1,85 m, \bar{W} = 1,72 m) und deren Körpergewicht zwischen 58 kg und 120 kg variierte (\bar{M} = 87,8 kg, \bar{W} = 67,5 kg). Der BMI (body mass index) lag zwischen 19,6 kg/m² und 32,5 kg/m² (\bar{M} = 25,6 kg/m², \bar{W} = 22,7 kg/m²). Im Anamnesegespräch ergaben sich keine Hinweise auf Erkrankungen des Herz-, Kreislauf-, oder Nervensystems. Dies galt auch für die Familienanamnese. Die Mehrzahl der Teilnehmer gab an in ihrer Freizeit regelmäßig Sport zu betreiben (9 intensiv, 8 gelegentlich und 3 gar nicht). Obwohl im Anamnesegespräch keiner der Probanden über orthostatische Beschwerden klagte, musste bei einer Person der Stehversuch auf dem Kipptisch etwa eine Minute früher als geplant beendet werden, da präsynkopale Symptome auftraten. Der weitere Versuch konnte jedoch wie geplant zu Ende geführt werden.

2.2 Allgemeiner Ablauf

Alle Versuche wurden in einem Untersuchungsraum im Haus der Lehre am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel durchgeführt. Die Raumtemperatur betrug im Mittel 23°C. Nach einer kurzen Begrüßung wurde der Ablauf erklärt, Fragen der Teilnehmenden wurden beantwortet, und es wurde ihnen gesagt, dass sie den Versuch zu jeder Zeit ohne Begründung beenden könnten. Es wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es sich *nicht* um eine diagnostische kardiologische Ultraschalluntersuchung handelt. Anschließend füllten die Probanden die Einverständniserklärung und einen Fragebogen zum Gesundheitszustand aus. Diese Angaben gingen nicht in die weitere Auswertung mit ein, sondern dienten dazu, vor dem Versuchsbeginn mögliche Ausschlusskriterien zu eruieren.

Um die Messgeräte richtig anbringen zu können, wurden die Probanden gebeten, eine kurze, nicht eng an die Haut anliegende Hose und ein kurzärmeliges T-Shirt anzuziehen. Im Sitzen wurde die Herzfrequenz (HF) ermittelt und der Blutdruck (RR) wurde mittels Blutdruckmanschette und Stethoskop nach Riva Rocci gemessen. Die Versuchsperson wurde anschließend in Rückenlage auf einem Kipptisch mit Fußplatte gelagert, der nach Entriegelung um definierte Winkel gekippt werden konnte. Unter das rechte Bein, an dem ein Dehnungsmessstreifen angebracht wurde, wurde eine Knierolle und unter den rechten Fuß ein Fußpolster gelegt. Der linke Arm wurde etwa rechtwinklig gebeugt in einem Dreiecktuch auf dem Oberbauch gelagert. Ein SOMNOtouch- Gerät zur kontinuierlichen Blutdruckmessung (siehe Kapitel 2.3) wurde an der linken Hand angelegt und ein Dehnungsmessstreifen um den rechten Unterschenkel gewickelt (siehe Kapitel 2.4). Er war an eine Wheatstone-Brücke angeschlossen, die seinen elektrischen Widerstand erfasste. Die Probanden wurden aufgefordert, während der Versuchsreihe entspannt zu liegen, sich nicht zu bewegen und die Beinmuskeln auch beim Kippen des Tisches und im Stehen möglichst nicht anzuspannen (passive Orthostase). Wenn eine Versuchsperson sich dennoch unabsichtlich bewegte, wurde der Dehnungsmessstreifen neu kalibriert. Anschließend wurden zwei Messreihen durchgeführt:

Die erste Messreihe umfasste folgende Körperpositionen, die nacheinander eingestellt wurden:

- a) 6 min in Rückenlage auf dem horizontalen Kipptisch (Position 0°)
- b) 6 min im Stehen (Kipptisch bis auf $+70^\circ$ aufgerichtet)
- c) 6 min in horizontaler Rückenlage (Position 0°)
- d) 6 min in Kopftieflage (Kipptisch um -15° gesenkt, Trendelenburg-Lagerung)
- e) 3 min in horizontaler Rückenlage

Dabei wurden kontinuierlich die Herzfrequenz und der Blutdruck sowie der Beinumfang registriert. Auch wurde in jeder Messphase (a-e) nach der Hälfte der Zeit die Herzfrequenz einmal von Hand ausgezählt. Nach Beendigung der Messreihe wurden das SOMNOtouch- Gerät und der Dehnungsmessstreifen vom Probanden entfernt. Es folgte eine Pause von etwa zehn Minuten.

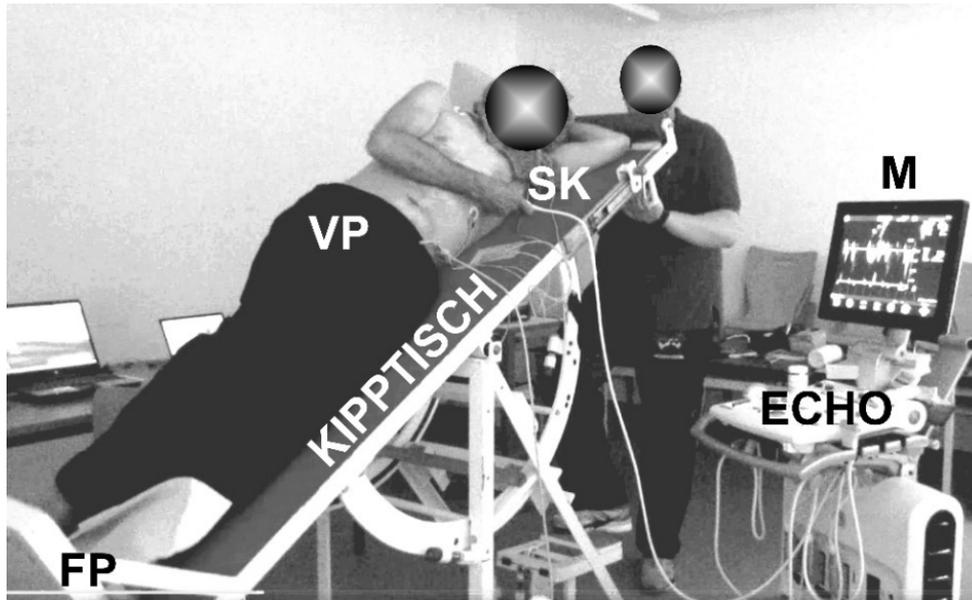


Abbildung 2.1 Proband während des Kippens auf dem Tisch (zweite Messreihe). Die Versuchsperson (VP) wird gerade, in Linksseitenlage liegend, hochgekippt. Das Ultraschallgerät (ECHO) mit Monitor (M) und Schallkopf (SK), der von der VP gehalten wird, ist neben dem Kipptisch zu sehen. FP, Fußplatte des Kipptisches.

Das Ultraschallgerät (siehe Kapitel 2.5) wurde erst in einer zweiten Messreihe eingesetzt, denn Vorversuche hatten gezeigt, dass bereits kleine Bewegungen der Probanden und eine Seitenlage während der Sonografie zu erheblichen Störungen der Signale der Dehnungsmessstreifen führen. Für die zweite Messreihe wurden die Versuchspersonen erneut in Rückenlage oder in Linksseitenlage (durch Kissen gestützt) auf dem Kipptisch gelagert (Abb. 2.1), je nachdem welche Position beim Sonografieren günstiger war. Parallel zum Ultraschall wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet.

Die zweite Messreihe umfasste folgende Körperpositionen:

- a) horizontales Liegen (Position 0°) in Linksseitenlage oder Rückenlage
- b) Stehen (Tisch um 70° hochgekippt, die Linksseitenlage blieb dabei ggf. erhalten)
- c) Kopftieflage (Kipptisch um -15° gesenkt; Trendelenburg-Lagerung)

Die Körperpositionen a) und b) wurden bei allen 20 Probanden untersucht, die Kopftieflage (c) bei 11 der Versuchspersonen. In jeder dieser Lagerungen (a-c) wurde das Herz sonografiert, um das Schlagvolumen zu ermitteln (siehe Kapitel 2.5). Die

sonografischen Messungen wurden in allen Lagerungen (a-c) mindestens dreimal wiederholt, was jeweils mehrere Minuten lang dauerte. Die notwendige Bestimmung des Durchmessers der Aorta erfolgte initial in Rücken- oder Linksseitenlage; die Herzfrequenz wurde durch Ableiten eines EKG erfasst. Nach Beendigung der Messungen wurden die Versuchspersonen nach ihrem Befinden gefragt. Anschließend konnte sie sich wieder ankleiden und wurde verabschiedet. Die gesamte Untersuchung dauerte durchschnittlich etwa 1h 45 min.

2.3 Messung von Blutdruck und Herzfrequenz

Während der ersten Messreihe wurden kontinuierlich der arterielle Blutdruck (systolischer und diastolischer Wert) und die Herzfrequenz mit Hilfe des Gerätes SOMNOtouch™ NIBP der Firma SOMNOmedics gemessen. Das Gerät dient der ambulanten nichtinvasiven Blutdruckmessung und wurde freundlicherweise vom Schifffahrtmedizinischen Institut der Marine (Professor Dr. A. Koch, Kiel-Kronshagen) zur Verfügung gestellt. Das Gerät registriert ein EKG und zeichnet kontinuierlich eine plethysmografisch gemessene Pulskurve und die Sauerstoffsättigung (SpO₂) über einen am linken Ringfinger befestigten Sensor auf (Abb. 2.2). Die Herzfrequenz wird mittels des EKGs und der Blutdruck über die Pulswellenlaufzeit (Pulse Transit Time, kurz PTT) bestimmt:

Die PTT ist die Zeit, die eine Pulswelle vom Herzen, hier gemessen ab dem Zeitpunkt der R-Zacke, bis zum Finger des Probanden benötigt, wo ihr Eintreffen durch den Sensor plethysmografisch erfasst wird. Die PTT hängt von der Pulswellengeschwindigkeit ab, welche wiederum von den Eigenschaften der arteriellen Gefäße (Elastizität, Wanddicke, Radius) und vom vorherrschenden Blutdruck beeinflusst wird (Elter 2001, Weber 2010, Ding und Zhang 2019). Durch ein starres Gefäß läuft die Pulswelle schneller als durch ein elastisches Gefäß. Die Gefäßelastizität wird vom Alter des Probanden und durch eventuell vorhandene Vorerkrankungen (z.B. Diabetes, Arteriosklerose) beeinflusst. Ein höherer Blutdruck erhöht die Wandspannung der arteriellen Gefäße und weitet diese etwas, was die Pulswellengeschwindigkeit erhöht und die PTT vermindert (Spronck et al. 2015). Wenn sich während einer Messung bis auf den Blutdruck die Gefäßeigenschaften nicht wesentlich ändern, kann von Änderungen der PTT auf Änderungen des Blutdrucks geschlossen werden (Foo et al. 2008, Foo et al. 2009). Bei der PTT-basierten

kontinuierlichen Blutdruckmessung handelt es sich um ein von der European Society of Hypertension (ESH; <https://www.eshonline.org>) anerkanntes Messverfahren (O'Brien et al. 2010, Stergiou et al. 2018), das gerne für 24-Stunden Blutdruckmessungen im Kindesalter angewendet wird (Vlahandonis et al. 2014, Smith et al. 2018).

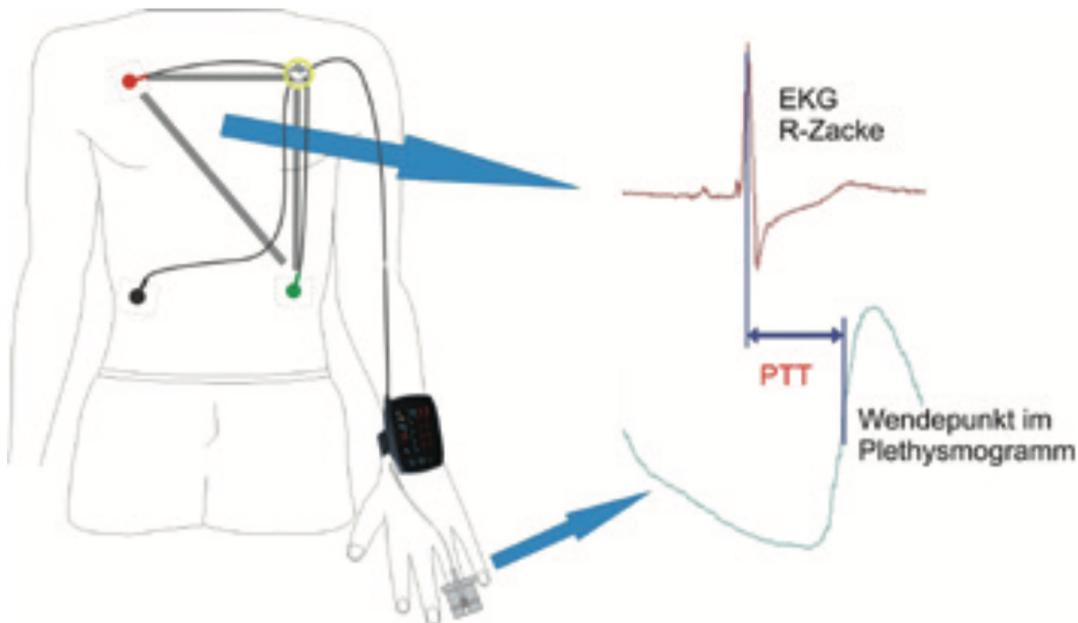


Abbildung 2.2 Blutdruckmessung mittels des Gerätes SOMNOtouch am Handgelenk des linken Armes. Aus der Pulswellenlaufzeit (PTT), d.h. dem Zeitintervall zwischen R-Zacke und Anstieg der plethysmografisch erfassten Pulscurve am Finger, wird der Blutdruck berechnet (Abbildung aus Bedienerhandbuch des SOMNOtouch-Gerätes).

Das SOMNOtouch Gerät wurde zur kontinuierlichen Langzeitblutdruck- und EKG-Messung entwickelt und wird insbesondere in der Schlafüberwachung eingesetzt, da die Messungen den Schlaf nicht stören und Übergänge zwischen den einzelnen Schlafphasen gut erfasst werden können. Die PTT wird aus dem EKG-Signal und der Fingerpulscurve bestimmt und eine patentierte Analysesoftware errechnet systolische und diastolische Blutdruckwerte (in mm Hg), die gespeichert werden. Der verwendete Algorithmus, welcher nicht detailliert publiziert ist, berücksichtigt einen nicht-linearen Zusammenhang zwischen dem arteriellen Blutdruck und der PTT (mündliche Auskunft der Firma SOMNOmedics). Für die Messung wurden dem Probanden vier EKG-Elektroden auf den Brustkorb geklebt und mit dem SOMNOtouch verbunden (Abb. 2.2), ferner wurde der Fingersensor an der linken Hand aufgesetzt und die Messung

wurde gestartet. Vor der ersten Messung wurde der Blutdruck einmalig nach Riva Rocci bestimmt, mit der Manschette am Oberarm. Dieser Referenzblutdruck diente der Kalibrierung des SOMNOtouch und muss laut Bedienungsanleitung einmal zu Beginn jeder Messreihe gespeichert werden; er behält anschließend für die restliche Messung Gültigkeit. Während der Messungen wurde der linke Arm (anders als in Abb. 2.2 gezeigt) der Probanden in einem Dreieckstuch gelagert, so dass die linke Hand im Stehen bei rechtwinklig gebeugtem Ellbogen etwa auf Höhe der hydrostatischen Indifferenzebene lag.

2.4 Messung der Volumenänderungen des Unterschenkels

Es wurden Quecksilberdehnungsmessstreifen vom Gliedertyp (Firma SoGut Medical, D 82549 Königsdorf) in unterschiedlichen Größen (32 cm, 36 cm und 40 cm) verwendet. Diese bestehen aus einem elastischen Silikonschlauch, welcher mit Quecksilber gefüllt ist und einen Außendurchmesser von ca. 2 mm hat. Der Silikonschlauch verläuft durch eine aus flachen Kunststoffgliedern zusammengesetzte Kette (Abb. 2.3). Um einen Messstreifen an der Wade befestigen zu können, befindet sich an einem Ende eine Öse, am anderen Ende eine Metallkette. Die Gliederstruktur hat den Vorteil, dass einzelne Glieder mit Klebestreifen auf der Haut fixiert werden können, sodass sie beim Aufrichten des Probanden oder bei Bewegungen nicht verrutschen. Die Messung wird durch diese Fixierung aber nicht beeinflusst, da keine direkte Interaktion mit dem Silikonschlauch entsteht, der ungehindert durch die Kunststoffglieder gleiten kann.

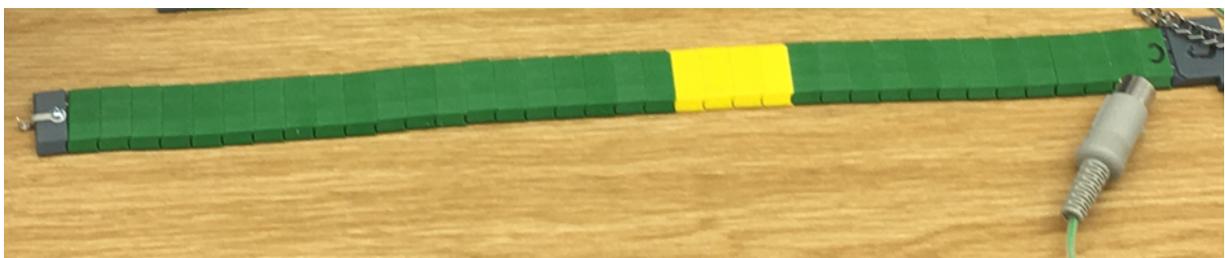


Abbildung 2.3 Einer der verwendeten Dehnungsmessstreifen (40 cm Länge). Der mit Quecksilber gefüllte Silikonschlauch verläuft durch Bohrungen der grünen (gelben) flachen Kunststoffglieder.

Ein passender Messstreifen wurde um die rechte Wade (auf Höhe ihres größten Umfanges) der liegenden Versuchsperson gelegt, leicht vorgespannt zusammen

gehakt und mit Klebestreifen fixiert. Durch Knierolle und Fußpolster (siehe Abschnitt 2.2) lag der Unterschenkel nicht direkt auf dem Kipptisch auf. Der Wadenumfang U wurde mit einem Maßband gemessen.

Während der Untersuchungen auf dem Kipptisch wurde der initiale Widerstand R des angelegten Streifens zu Beginn der Messung (horizontale Rückenlage des Probanden) mit einer Wheatstone-Brücke gemessen und notiert. Bei einer Umfangszunahme ΔU des Unterschenkels (Übergang Liegen \rightarrow Stehen) wurde der Silikonschlauch gedehnt und somit der darin eingeschlossene Quecksilberfaden dünner, so dass sich der elektrische Widerstand der Quecksilbersäule um ΔR erhöhte. Dies wurde durch die Wheatstone-Brücke erfasst, aufgezeichnet und später ausgewertet (Hardware: ADI Instruments Powerlab, Software: LabChart7). Der nahezu lineare Zusammenhang zwischen Widerstandserhöhung ΔR und Längenzunahme der Dehnungsmessstreifen (entsprechend der Zunahme ΔU des Beinumfangs) wurde später ermittelt, indem die Messstreifen in eine Messbank mit Längenskala eingespannt und in halben Millimeterschritten gedehnt wurden. Im Mittel betrug die Widerstandsänderung $\Delta R / \Delta U$ neun Milliohm pro mm Dehnung. Die Messbank wurde freundlicherweise von Herrn Prof. C. Stick (Institut für Medizinische Klimatologie der CAU Kiel) zur Verfügung gestellt. Mithin wurde aus den gemessenen Widerstandsänderungen auf die Änderungen des Beinumfangs ΔU geschlossen. Bei bekanntem Ausgangsumfang der Extremität U (vor dem Hochkippen, also vor der Dehnung, bestimmt) und gemessener Umfangsänderung ΔU konnte auf die Volumenänderungen ΔV des Unterschenkels geschlossen werden. Dazu diente folgende Formel (Stick et al. 1985, Stick et al. 1993, Jänike 1994):

$$\frac{\Delta V}{V} = 2 \frac{\Delta U}{U} + \frac{\Delta U^2}{U^2}$$

V ist hierbei das (unbekannte) Volumen des Unterschenkels zu Beginn der Messung. Damit wurden die relativen Volumenänderungen (und nicht das absolute Volumen in ml) bestimmt, im Zeitverlauf dargestellt und als prozentuale Änderungen $[(\Delta V/V) \times 100]$ angegeben. Beim Stehversuch kam es zur Volumenzunahme, in Kopftieflage zu Volumenabnahme der Beine, gemessen am rechten Unterschenkel.

2.5 Echokardiografie: Schlagvolumen, Herzminutenvolumen

Das Herzminutenvolumen (HMV) der Probanden wurde echokardiografisch in der zweiten Messreihe im Liegen und während des Stehens auf dem Kipptisch (Abb. 2.1) gemessen, bei 11 Probanden zusätzlich in der Kopftieflage. Hierfür wurde ein Gerät der Firma General Electrics des Typs Vivid S6 verwendet. Um das Schlagvolumen der linken Kammer zu ermitteln, wurden die Querschnittsfläche der Aorta und die Flussgeschwindigkeit des Blutes im Bereich der linksventrikulären Ausflussbahn bestimmt. Anschließend wurde das HMV als Produkt aus Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF) errechnet. Diese Methode wurde von Lewis et al. (1984) beschrieben und ist in Lehrbüchern der Echokardiografie dargestellt (Kunert und Ulbricht 2010).

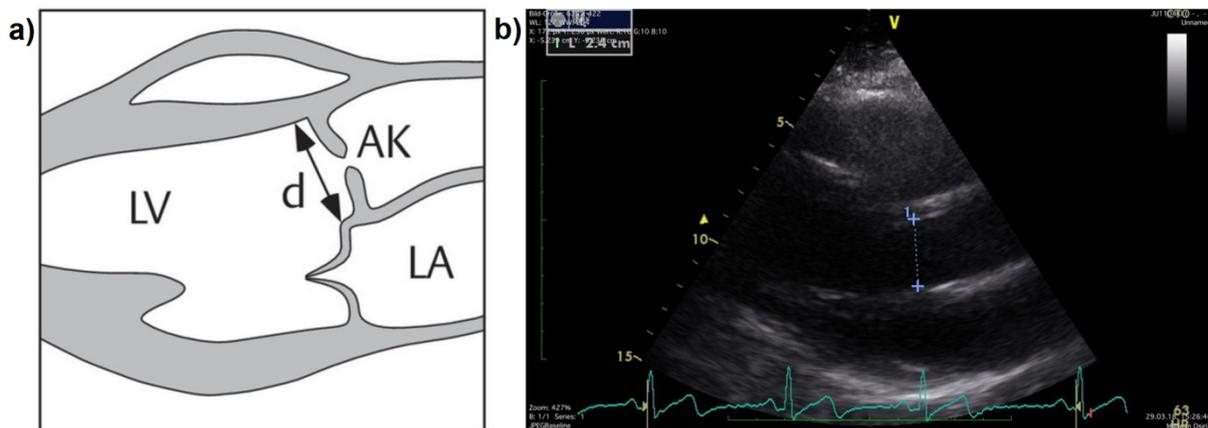


Abbildung 2.4 a) Schematische Darstellung des linken Ventrikels (LV) mit dem Ausflusstrakt, der Aortenklappe (AK) und linkem Atrium (LA). Gezeigt ist die Stelle, an der der Durchmesser (d) der Aorta bestimmt wird (Abbildung aus dem Handbuch der Echokardiografie von Wilkenshoff und Kruck 2017). b) Schnittbild des Herzens einer Versuchsperson (linksparasternale Längsachse). Blau markiert ist der Durchmesser der Aorta, hier 2,4 cm. Der Messzeitpunkt lag in der Austreibungsphase, siehe rote Markierung in der EKG-Kurve rechts unten.

Zunächst wurde der Aortendurchmesser im links parasternalen Schnittbild der langen Achse gemessen. Der Schallkopf wurde hierzu am liegenden Probanden etwa in der Medioklavikularlinie aufgesetzt. Der Aortendurchmesser wurde kurz vor der Aortenklappe gemessen, von der Wurzel des linken koronaren Segels zur Wurzel des rechten koronaren Segels (Abb. 2.4). Abbildung 2.4a zeigt dazu eine schematische Darstellung, Abbildung 2.4b ein beispielhaftes Schnittbild einer Versuchsperson mit

der Bestimmung des Durchmessers der Aorta. Als nächstes wurde die Querschnittsfläche der Aorta berechnet, welche als kreisförmig angenommen wurde. Im nachfolgenden Beispiel wird die Querschnittsfläche der Aorta (A) für einen Gefäßdurchmesser (d) von 2,4 cm (siehe Abb. 2.4b) berechnet:

$$A = \pi \left(\frac{d}{2} \right)^2 \quad [\text{cm}^2]$$

$$A = 4,5238 \text{ cm}^2 = \pi \left(\frac{2,4 \text{ cm}}{2} \right)^2$$

Es ergibt sich also eine Querschnittsfläche von etwa 4,52 cm².

Zur Messung der Flussgeschwindigkeit des Blutes am Ursprung der Aorta wurde anschließend das Herz von apikal, d.h. von der Herzspitze her, im sogenannten echokardiografischen 5-Kammerblick „angelotet“ (beschallt). Hierbei kam der linksventrikuläre Ausflusstrakt mit der Aorta zur Darstellung (Abb. 2.5a). Nun wurde der PW-Doppler (gepulster Doppler: Pulsed Wave) eingeschaltet, um das Flussignal im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) zu erfassen. Der Cursor wurde hierzu möglichst zentral über dem LVOT positioniert, da man sonst kein gutes Signal erhielt. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass bei der Kontraktion des Herzens der Cursor mit dem Messfenster des Dopplersignals immer noch richtig lag.

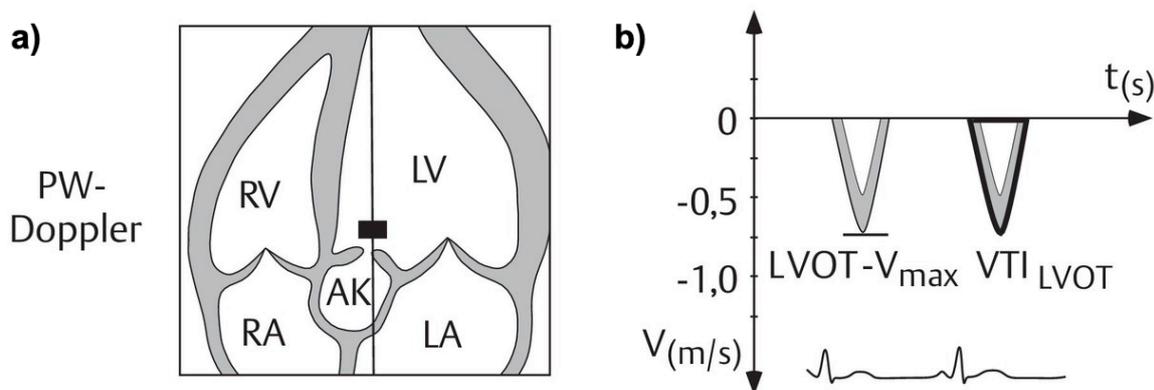


Abbildung 2.5 a) Schnittbild des Herzens im 5-Kammerblick (Schema). RV, LV, linker und rechter Ventrikel; RA, LA, linkes und rechtes Atrium; AK, Aortenklappe und Beginn der Aorta. Das schwarze Rechteck zeigt den Ort der Messung des Dopplersignals. b) Schematische Profile der Blutflussgeschwindigkeit des Blutes im linksventrikulären Ausflusstrakt LVOT, die mit negativen Vorzeichen dargestellt sind. V_{max}, Maximalgeschwindigkeit; VTI, Geschwindigkeits-Zeitintegral. Abbildungen aus dem Handbuch der Echokardiografie von Wilkenshoff und Kruck (2017).

Im PW-Doppler-Modus werden Flussgeschwindigkeiten des Blutes richtungsabhängig dargestellt, und zwar auf den Schallkopf zu als positive Werte (Fluss durch die Mitralklappe im 5-Kammerblick), vom Schallkopf weg als negative Werte (Austreibung des Blutes in die Aorta, Abb. 2.5b). Die Geschwindigkeit [cm/s] wird gegen die Zeit (t) aufgetragen. Zur Berechnung des SV benötigt man das Geschwindigkeits-Zeitintegral (Velocity-Time-Integral, VTI), also die Fläche unter der Hüllkurve der Blutflussgeschwindigkeit im LVOT (Abb. 2.5b). Hierfür wurde mit dem Cursor das Flusssignal umrandet und die Gerätesoftware berechnete anschließend das VTI für den ausgewerteten Herzschlag. Da bei der Integration die Geschwindigkeit (cm/s) mit der Zeit (s) multipliziert wird, hat das VTI die Einheit cm. Es bezeichnet die Strecke, um welche sich die „Blutsäule“ während der Austreibungsphase vorwärtsbewegt. Die Multiplikation der Querschnittsfläche der Aorta (A) [cm²] mit dem VTI [cm] ergibt das SV [cm³]. Das folgende Rechenbeispiel geht von einem Durchmesser der Aorta von 2,4 cm (siehe Abb. 2.4b) und einem VTI von 17,9 cm aus:

$$\text{SV [cm}^3\text{]} = A \times \text{VTI} \quad \text{Beispiel: } 4,52 \text{ cm}^2 \times 17,9 \text{ cm} = 80,9 \text{ cm}^3 \text{ (ml)}$$

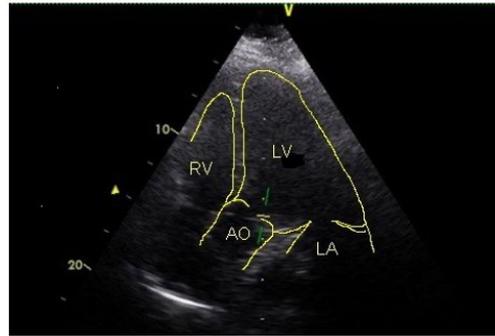
Die Multiplikation des SV mit der aus dem EKG ermittelten HF (im folgenden Beispiel 60/min) des Probanden ergibt das HMV in Litern pro Minute (L/min).

$$\text{HMV [L/min]} = A \times \text{VTI} \times \text{HF} = \text{SV} \times \text{HF}$$

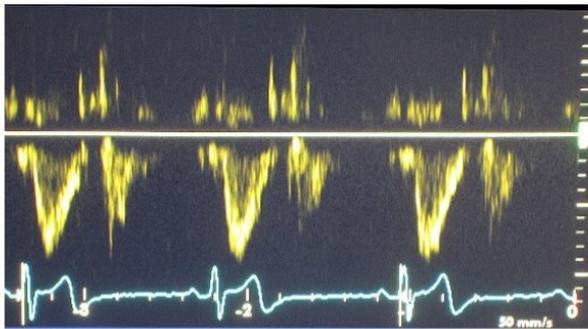
$$\text{Beispiel: } 4,52 \text{ cm}^2 \times 17,9 \text{ cm} \times 60/\text{min} = 4854 \text{ cm}^3 / \text{min} \approx 4,9 \text{ L/min}$$

Pro Person wurden in jeder Körperposition mehrere Herzschläge registriert, gespeichert und ausgewertet. Getrennt wurden sowohl die Mittelwerte der Daten von drei gut dargestellten Herzzyklen als auch die Werte des Herzschlages mit dem größten VTI und SV zur Berechnung des HMV verwendet (siehe Kapitel 2.6).

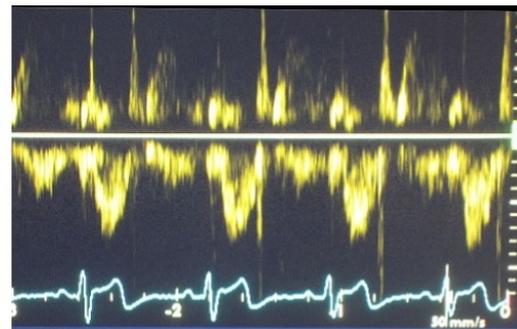
Bei den Messungen im Liegen nahmen die Versuchspersonen meist eine leichte Linksseitenlage ein, was die Schallbedingungen verbesserte, denn die Herzspitze befand sich dadurch näher an der Thoraxwand. Bei den Messungen im Stehen war das Herz gegenüber dem Liegen verlagert, so dass die Herzspitzenregion erneut mit dem Schallkopf aufgesucht werden musste. Abbildung 2.6 zeigt beispielhaft Originaldaten eines Probanden mit der Darstellung des apikalen 5-Kammerblicks (Abb. 2.6a) und Flussgeschwindigkeitsprofilen im LVOT, die im Liegen (Abb. 2.6b) und im Stehen (Abb. 2.6c) gemessen wurden.



a) 5-Kammerblick



b) Liegen



c) Stehen

Abbildung 2.6 Echokardiografische Bilder einer Versuchsperson. a) Ansicht des Herzens im sogenannten 5-Kammerblick, also von der Herzspitze aus geschallt. Zur Verdeutlichung sind rechter und linker Ventrikel (RV, LV), Aorta (AO) und linker Vorhof (LA) markiert. b,c) EKG und Profile der Flussgeschwindigkeit des Blutes im linksventrikulären Ausflusstrakt, gemessen im Liegen (b) und im Stehen (c). Die Abstände der Teilstriche am rechten Bildrand in b,c entsprechen 10 cm / s. Die Zahlen am unteren Bildrand, vom EKG überlagert, bezeichnen Sekunden. Gut erkennbar sind die Zunahme der Herzfrequenz und die Abnahme der Flussgeschwindigkeit (=kleinere Schlagvolumina) im Stehen.

2.6 Auswertung der Daten

Aus den Daten aller Teilnehmenden wurden die durchschnittlichen zeitlichen Verläufe der Herzfrequenz (HF), des systolischen (RR sys) und des diastolischen (RR dia) Blutdruckes und des Beinvolumens (erste Messreihe) während der Lagewechsel errechnet und als geglättete Kurven dargestellt. Typische Zeitverläufe der Herzfrequenz, also charakteristische „Reaktionsmuster“ bei Lagewechsel, wurden anhand der Kurven identifiziert.

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{MAD} = \text{RR dia} + \left[\frac{1}{3} \times (\text{RR sys} - \text{RR dia}) \right]$$

Der MAD lag damit an der Grenze zwischen dem unteren und dem mittleren Drittel der Blutdruckamplitude.

Mittelwerte und Standardabweichungen der Probandengruppe sowie die Spannweiten (Minima, Maxima) der Daten wurden für die verschiedenen Lagerungen aus geeigneten Zeitabschnitten ermittelt (Liegen, Stehen, Kopftieflage). Die Zeitintervalle kurz vor und kurz nach dem Kippen des Tisches wurden dabei ausgeschlossen (siehe Abb. 3.1), um nur den Zeitraum des ruhigen Stehens (bzw. Liegens) zu erfassen. Analoges gilt für die Kippung in die Kopftieflage (siehe Abb. 3.5).

In der zweiten Messreihe wurden neben der HF das VTI, das SV und das HMV per Ultraschall bestimmt. Pro Person und Körperposition (Liegen, Stehen, Kopftieflage) wurden einerseits Daten von drei Herzschlägen gemittelt (VTI mean, SV mean, HMV mean), in eine zweite Auswertung gingen nur die maximalen Werte ein (VTI max, SV max, HMV max), die bei jeder Person während jeder Lagerung gemessen worden waren. Zum Beispiel wurde während des Stehens nur der Herzschlag mit dem größten VTI berücksichtigt und daraus das SV und das HMV berechnet. Der Vergleich beider Auswertungen sollte zeigen, ob die über mehrere Herzschläge gemittelten Werte (mean) stark von den Werten des jeweils „größten“ Herzschlages (max) abweichen. Auch für die echokardiografisch bestimmten Daten wurden Gruppenmittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten für die verschiedenen Lagerungen bestimmt.

Zusätzlich zu den absoluten Messwerten wurden die relativen (prozentualen) Veränderungen der Messwerte beim Lagewechsel berechnet. Die während des horizontalen Liegens gemessenen Ausgangswerte galten als „Baseline“ (=100 %). Statistische Vergleiche der in den verschiedenen Körperpositionen gemessenen Daten erfolgten nach Prüfung auf das Vorliegen einer Normalverteilung mit t-Tests für paarige Stichproben (zweiseitige Tests: Liegen versus Stehen; Liegen versus Kopftieflage). Für die Auswertungen wurden die Statistik-Software SPSS (Version 23) sowie Microsoft-Excel verwendet.

3. Ergebnisse

Nachfolgend werden zunächst die Daten der passiven Orthostase (Kipptisch um +70° aufgerichtet), dann die Daten der Kopftieflage (Kipptisch in Position -15°) dargelegt.

3.1 Orthostase: Herzfrequenz, Blutdruck, Beinvolumen (Messreihe 1)

Die zeitlichen Änderungen der Herzfrequenz (HF), des Blutdrucks (RR, systolisch und diastolisch) und des Beinvolumens während der ersten Messreihe sind in Abbildung 3.1 dargestellt. Die einzelnen Punkte zeigen die Mittelwerte aller Probanden (n=20) in hoher zeitlicher Auflösung; in roter Farbe wurden zur Verdeutlichung der Verläufe Ausgleichskurven über diese Daten gelegt. Die schwarzen Pfeile markieren die Zeitpunkte des Aufrichtens bzw. des Zurückkippens in die horizontale Position. Um repräsentative Durchschnittswerte für das Liegen und das ruhige Stehen zu berechnen (siehe Tabelle 3.1), wurden die Messwerte innerhalb der farbig hinterlegten Intervalle verwendet (Liegen: Sekunden 60 bis 300, Stehen: 420 bis 660). Die Übergangsphasen mit den Kippvorgängen wurden dadurch ausgeschlossen.

Gegenüber dem Liegen stiegen im Stehen die HF und das Beinvolumen an, während der RR während der Orthostase leicht absank. Diese Änderungen waren signifikant (t-Tests für gepaarte Stichproben $p < 0,01$; siehe Tabelle 3.1). Für die Herzfrequenz (Abb. 3.1 oben; Tabelle 3.1) ergab sich im Liegen ein Mittelwert von rund 68 bpm (bpm = Schläge pro Minute), während sie im Stehen um 38 % auf durchschnittlich etwa 92 bpm stieg. Bei Sekunde 360 wurden die Probanden aufgerichtet (Abb. 3.1, linkes Pfeilpaar), aber bereits kurz vor dem Aufrichten (etwa ab Sekunde 345) begann die HF zu steigen. Der Kippvorgang dauerte vom Entriegeln des Tisches bis zum vollständigen Kippen etwa zehn Sekunden lang. Bis Sekunde 380 verlief der Anstieg der HF steil bis zu einem Wert von 85 bpm, anschließend langsamer bis zu einem Maximum von 95 bpm bei Sekunde 480. Dann blieb die mittlere HF bis Sekunde 695 recht konstant auf diesem Niveau. Nach sechs Minuten in der aufrechten Position wurden die Probanden bei Sekunde 720 wieder in die Horizontale gekippt (Abb. 3.1, rechtes Pfeilpaar), was mit einem steilen Abfall der HF einherging. Auch diese Änderung der HF begann einige Sekunden vor dem eigentlichen Kippvorgang. Der anfangs steile Abfall der HF-Kurve ging ab Sekunde 736 langsam in einen flacheren Kurvenverlauf über, bis sich etwa ab Sekunde 825 eine HF von ca. 65 bpm einstellte.

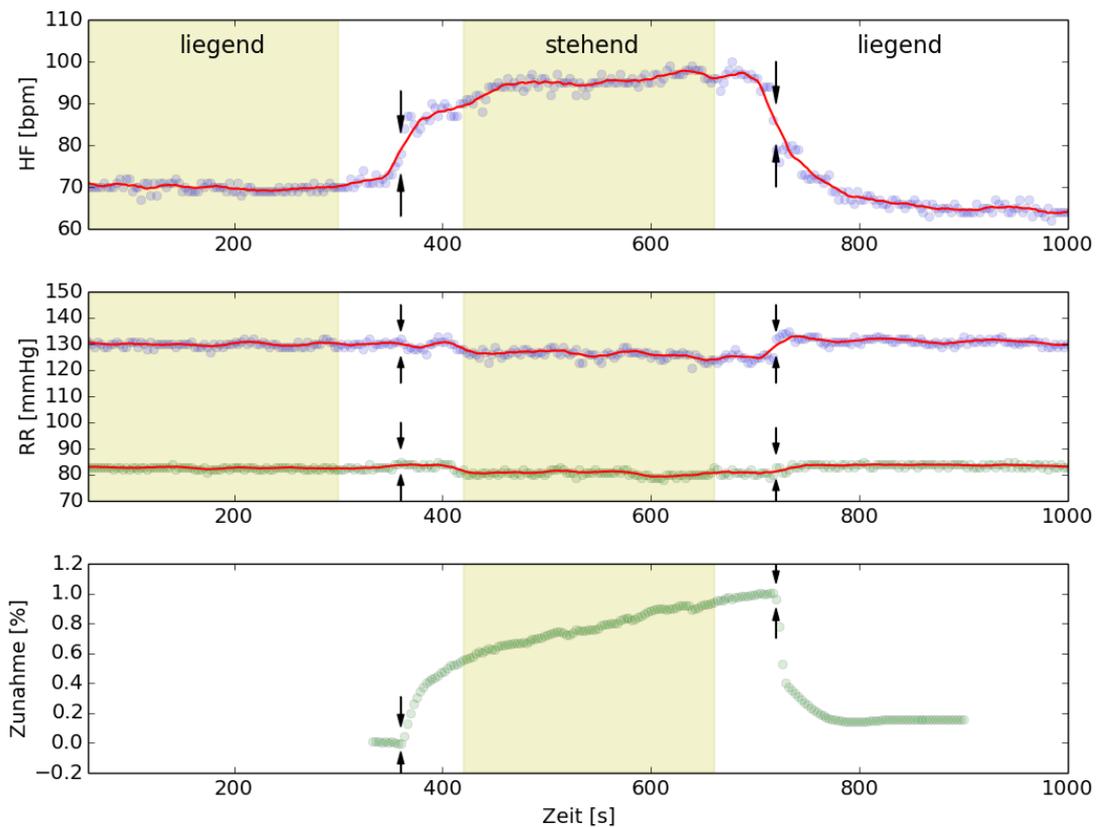


Abbildung 3.1 Orthostase, Messreihe 1. Über alle Probanden gemittelte Verläufe (Punkte) der Herzfrequenz (oben), des systolischen und des diastolischen Blutdrucks (Mitte) und der prozentualen Änderung des Beinvolumens (unten). Über die Daten wurden geglättete Ausgleichskurven (rot) gelegt. Die schwarzen Pfeile zeigen die Zeitpunkte der Kippvorgänge an, links vom Liegen in die aufrechte Position (+ 70 Grad) und rechts vom Stehen zurück in die Horizontale. Die in den farbig hinterlegten Intervallen registrierten Messwerte galten als repräsentativ für das Liegen bzw. das ruhige Stehen.

Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie arterieller Mitteldruck fielen im Stehen gegenüber dem Liegen jeweils um 4 bis 5 % ab (Tabelle 3.1). Im Zeitverlauf lagen der systolische und der diastolische Druck bis etwa Sekunde 400 im Mittel bei etwa 133 mmHg bzw. 84 mmHg, sodass ein leichter Blutdruckabfall erst etwa 30 s nach dem Kippen deutlich wurde (Abb. 3.1, Mitte). Während der folgenden Orthostase lagen die Blutdruckwerte relativ konstant bei 127,5 mm Hg (RR systolisch) bzw. 80,5 mm Hg (RR diastolisch). Ähnlich wie die Herzfrequenz begann der Blutdruck schon kurz vor dem Kippvorgang zurück in die Horizontale wieder anzusteigen und erreichte nach einer kurzen Übergangsphase erneut die Ausgangswerte von ca. 133 mm Hg (RR sys)

bzw. 84 mm Hg (RR dia). Der MAD verhielt sich ähnlich wie die systolischen und diastolischen Werte. Er betrug im Liegen durchschnittlich etwa 101 mm Hg und sank im Stehen auf etwa 96 mm Hg (Tabelle 3.1).

HF [bpm]	RR sys [mm Hg]	RR dia [mm Hg]	MAD [mm Hg]	Beinvolumen [%]
Waagrechtes Liegen auf dem Rücken				
67,9 ± 13,1 (52,7- 94,5)	133,5 ± 15,4 (106,7- 158,2)	84,4 ± 12,0 (58,8- 104,2)	100,8 ± 10,9 (76,1- 117,5)	100 ("baseline")
Stehen (passive Orthostase auf dem Kipptisch, + 70 Grad)				
92,3 ± 16,7 ** (67,1- 125,5)	127,5 ± 15,0 ** (103,1- 153,0)	80,5 ± 11,3 ** (55,2- 101,2)	96,2 ± 10,2 ** (71,2- 103,3)	100,8 ± 0,59 ** (99,9 - 102,0)
Mittlere prozentuale Änderungen				
+37,9 %	-4,4 %	-4,5 %	-4,5 %	+0,8 %

Tabelle 3.1 Horizontales Liegen und Stehen (Messreihe 1). Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzfrequenz (HF), des systolischen (RR syst) und diastolischen (RR dia) Blutdrucks sowie des mittleren arteriellen Drucks (MAD), basierend auf den Daten aller Probanden. Die relativen Änderungen des Beinvolumens stehen in der rechten Spalte. In Klammern sind jeweils der höchste und niedrigste gemessene Wert angegeben (d.h. die Spannweiten). Signifikante Unterschiede zwischen Liegen und Stehen sind markiert (t-Tests für gepaarte Stichproben, ** p<0,01).

Da keine absoluten Beinvolumina gemessen wurden, sondern die relativen Änderungen (siehe Kapitel 2.4), wurde der Ausgangswert des Volumens zu Beginn der Messung im Liegen als 100 % definiert. Innerhalb der ersten Sekunden nach dem Aufrichten der Probanden (etwa ab Sekunde 360) nahm das Beinvolumen um 0,4 % zu (Abb. 3.1 unten). Anschließend verlangsamte sich diese Zunahme und ging über in einen langsam fortschreitenden weiteren Anstieg während der Orthostase. Zum Zeitpunkt des Kippens zurück in die Horizontale war ein Volumen erreicht, das etwa ein Prozent über dem ursprünglichen Beinvolumen im Liegen lag. Durchschnittlich war das Volumen in der Stehphase 0,8 % höher als die Ausgangswerte (siehe Tabelle 3.1). Nach dem Übergang zurück in die Horizontale reduzierte sich das Beinvolumen wieder sehr schnell, erreichte aber innerhalb des Messzeitraums noch nicht wieder das Ausgangsniveau, sondern stellte sich bei etwa + 0,2 % ein.

3.2 Verlaufsmuster der Herzfrequenz bei Orthostase (Messreihe 1)

Von den 20 Probanden konnten 17 vollständige Verlaufskurven der Herzfrequenz (HF) gewonnen werden, die im Anhang zusammen mit den Blutdruckänderungen dargestellt sind. Die Kurven von drei Versuchspersonen wiesen durch zeitweilige Ausfälle der Messung und Artefakte einige Lücken auf und waren nicht zur Verlaufsbeurteilung verwertbar. Die Herzfrequenzkurven zeigten drei typische zeitliche Verläufe, die in Abbildung 3.2 untereinander dargestellt sind. Alle 17 Kurven konnten dabei einem der drei Verlaufsmuster zugeordnet werden. Somit zeigt sich, dass die HF individuell unterschiedlich auf einen Lagewechsel von der horizontalen in die aufrechte Position reagierte.

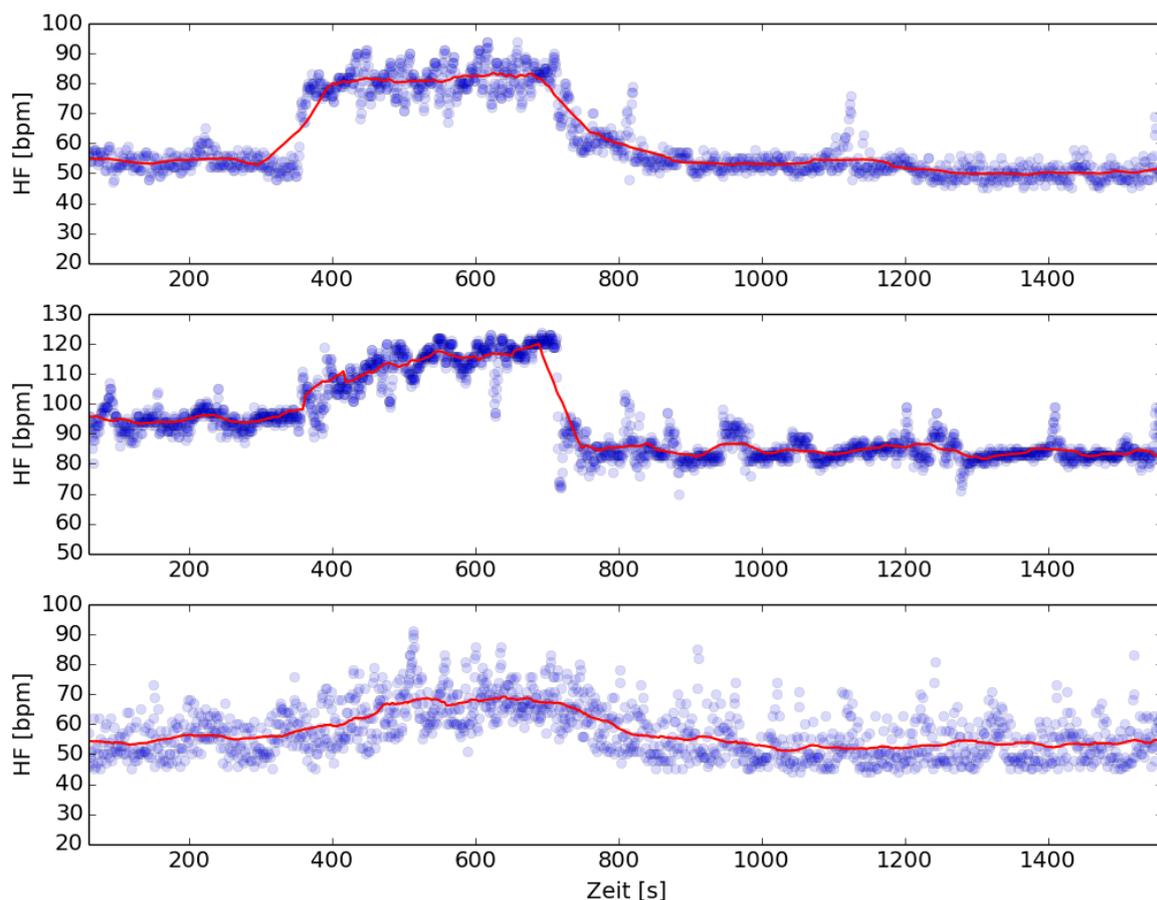


Abbildung 3.2 Verlaufsmuster der Herzfrequenz bei Orthostase. Drei typische Verläufe von Herzfrequenzkurven sind exemplarisch anhand von Originaldaten von drei Versuchspersonen gezeigt. Dargestellt sind jeweils alle Messpunkte (blau) und geglättete Verlaufskurven (rot) der Herzfrequenz. Die Stehphase umfasste die Sekunden 360 bis 720.

Beim ersten Verlaufsmuster (Abb. 3.2 oben), das acht Probanden aufwies, stieg die HF beim Aufrichten rasch an, blieb dann während der Orthostase relativ konstant hoch und fiel anschließend beim Lagewechsel zurück in die Horizontale wieder rasch auf das Ausgangsniveau zurück. Das zweite Verlaufsmuster (Abb. 3.2 Mitte), welches fünf Probanden zugeordnet werden konnte, war durch einen langsameren Anstieg der HF beim Aufrichten gekennzeichnet, der sich jedoch während der Stehphase kontinuierlich fortsetzte und bis zum Zeitpunkt des erneuten Lagewechsels in die horizontale Position andauerte. Dann fiel die HF rasch auf einen Wert unterhalb der Ausgangsbasis ab. Beim dritten Verlaufsmuster (Abb. 3.2 unten) hingegen erhöhte sich die HF nach dem Aufrichten nur langsam, um ein Maximum während der Stehphase zu erreichen, und fiel nach dem Zurückkippen auch nur langsam wieder ab. Vier Probanden wiesen dieses Muster auf, bei dem die HF während der Orthostase weniger deutlich anstieg als bei den beiden anderen Verläufen (Originaldaten siehe Anhang A1).

3.3 Orthostase: Schlagvolumen, Velocity-Time-Integral und Herzminutenvolumen (Messreihe 2)

In der zweiten Messreihe wurden echokardiografische Untersuchungen sowohl im Liegen als auch in der aufrechten Position durchgeführt. Die Daten von 19 Versuchspersonen waren auswertbar und werden im Folgenden dargestellt (Abb. 3.3 und 3.4, Tabelle 3.2). Bei einer Person konnten die Daten wegen zu schlechter Bildqualität (Geräteausfall) nicht analysiert werden. Zusammenfassend stieg in dieser Messreihe die HF im Stehen gegenüber dem Liegen signifikant ($p < 0,01$) um etwa 30 % an, während das SV und das VTI signifikant ($p < 0,01$) um etwa 20 % fielen (Tabelle 3.2). Es gab keine statistisch bedeutsame Änderung des HMV während der Orthostase.

Im Liegen betrug die HF der Probanden im Mittel etwa 64 bpm und nach dem passiven Aufrichten stieg sie um 31 % auf 83,5 bpm an (Tabelle 3.2). Die zweite und dritte Spalte der Tabelle 3.2 zeigen Mittelwerte der maximalen (VTI max) und der durchschnittlichen, aus drei Herzzyklen gemittelten, Geschwindigkeits-Zeitintegrale (VTI mean). Das VTI max sank beim Übergang vom Liegen zum Stehen um durchschnittlich 20,2 % von 20,2 cm auf 16,0 cm. Das VTI mean verminderte sich von 19,4 cm um durchschnittlich 19,8 % auf 15,4 cm.

Der Aortendurchmesser war zu Beginn der zweiten Messreihe bestimmt worden und lag im Mittel bei 2,24 cm (Spannweite 1,9 cm bis 2,5 cm). Die SV (max und mean) wurden als Produkte aus dem jeweiligen VTI (max und mean) und der Querschnittsfläche der Aorta errechnet (siehe Kapitel 2.5), sodass ihre prozentualen Änderungen denen der VTI glichen (siehe Tabelle 3.2). Das SV max betrug im Liegen im Mittel 80,5 cm³ und sank durch das passive Aufrichten in die stehende Position auf 63,4 cm³. Das SV mean betrug im Liegen 77,4 cm³ und sank durch den passiven Lagewechsel ins Stehen auf 61,3 cm³. Die relativen lageabhängigen Änderungen der Schlagvolumina waren für beide Auswerteverfahren (max und mean) mit einem Abfall von ca. 20 % bei Orthostase nahezu identisch. Die absoluten Schlagvolumina waren etwa 3 ml größer, wenn man statt mehrerer Herzzyklen (mean) jeweils nur den Zyklus mit dem größten VTI (max) in die Auswertung einbezog. Relativ gesehen entspricht das einem Unterschied von 3 bis 4 %, der sich durch die jeweilige Auswertung ergab (siehe Methoden, Kapitel 2.6).

HF [bpm]	VTI max [cm]	VTI mean [cm]	SV max [cm ³]	SV mean [cm ³]	HMV max [L/min]	HMV mean [L/min]
Waagrechtes Liegen (Linksseiten- oder Rückenlage)						
64,1 ± 10,3 (52 - 88)	20,2 ± 3,1 (15,1 - 26,7)	19,4 ± 3,1 (13,3 - 25,4)	80,5 ± 19,4 (42,8 - 110,9)	77,4 ± 19,5 (37,8- 106,9)	5,11 ± 1,30 (3,14 - 7,80)	4,90 ± 1,29 (3,01- 7,73)
Stehen auf dem Kipptisch (+ 70 Grad)						
83,5 ** ± 15,7 (52 - 117)	16,0 ** ± 2,1 (12,5 - 20,7)	15,4 ** ± 2,3 (11,2 - 20,1)	63,4 ** ± 14,4 (39,3 - 93,6)	61,3 ** ± 14,9 (37,7- 90,9)	5,24 ± 1,40 (3,38 - 8,19)	5,06 ± 1,41 (3,20- 8,02)
Mittlere prozentuale Änderungen						
+ 31,0 %	- 20,2 %	- 19,8 %	- 20,2 %	- 19,8 %	+ 3,9 %	+ 4,4 %

Tabelle 3.2 Liegen und Stehen (Echokardiografie, Messreihe 2). Über alle Probanden (n=19) gemittelte Ergebnisse der Herzfrequenz (HF), der Integrale der Flussgeschwindigkeit über die Austreibungsphase (Velocity-Time-Integrale, VTI max und mean), der Schlagvolumina (SV max und mean) und der Herzminutenvolumina (HMV max und mean) mit Standardabweichungen (± SD) und Spannweiten (in Klammern). Die „mean“ Werte sind aus drei Herzzyklen pro Person ermittelt worden, die „max“ Werte jeweils nur aus dem Herzschlag mit dem größten Schlagvolumen. Signifikante Unterschiede zwischen Liegen und Stehen sind markiert (t-Tests für gepaarte Stichproben, ** p<0,01).

Abbildung 3.3 zeigt die entsprechenden Gruppenmittelwerte (und Spannweiten) der genannten Daten im Liegen und Stehen. Die aus drei Herzzyklen pro Person und Lagerung ermittelten Werte („mean“; rot in Abb. 3.3) unterschieden sich wenig von den Daten, die jeweils (pro Person und Körperposition) nur den Herzzyklus mit dem größten VTI und SV („max“; blau in Abb. 3.3) berücksichtigten.

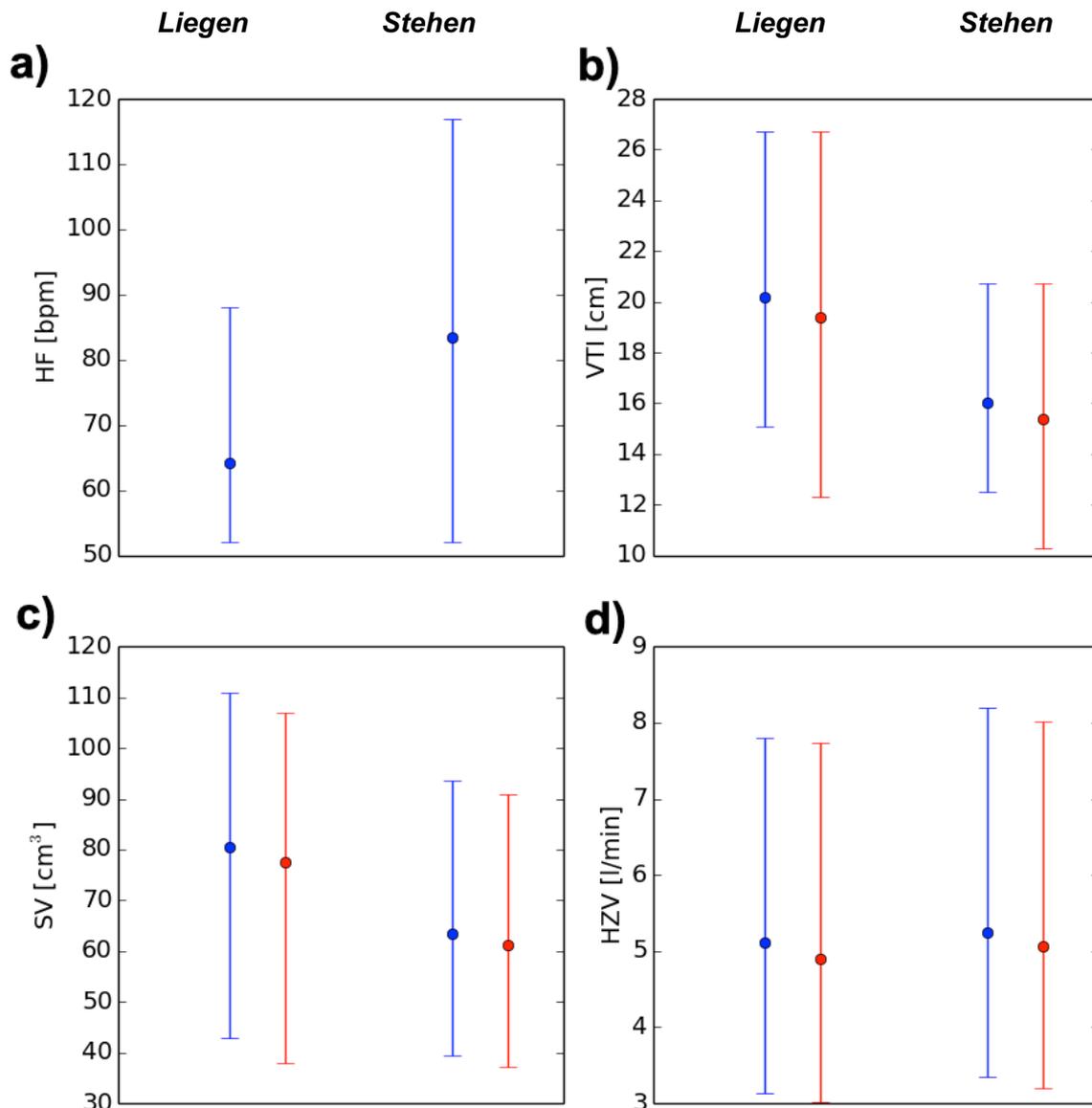


Abbildung 3.3 Echokardiografische Untersuchung (2. Messreihe). Über alle Probanden (n=19) gemittelte Messungen (Punkte) der **a)** Herzfrequenz in bpm; des **b)** Geschwindigkeits-Zeitintegrals VTI (max und mean) in cm; des **c)** Schlagvolumens SV (max und mean) in cm³ und **d)** des Herzminutenvolumens HZV (max und mean) in L/min. Links jeweils Messungen im Liegen, rechts im Stehen. Die Fehlerbalken geben jeweils die Spannweite der Daten an. Die roten Daten (mean) sind aus drei Herzzyklen pro Person und Lagerung ermittelt worden. Die blauen Daten (max) bezeichnen Mittelwerte der individuellen Maxima von VTI, SV und HZV.

In den letzten beiden Spalten von Tabelle 3.2 und in Abbildung 3.3 sind die Ergebnisse des HMV (max und mean) dargestellt, welches das Produkt aus der HF und dem jeweiligen SV (max und mean) darstellt (siehe Kapitel 2.5). Das HMV max betrug im Liegen im Mittel 5,11 L/min. Nach dem Positionswechsel vom Liegen zum Stehen stieg es auf durchschnittlich 5,24 L/min an. Das HMV mean betrug im Liegen 4,90 L/min und während der Orthostase 5,06 L/min. Die geringe (im Mittel etwa + 4 %) Änderung des Herzminutenvolumens bei Lagewechsel war statistisch nicht bedeutsam.

Über Änderungen des totalen peripheren Gefäßwiderstandes (TPW) lässt sich keine genaue Aussage machen, da der zentrale Venendruck nicht bekannt war und weil der mittlere Blutdruck MAD (Messreihe 1) und das HMV (Messreihe 2) nicht zeitgleich gemessen wurden. Nimmt man zentrale Venendrucke (ZVD) von 4 mm Hg im Liegen und von 0 mm Hg im Stehen an, so lassen sich aus den vorhandenen Daten (Tabellen 3.1, 3.2) allenfalls Werte schätzen, die im Liegen und Stehen ähnlich sind: Für HMV mean wären dies im Liegen 19,8 und im Stehen 19,0 mm Hg/(L/min). Bei der Verwendung von HMV max ergeben sich 18,9 mm Hg/(L/min) im Liegen und 18,4 mm Hg/(L/min) im Stehen. Der TPW wird dabei jeweils als Quotient aus der Druckdifferenz (MAD – angenommener ZVD) und dem HMV geschätzt.

3.4 Kreislaufregulation bei Orthostase: Zusammenfassung beider Messreihen

Abbildung 3.4 fasst die Ergebnisse der beiden Messreihen zusammen. Gezeigt sind der signifikante Abfall des Blutdrucks von rund 4 % (Abb. 3.4a, Messung 1) während der Orthostase und der signifikante Anstieg der Herzfrequenz im Stehen (Abb. 3.3). Dieser war in der ersten Messreihe (gemessen mit dem SOMNOtouch Gerät) mit durchschnittlich + 38 % stärker ausgeprägt als während der Ultraschalluntersuchung der zweiten Messreihe (+ 31 %). Im ersten Fall erreichte die HF im Mittel etwa 92 bpm, im zweiten Fall 83,5 bpm (siehe Tabellen 3.1 und 3.2). Der mit der Echokardiografie gemessene statistisch bedeutsame Abfall des SV um ca. 20 % (Abb. 3.4c) und die nicht signifikante kleine Zunahme des HMV (Abb. 3.4d) sind ebenfalls dargestellt. Abbildung 3.4e zeigt schließlich die statistisch bedeutsame Zunahme des Beinvolumens um 0,8 % während der Orthostase, die in der ersten Messreihe mit Dehnungsmessstreifen gemessen wurde.

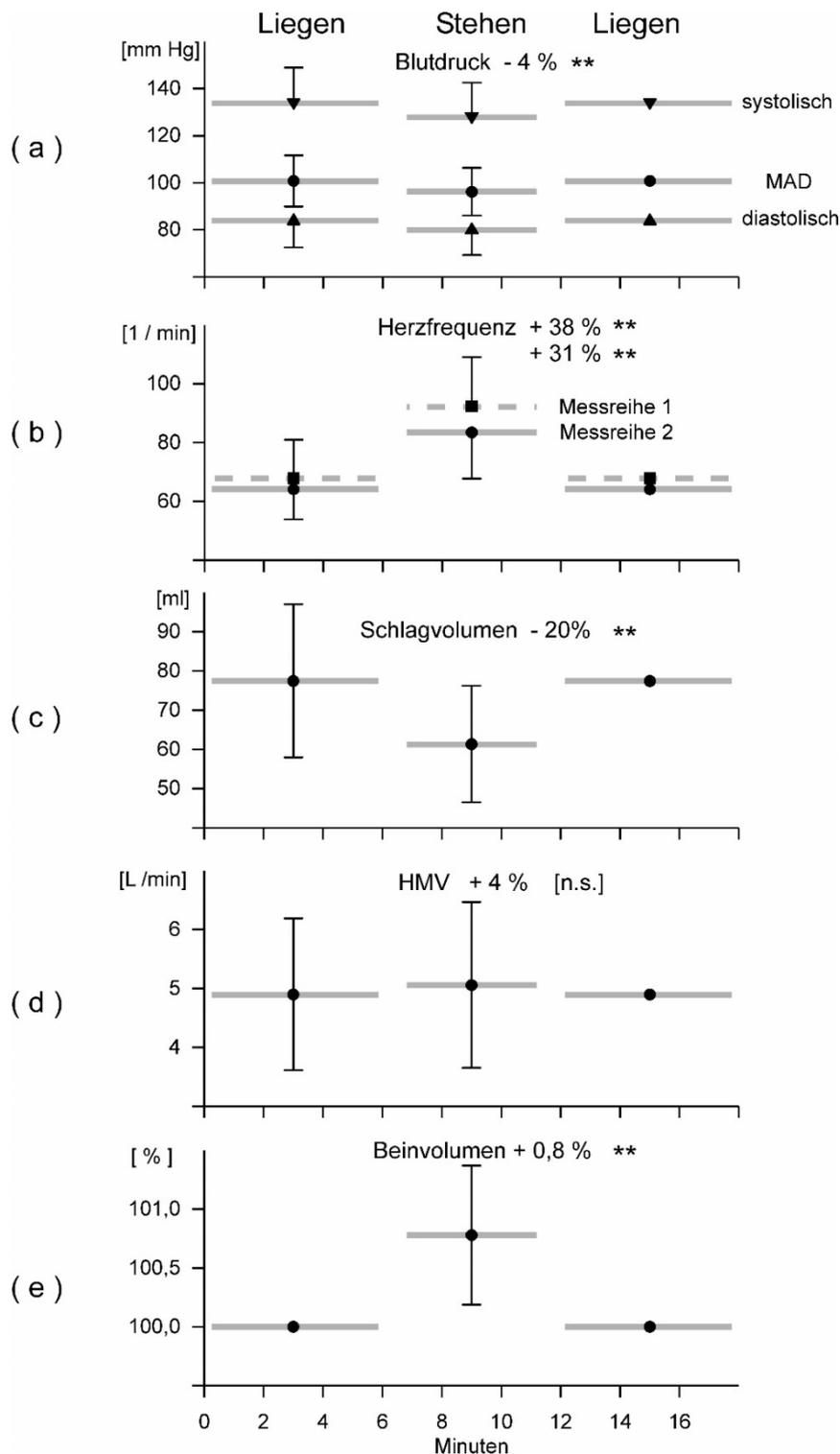


Abbildung 3.4 Zusammenfassung Orthostase. Schematische Darstellung der Veränderungen der gemessenen Parameter im Vergleich von Liegen und Stehen. Mittelwerte und Standardabweichungen der Probandengruppe. Signifikante lageabhängige Unterschiede sind markiert (** $p < 0,01$). Gezeigt sind der Blutdruck in mm Hg. MAD, mittlerer Arterieller Druck; n.s., nicht signifikant. (a), Messreihe 1, die Herzfrequenz in Schlägen pro Minute (b), wobei die gestrichelte Linie Messreihe 1 (SOMNOTouch) und die durchgezogene Linie Messreihe 2 (Echokardiografie) repräsentiert, das Schlagvolumen in ml (c), Messreihe 2, das Herzminutenvolumen (HMV) in Liter/min (d), Messreihe 2 und die prozentuale Änderung des Beinvolumens in (e), Messreihe 1.

3.5 Kopftieflage (Messreihen 1 und 2)

Im Anschluss an den Stehversuch der ersten Messreihe lagen die Probanden sechs Minuten lang horizontal auf dem Rücken und wurden danach für weitere 6 Minuten in Kopftieflage gebracht (siehe Methoden, Kapitel 2.2). Dabei wurden die HF und der RR weiterhin mittels SOMNOtouch gemessen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.5 dargestellt. Die Punkte zeigen die über alle Probanden (n=20) gemittelten Messwerte in hoher zeitlicher Auflösung und darüber gelegte Ausgleichskurven (rot) zur Verdeutlichung der zeitlichen Verläufe (wie in Abb. 3.1). Die schwarzen Pfeile markieren die Zeitpunkte der Kippvorgänge in die Kopftieflage bzw. zurück in die horizontale Position. Um repräsentative Werte für das Liegen und für die Kopftieflage zu gewinnen, wurden die Messwerte innerhalb der farbig hinterlegten Intervalle zeitlich gemittelt (Liegen: Sekunden 780 bis 1020; Kopftieflage: 1140 bis 1380). Die Resultate sind in Tabelle 3.3 aufgelistet, die zusätzlich den mittleren arteriellen Druck angibt.

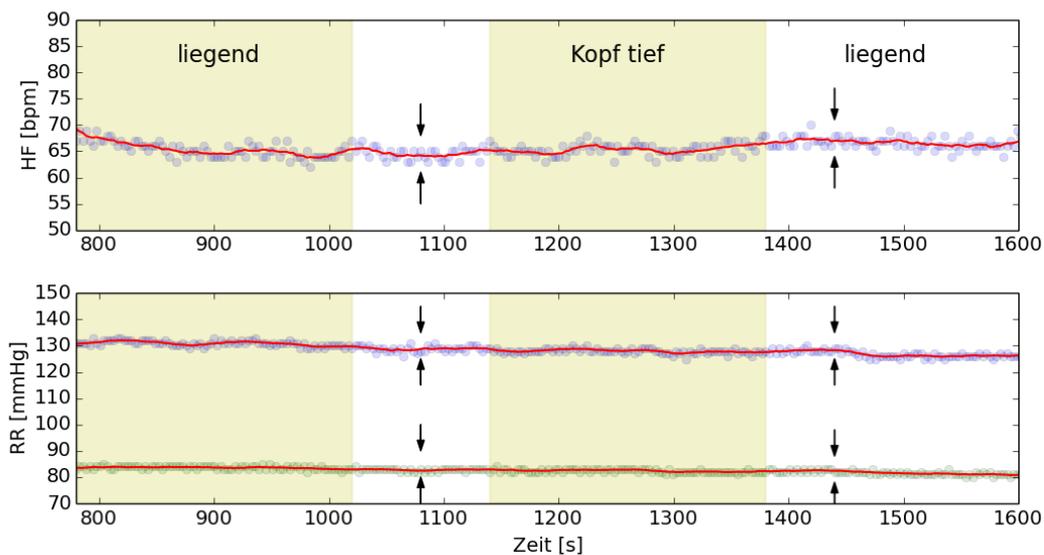


Abbildung 3.5 Kopftieflage (Messreihe 1). Über alle Probanden gemittelte Werte (Punkte) der Herzfrequenz (oben) sowie des systolischen (unten, blaue Punkte) und des diastolischen Blutdrucks (grüne Punkte). Über die einzelnen Datenpunkte wurden geglättete Ausgleichskurven (rot) gelegt. Die schwarzen Pfeile zeigen die Zeitpunkte der Kippvorgänge an, links vom horizontalen Liegen in die Kopftieflage, rechts zurück in die Horizontale. Die in den farbig hinterlegten Intervallen registrierten Messwerte galten als repräsentativ für die jeweilige Lagerung.

Die gesamte Messreihe über schwankte die HF zwischen 65 bpm und 68 bpm und änderte sich bei Lagewechsel kaum (Abb. 3.5 oben). Gleiches gilt für den arteriellen Blutdruck (Abb. 3.5 unten): Der RR sys schwankte zwischen 130 und 133 mm Hg und der RR dia blieb fast konstant bei 84 mm Hg. Es gab keine statistisch bedeutsamen Unterschiede der HF und des RR im Vergleich der waagerechten Lagerung auf dem Rücken mit der Kopftieflage (Tabelle 3.3). Die relativen Änderungen betragen weniger als 2 % und die absoluten Durchschnittswerte waren nahezu gleich.

Das Volumen des Unterschenkels sank beim Kippen in die Kopftieflage um durchschnittlich 0,14 % ab und blieb während der sechsminütigen Trendelenburg-Lagerung auf diesem Niveau (Abb. 3.6). Diese Volumenabnahme war statistisch signifikant ($p < 0,05$), obwohl sie relativ gering war.

HF [bpm]	RR sys [mm Hg]	RR dia [mm Hg]	MAD [mm Hg]	Beinvolumen [%]
Waagerechte Rückenlage				
63,2 ± 11,2 (49,1 - 84,8)	131,7 ± 16,4 (104,3 – 159,9)	83,6 ± 10,9 (59,7 – 103,4)	99,6 ± 10,5 (76,0 – 117,0)	100 % ("baseline")
Kopftieflage auf dem Kipptisch (- 15 Grad)				
64,0 ± 11,0 (50,0 - 84,4)	129,8 ± 16,3 (107,3 – 160,4)	82,8 ± 11,6 (56,8 – 103,2)	98,6 ± 10,7 (74,0 – 117,0)	99,86 ± 0,2 * (99,3 - 100,1)
Mittlere prozentuale Änderungen				
+1,4 %	-1,4 %	-1,1 %	-1,0 %	- 0,14 %

Tabelle 3.3 Horizontale Lage und Kopftieflage (Messreihe 1). Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzfrequenz (HF), des systolischen (RR syst) und diastolischen (RR dia) Blutdrucks, des mittleren arteriellen Drucks (MAD) und des Beinvolumens, basierend auf den Daten aller Probanden. In Klammern sind die Spannweiten angegeben. * Signifikanter Unterschied des Beinvolumens zwischen Liegen und Kopftieflage (t-Test für gepaarte Stichproben, $p < 0,05$).

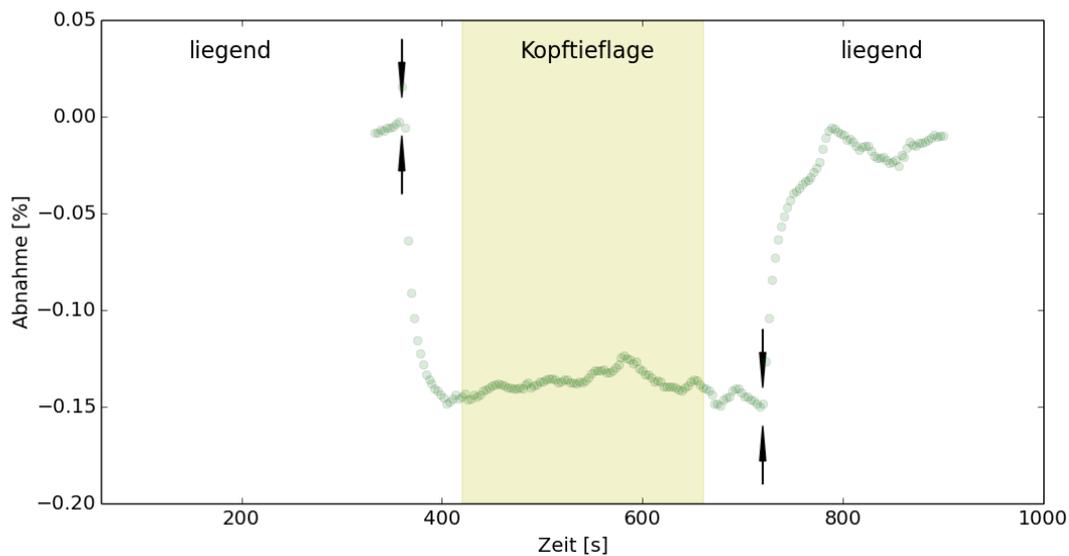


Abbildung 3.6 Beinvolumen in Kopftieflage. Gezeigt ist die durchschnittliche prozentuale Änderung des Unterschenkelvolumens im Verlauf der Kopftieflagerung auf dem Kipptisch während der Messreihe 1 (Mittelwertskurve aller Probanden). Das Ausgangsvolumen des Beines (100 %) entspricht dem Wert 0,0 auf der y-Achse.

Bei elf Probanden wurden in der zweiten Messreihe echokardiografische Untersuchungen während der Kopftieflage durchgeführt. Neben der HF wurden das VTI (max und mean), die SV (max und mean) und das HMV (max und mean) bestimmt, die in Tabelle 3.4 zusammengefasst sind. Wiederum kamen mit der Mittelung über 3 Herzzyklen (mean) und der Auswertung nur des „größten“ gemessenen Herzschlages (max) während jeder Körperposition zwei Auswerteverfahren zum Einsatz (siehe Methoden, Kapitel 2.6). Statistische Vergleiche von horizontaler Rückenlage und Kopftieflage ergaben keine signifikanten Unterschiede der Daten (Tabelle 3.4). Im Liegen betrug die mittlere HF der Probanden etwa 64 bpm, in Kopftieflage sank sie geringfügig auf 62,5 bpm ab. Das VTI (max und mean) stieg beim Übergang vom Liegen in die Kopftieflage jeweils um etwa 10 % an. Ähnliche relative Zunahmen waren bei den SV festzustellen. Im Liegen betrug das SV max im Mittel $90,6 \text{ cm}^3$ und es stieg in der Kopftieflage auf $98,4 \text{ cm}^3$ an. Das SV mean war betrug im Liegen $87,5 \text{ cm}^3$ und erhöhte sich in Kopftieflage auf $94,7 \text{ cm}^3$. Wie oben erwähnt, waren diese Änderungen aber nicht statistisch bedeutsam. Auch das HMV (max und mean) änderte sich nicht signifikant. Das aus drei Herzzyklen ermittelte HMV mean betrug im Liegen durchschnittlich $5,57 \text{ L/min}$ und war in Kopftieflage mit $5,85 \text{ L/min}$ etwa 8 % höher. Ähnlich verhielt sich HMV max (horizontales Liegen $5,77 \text{ L/min}$ vs. Kopftieflage $6,07 \text{ L/min}$).

HF [bpm]	VTI max [cm]	VTI mean [cm]	SV max [cm ³]	SV mean [cm ³]	HMV max [L/min]	HMV mean [L/min]
Waagerechtes Liegen (Linksseiten- oder Rückenlage)						
63,8 ± 9,0 (53- 78)	21,6 ± 2,9 (15,4- 26,7)	20,8 ± 2,8 (15,2- 25,4)	90,6 ± 15,4 (64,0- 110,9)	87,5 ± 15,5 (63,3- 106,9)	5,77 ± 1,20 (3,58- 7,80)	5,57 ± 1,17 (3,54- 7,73)
Kopftieflage auf dem Kipptisch (-15 Grad)						
62,5 ± 8,7 (50- 80)	23,5 ± 4,8 (16,1- 30,6)	22,6 ± 4,7 (15,0- 29,2)	98,4 ± 21,0 (66,9- 138,4)	94,7 ± 20,1 (62,5-132,2)	6,07 ± 1,20 (4,76-8,20)	5,85 ± 1,19 (4,68- 8,01)
Änderungen in %						
- 1,7%	+ 9,6 %	+ 9,7 %	+ 9,6 %	+ 9,7 %	+ 8,5 %	+ 8,3 %

Tabelle 3.4 Waagerechtes Liegen und Kopftieflage (Echokardiografie, Messreihe 2). Über elf Probanden gemittelte Ergebnisse der Herzfrequenz (HF), der Integrale der Flussgeschwindigkeit über die Austreibungsphase (Velocity-Time-Integrale, VTI max und mean), der Schlagvolumina (SV max und mean) und der Herzminutenvolumina (HMV max und mean) mit Standardabweichungen (\pm SD) und Spannweiten (in Klammern). Die „mean“ Werte sind aus drei Herzzyklen pro Person und Lagerung ermittelt worden, die „max“ Werte jeweils nur aus dem Herzschlag mit dem größten Schlagvolumen. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen waagerechter Lage und Kopftieflage.

Die in Tabellen 3.3 und 3.4 aufgelisteten Ausgangswerte für das horizontale Liegen unterscheiden sich etwas von den entsprechenden Werten der Tabellen 3.1 und 3.2 (siehe Kapitel 3.1 und 3.3), denn sie beziehen sich auf unterschiedliche Liegend-Phasen bzw. andere Gruppengrößen. Die Daten der Tabelle 3.1 wurden während des ersten Liegens vor dem Stehversuch der ersten Messreihe erhoben, die Werte der Tabelle 3.3 während des zweiten horizontalen Liegens nach dem Stehversuch, also vor Beginn der Kopftieflage am Ende der ersten Messreihe (zum Ablauf siehe Kapitel 2.2 der Methoden). Tabelle 3.3 (zweite Messreihe) zeigt als Referenzwerte im Liegen gemessene echokardiografische Daten nahezu aller Probanden (19 Personen, ein Ausfall), während Tabelle 3.4 eine Untergruppe von elf Versuchspersonen beschreibt, die in Kopftieflage sonografiert wurden.

Zusammenfassend fanden sich im Vergleich der horizontalen Lagerung mit der Kopftieflage (Kipptischposition -15°) weder in der ersten (SOMNOtouch: HF, RR) noch in der zweiten Messreihe (Ultraschalluntersuchung) statistisch signifikante Unterschiede von Herz-Kreislaufparametern. Die durchschnittlichen Änderungen des SV und des HMV in Kopftieflage um +8 bis +10 % waren statistisch nicht bedeutsam. Es kam nur zu einer geringen, wenn auch signifikanten ($p < 0,05$) Abnahme des Beinvolumens in Kopftieflage (Abb. 3.6). Während der Orthostase (Kipptischposition $+70^\circ$) zeigten sich dagegen in beiden Messreihen signifikante Veränderungen ($p < 0,01$) gegenüber dem Liegen. Diese betrafen alle Messwerte mit Ausnahme des HMV, welches sich nicht wesentlich änderte (Übersicht in Abb. 3.4).

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden an 20 Probanden folgende kardiovaskuläre Parameter während eines Kipptischversuches im Liegen und im Stehen gemessen: Herzfrequenz (HF), Blutdruck (RR, systolisch, diastolisch), mittlerer arterieller Druck (MAD), sowie Schlagvolumen (SV) und Herzminutenvolumen (HMV) an 19 Teilnehmern (ein Ausfall). Die Änderungen des Unterschenkelvolumens wurden mit Dehnungsmessstreifen registriert. In einer Untergruppe von elf Probanden wurden die genannten Parameter auch in Kopftieflage bestimmt.

4.1 Diskussion der Ergebnisse beider Messreihen

4.1.1 Erste Messreihe

In dieser Messreihe wurden RR und HF kontinuierlich mit dem SOMNOtouch-Gerät erfasst und dazu die relativen Änderungen des Beinvolumens mit Dehnungsmessstreifen registriert. Der Zeitverlauf der HF (Abb. 3.1) zeigte schon vor dem Hochkippen des Tisches einen leichten Anstieg. Möglicherweise antizipierten die Versuchspersonen das Kippen bei der Annäherung des Versuchsleiters, obwohl dies leise geschah. Eine Verbesserung im Ablauf könnte sein, die Probanden durch Augenbinden und Kopfhörer daran zu hindern, bereits vor dem eigentlichen Kippvorgang auf diesen aufmerksam zu werden. Der in Folge der Aktivierung des Sympathikus (Schubert und Brandes 2019) erwartete Anstieg der HF im Stehen war eindeutig und etwas stärker als in Lehrbüchern und Publikationen beschrieben (siehe unten). An den zeitlichen Verläufen der HF zeigte sich, dass die Probanden unterschiedlich auf den Lagewechsel vom Liegen zum Stehen reagierten. Es ließen sich drei typische Verlaufsmuster identifizieren (Abb. 3.2): a) rascher Anstieg der HF auf ein höheres Niveau im Stehen, rascher Abfall beim Zurückkippen (Probandengruppe 1); b) kontinuierlich fortschreitende Zunahme der HF im Stehen und rascher Abfall beim Zurückkippen (Gruppe 2); c) insgesamt langsame und schwache Änderungen der HF (Gruppe 3). Interessanterweise wiesen die jeweiligen Gruppen keine offensichtlichen sonstigen (z.B. geschlechts- oder altersabhängigen) Merkmale auf. Die Versuchspersonen waren alle jünger als 35 Jahre.

Eine Altersabhängigkeit der Kreislaufreaktion wäre gemäß Petersen et al. (2000) bei Einschluss einer größeren Altersspanne zu erwarten. Diese Autoren fanden bei

Kipptischuntersuchungen von 127 gesunden Personen heraus, dass der Anstieg der HF bei jungen Probanden (< 35 Jahre) signifikant stärker war als bei betagten (> 70 Jahre) Personen. Nach 5 – 10 Minuten passiver Orthostase (Kippwinkel 60°) war die HF der Älteren um durchschnittlich +5 bpm gegenüber dem Liegen gestiegen, die der Jüngeren aber um +15 bpm, etwa dreimal stärker (Abb. 3 in Petersen et al. 2000). Dieser Unterschied spiegelt die altersabhängige Reagibilität des vegetativen Nervensystems wider. Eine vom Geschlecht abhängige Zunahme der HF fanden Kangas et al. (2016) bei Kipptischuntersuchungen von jeweils 167 Männern und Frauen mittleren Alters (Mittelwert 45 Jahre). Nach drei Minuten passiver Orthostase stieg die HF bei den Männern im Mittel um ca. 21 %, bei den Frauen signifikant weniger, um ca. 15 %, an (Abb. 1B in Kangas et al. 2016). Dabei war die Ausgangs-HF der Männer kleiner. Gründe für die verschiedenen Verlaufsmuster der HF, die sich in der vorliegenden Studie zeigten, müssten in weiteren Arbeiten geklärt werden. Dies gilt auch für die Reproduzierbarkeit solcher Daten. In einem studentischen Praktikum zur Kreislaufregulation bei Lagewechsel ist jedenfalls vor einer Messung normalerweise unbekannt, welchen Verlaufstyp ein Proband zeigen wird, und die üblichen punktuellen Messungen von HF und RR zu vorgegebenen Zeitpunkten stellen den individuellen Zeitverlauf auch nicht dar. Das erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Versuchspersonen.

Am Zeitverlauf der HF fällt auf (Abb. 3.1), dass diese nach dem Kippen vom Stehen zurück zum horizontalen Liegen etwas niedriger war als zu Beginn der Messung. Das Zurückfließen des Bluts aus den unteren Extremitäten zum Thorax erhöht die Vorlast und damit das Schlagvolumen, was durch eine Reizung der arteriellen Pressorezeptoren den Parasympathikus aktiviert (Schubert und Brandes 2019). Möglicherweise führte dies bei einigen Teilnehmern, insbesondere denen der Gruppe 2 (siehe Abb. 3.2 und Anhang), zu einem besonders ausgeprägten und anhaltenden negativ chronotropen Effekt.

Der Blutdruck fiel in der ersten Messreihe im Stehen gegenüber dem Liegen um knapp 5 % (siehe Tabelle 3.1). Dies galt für die systolischen und diastolischen Werte als auch für den Mitteldruck (MAD). Eine merkliche Blutdruckänderung zeigte sich in der gemittelten Verlaufskurve (Abb. 3.1) etwa 30 s nach dem Kippen des Tisches. Möglicherweise konnten körpereigene Kompensationsmechanismen den Blutdruck

nach dem Lagewechsel noch kurzzeitig aufrechterhalten. Ein initialer vorübergehender Blutdruckabfall nach Lagewechsel wird auch in Lehrbüchern der Physiologie beschrieben (siehe Abb. 1.1 in der Einleitung). Andererseits berichten viele Originalarbeiten über Anstiege des arteriellen Mitteldrucks und des diastolischen Blutdrucks bei längerer passiver Orthostase, wie weiter unten diskutiert wird.

Das Beinvolumen, dessen relative Änderungen aus den Wadenumfangsmessungen bestimmt wurden, nahm nach dem Hochkippen erwartungsgemäß deutlich zu (Abb. 3.1). Der schnelle initiale Anstieg zeigte den Verlauf einer exponentiellen Annäherung, der dann in eine nahezu lineare weitere Zunahme überging. Ähnliches beschrieben Stick et al. (1993), die 34 Probanden im Alter von 19-33 Jahren mit Dehnungsmessstreifen auf einem Kipptisch untersuchten und die passive Orthostase zwölf Minuten lang aufrecht hielten, während sie in der vorliegenden Arbeit halb so lang dauerte. Die Zunahme des Beinvolumens war dementsprechend in der Arbeit von Stick und Mitarbeitern größer als bei uns (1.6% gegenüber 0.9 %). Der Zeitverlauf legt aber nahe (Abb. 3.1), dass das Volumen bei längerer Dauer der Orthostase noch weiter angestiegen wäre. Das Beinvolumen sank unmittelbar nach dem Wechsel vom Stehen zurück zum Liegen zwar rasch, erreichte dann aber das Ausgangsniveau auch nach mehreren Minuten noch nicht wieder (Abb. 3.1). Dies kann daran liegen, dass im Stehen nicht nur die Blutfülle der Beinvenen erhöht ist, sondern durch den erhöhten Blutdruck auch vermehrt Lymphe gebildet wird (Stick et al. 1993). Diese kann nach dem Zurückkippen in die Horizontale nicht so rasch aus den Beinen abfließen wie das Blut, so dass sich das Beinvolumen erst langsam normalisiert. Dazu passen die Kurven der Kipptischversuche von Truijen et al. (2012), gemäß denen sich das spektroskopisch gemessene Blutvolumen des Unterschenkels nach dem Übergang vom Stehen zum Liegen (nach 10 min passiver Orthostase) fast unmittelbar wieder normalisiert, während das gesamte Beinvolumen, welches auch die Lymphe umfasst, noch minutenlang erhöht bleibt (siehe Abb. 2 in Truijen et al. 2012).

4.1.2 Zweite Messreihe

In der zweiten Messreihe wurde die Echokardiografie genutzt, während aus methodischen Gründen die Dehnungsmessstreifen und das SOMNOtouch-Gerät nicht mehr verwendet wurden. Die Verkabelung (Abb. 2.2) hätte beim Sonografieren gestört und sowohl die Signale der Dehnungsmessstreifen als auch die Messungen der PTT

wären durch Bewegungsartefakte beeinflusst worden. Auch in der zweiten Messreihe stieg die HF beim Übergang vom Liegen zum Stehen erwartungsgemäß an (Abb. 3.3a). Bei konstant bleibendem Aortendurchmesser ergab sich beim Lagewechsel eine Abnahme der VTI (Abb. 3.3b) und damit der Schlagvolumina (SV) um durchschnittlich etwa 20 % (Tabelle 3.2). Dieser Abfall wurde durch den gleichzeitigen Anstieg der Herzfrequenz um etwa 30 % jedoch kompensiert, so dass sich das Herzminutenvolumen (HMV) während der Orthostase nicht signifikant änderte (Abb. 3.3d, 3.4d). Auch der totale periphere Widerstand (TPW), der sich unter Verwendung der Blutdruckwerte der ersten Messreihe schätzen ließ, änderte sich kaum. Diese Resultate stehen im Widerspruch zu den Angaben in Lehrbüchern und vielen Originalarbeiten (siehe unten), gemäß denen das HMV im Stehen sinken müsste, während der TPW durch die Verengung der Widerstandsgefäße steigen sollte (Schubert und Brandes 2019).

Als Erklärung für die abweichenden Resultate der zweiten Messreihe ist denkbar, dass die Schlagvolumina fehlerhaft bestimmt wurden, und zwar im Liegen fälschlich zu niedrig und/oder im Stehen fälschlich zu hoch. Die Schwierigkeiten und Fehlerquellen der echokardiografischen Methode werden weiter unten diskutiert. Gegen grobe Fehlmessungen spricht allerdings, dass die Mittelwerte der Volumina plausibel waren (ca. 80 ml SV im Liegen, ca. 65 ml SV im Stehen, Tabelle 3.2), und auch die Tatsache, dass bei allen Teilnehmern die VTI – Werte und damit die Schlagvolumina im Stehen kleiner waren als im Liegen (siehe individuelle Daten im Anhang A2). Eine weitere Erklärung der unerwarteten Resultate ergibt sich aus der Untersuchungssituation. Vorversuche zeigten, dass sich die Muskulatur der Beine in gekippter Linksseitenlage (siehe Methoden, Abb. 2.1) nicht ganz entspannen lässt, wie man an den Signalen der Dehnungsmessstreifen sehen konnte. Auch die unvertraute Untersuchung könnte bei manchen Teilnehmern unbewusst eine leichte Muskelanspannung hervorgerufen haben, da verschiedene Reize einwirkten (Druck des Schallkopfes, Spüren des Kontaktgels, leichte Berührungen). Die Muskelspannung würde dann durch die „Muskelpumpe“ zu einer Komprimierung der Venen führen, also den venösen Rückstrom zum Herzen fördern und so die Vorlast und das SV erhöhen. Damit wäre nachvollziehbar, dass das SV während einer echokardiografischen Untersuchung im Stehen weniger sinkt als bei völlig ruhiger passiver Orthostase auf einem Kipptisch.

4.2 Vergleich beider Messreihen untereinander und mit Publikationen

In Tabelle 4.1 sind die in dieser Arbeit gemessenen Parameter und die korrespondierenden Werte aus den drei in der Einleitung genannten Lehrbüchern aufgeführt. Hierbei sind deutliche Unterschiede zu erkennen.

	Messreihe 1 (SOMNOtouch)	Messreihe 2 (Echokardiografie)	Schmidt Thews (a)	Brandes et al. (b)	Schmidt (c)
HF	+38%	+31 %	+20 %	+30 %	+24 %
SV	-	-20 %	-40 %	-40 %	-40 %
HMV	-	+4,4 %	-25 %	-25 %	-25 %
MAD	-4,5%	-	Gering kleiner	Gering kleiner	+5,1 %
Bein- volumen	+0,8 %	-	+600 ml	+600 ml	-

Tabelle 4.1 Vergleich der in dieser Arbeit gemessenen Parameter Herzfrequenz (HF), Schlagvolumen (SV), Herzminutenvolumen (HMV), mittlerer arterieller Druck (MAD) und Beinvolumen mit den Angaben folgender Lehrbuchkapitel bzw. Lehrbücher:

- a) Witzleb (1976) in „Physiologie des Menschen“, Hrsg. Schmidt/Thews, 17. Auflage
- b) Schubert & Brandes (2019) in „Physiologie des Menschen“, Hrsg, Brandes/Lang/Schmidt, 32. Aufl.
- c) Schmidt (2001): Kurzlehrbuch „Physiologie kompakt“, 4. Auflage

Zum weiteren Vergleich wurden die Werte von 14 Publikationen zusammengestellt, die Kreislaufreaktionen bei Lagewechsel an Probanden beschreiben (Tabelle 4.2). Die prozentualen Änderungen der Kreislaufparameter wurden, falls nicht direkt in den Artikeln angegeben, aus Absolutwerten errechnet oder aus Abbildungen abgelesen. Orientierend wurden auch die Mittelwerte der Ergebnisse aller 14 Publikationen berechnet, allerdings ohne Berücksichtigung der Fallzahlen und Verteilungen (Tabelle 4.2, letzte Zeile). Fast alle Studien verwendeten einen Kipptisch mit Kippwinkeln von 60° bis 80°, nur Rowland et al. (2012) verglichen Liegen und aufrechtes Sitzen auf einem Ergometer mit herabhängenden Beinen. Zur Bestimmung des SV (bzw. des HMV) nutzten fünf Studien die Pulskonturanalyse (Niemi et al. 2000), vier die Impedanzkardiografie (Nechwatal et al. 1976), zwei gebrauchten invasive Methoden und drei Studien die Echokardiografie. Von diesen verwendeten zwei die dopplerechokardiografische Registrierung der Geschwindigkeits-Zeitintegrale in der Aorta mit einem suprasternalen Schallfenster (Tanaka et al. 1996, Rowland et al. 2012). Negishi et al. (2017) verwendeten sowohl die 3D-Echokardiografie als auch die Dopplerechokardiografie, ohne Angabe des Schallfensters.

Publikation *	n	F/M	Alter [Jahre]	Methodik	Zeit [s]	HF	RR systolisch	RR diastolisch	MAD	SV	HMV	TPW
Negishi et al. 2017	13	4/9	49±4	K80° Echo	~300	+25 %	-1 %	+4 %	+3 %	-37 %	-21 %	+31 %
Stewart et al. 2017	10	6/4	16±1	K75° P	~600	+26 %	k.A.	k.A.	+13 %	-33 %	-15 %	+35 %
Kangas et al. 2016	334	167/167	45±12	K60° I	~180	+18 %	k.A.	k.A.	+3 %	-27 %	-10 %	+16 %
Tahvanainen et al. 2016	470	240/230	46±2	K60° I	~240	k.A.	-1 %	+6 %	k.A.	-29 %	-13 %	+15 %
Truijen et al. 2012	7	4/3	27±3	K70° P	~480	+21 %	k.A.	k.A.	+17 %	-21 %	-4 %	+23 %
Rowland et al. 2012	14	0/14	18±1	S Echo	~300	+14 %	k.A.	k.A.	+3 %	-28 %	-18 %	+27 %
Fu et al. 2012	10	8/2	30±2	K60° P	~150	+22 %	+9 %	+23 %	k.A.	k.A.	-13 %	+35 %
Tahvanainen et al. 2011	21	15/6	43±2	K60° I	~300	+15 %	-5%	+5 %	+6 %	-29 %	-17 %	+19 %
Fuca et al. 2008	20	8/12	47±11	K60° P	~300	+12 %	-1 %	+6 %	+3 %	-20 %	-12 %	+25 %
Heldt et al. 2003	10	5/5	29±1	K75° P	~140	+19 %	-2 %	+11 %	+6 %	k.A.	k.A.	k.A.
Harms et al. 1999	10	1/9	29±6	K70° T	~1500	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-51 %	k.A.	k.A.
Tanaka et al. 1996	7	3/4	30	K60° Echo	~180	+29 %	-10 %	± 0 %	- 5 %	-40 %	-23 %	+24 %
Miyamoto et al. 1982	6	0/6	28±8	K80° I	~300	+36 %	-8 %	+9 %	+2 %	-52 %	-33 %	+51 %
Matalon & Farhi 1979	5	1/4	25±6	K75° F	~300	+25 %	k.A.	k.A.	k.A.	-48 %	-37 %	k.A.
<i>Mittelwerte*</i>	67		33 Jahre		376 s	+ 22%	-1%	+8%	+5%	-35%	-18%	+27%

Tabelle 4.2 Übersicht von 14 Publikationen zur Kreislaufregulation bei Orthostase. n = Probandenzahl; F/M = Frauen/Männer; Alter in Jahren (MW±SD), Methodik: K70° Kipptisch und Winkel, S Sitzen mit hängenden Beinen, Echo= Echokardiografie, F=Fick'sches Prinzip, I=Impedanzkardiografie; P = Pulskonturanalyse, T=Thermodilution. Zeit = Zeit in Sekunden nach Beginn der Orthostase, auf die sich die Daten beziehen. Prozentuale Änderungen folgender Parameter: HF, Herzfrequenz; RR, Blutdruck; MAD, mittlerer arterieller Druck; SV Schlagvolumen; HMV, Herzminutenvolumen; TPW, totaler peripherer Gefäßwiderstand. Die Ausgangswerte im Liegen wurden mit 100 % („Baseline“) gleichgesetzt. k.A.= keine eindeutige Angaben erhältlich. * Die Mittelwerte der Ergebnisse der Veröffentlichungen wurden ohne Berücksichtigung von Fallzahlen, Verteilungen und fehlenden Werten berechnet.

4.2.1 Herzfrequenz

Die HF ist der einzige Parameter, der in beiden Messreihen dieser Studie bestimmt wurde. Die Herzfrequenzveränderung war mit +38 % während des Stehens in der ersten Messreihe etwas stärker als mit +31 % in der zweiten Messreihe (Abb. 3.4). Der Unterschied könnte daran liegen, dass sich die Probanden nur während der ersten Messreihe völlig ruhig und ohne Muskelanspannung in Rückenlage befanden bzw. standen, während dies während bei den Ultraschalluntersuchungen der zweiten Messreihe nicht möglich war (siehe Abschnitt 4.1.2). Dadurch war der Anstieg der HF beim Kippen etwas schwächer. Die in Lehrbüchern (Tabelle 4.1) angegebenen Anstiege der HF sind mit +20 bis +30 % etwas geringer als in den eigenen Messungen. Auch die meisten Publikationen berichten über Zunahmen der HF von weniger als 30 % (Tabelle 4.2). Der im Kurzlehrbuch (Schmidt 2001) aufgeführte Wert (+24 %) bezieht sich allerdings, wie in der Einleitung erwähnt, auf den Übergang vom Liegen zum Sitzen (Quelle: Bevegard et al. 1960) und nicht vom Liegen zum Stehen. Insgesamt lässt sich folgern, dass die Teilnehmer dieser Studie besonders in der ersten Messreihe eine sehr ausgeprägte Steigerung der HF bei Orthostase zeigten.

4.2.2 Mittlerer arterieller Druck

Der in den eigenen Messungen gefundene signifikante Abfall des MAD um -4,5 % ist vergleichbar mit dem im Lehrbuch der „Physiologie des Menschen“ (Witzleb 1976, Schubert und Brandes 2019) für den Beginn der Orthostase beschriebenen kurzen Blutdruckabfall, der dort allerdings ohne Zahlenangaben für Amplituden und Zeitverlauf dargestellt ist (siehe Einleitung, Abb. 1.1). Für den weiteren Verlauf der Orthostase geben aber das Kurzlehrbuch (Schmidt 2001) und die meisten Publikationen positive Änderungen des MAD an, wobei mit einer Ausnahme stets auch der diastolische Druck anstieg (Tabelle 4.2). Einen solchen Anstieg kann man als Folge einer Erhöhung des totalen peripheren Gefäßwiderstandes durch Aktivierung des Sympathikus während der Stehphase auch erwarten (Schubert und Brandes 2019). In den vorliegenden Messungen sanken die diastolischen Blutdruckwerte bei der Orthostase jedoch mit einer Ausnahme bei allen Probanden ab (Darstellung der individuellen Kurven im Anhang A1).

Methodische Unterschiede sind zu beachten. Die aufgelisteten Studien (Tabelle 4.2) verwendeten oszillometrische oder auskultatorische Messungen des Blutdrucks mit

Manschetten am Handgelenk bzw. am Oberarm sowie fotoplethysmografische Blutdruckmessungen am Finger (Finapres-Methode, Penaz et al. 1976). Bei dieser Methode wird der Druck in einer um den Finger gelegten Manschette durch einen Servoregelkreis kontinuierlich so geregelt, dass das Volumen der Arterien des Fingers konstant bleibt und der transmurale Druck, also die Differenz zwischen dem intravasalen Blutdruck und dem Druck im perivasalen Gewebe, gleich Null ist. Die Schwankungen des Manschettendrucks entsprechen dann denen des Blutdrucks (Molhoek et al. 1984). In der vorliegenden Arbeit wurde hingegen ein SOMNOtouch - Gerät benutzt, das den Blutdruck fortlaufend aus der Pulswellenlaufzeit (PTT) berechnete. Das Prinzip beruht darauf, dass die Geschwindigkeit der Pulswelle (PWG) proportional zur Wurzel des Volumenelastizitätsmoduls einer Arterie ist (Moens-Korteweg-Gleichung, siehe Ding und Zhang 2019). Dieses Modul steigt, wenn die Gefäßwände durch einen höheren Blutdruck straffer gespannt werden (Spronck et al. 2015). Dadurch erhöht sich die PWG und die Laufzeit der Pulswelle wird kürzer. Dabei umfasst die vom SOMNOtouch - Gerät gemessene PTT, die bei der Spitze der R-Zacke beginnt (Abb. 2.2), nicht nur die eigentliche vaskuläre Laufzeit der Pulswelle vom Beginn der Austreibungsphase bis zum Eintreffen dieser Welle am Finger, sondern auch die vorgeschaltete kurze isovolumetrische Anspannungsphase der linken Kammer, die „pre-ejection period“ (siehe Abb. 5 in Ding und Zhang 2019).

Vor- und Nachteile der PTT-basierten Blutdruckmessung sind in der Literatur für unterschiedliche Szenarien diskutiert worden (Bartsch et al. 2010, Bilo et al. 2010, Gesche et al. 2012, Denner 2014, Patzak 2015, Patzak et al. 2015, Zagrada et al. 2019, Zagrada 2020). Parallele Messungen mit anderen Verfahren (intraarteriell, sphygmomanometrisch) zeigen gute Korrelationen mit den PTT-basierten systolischen Blutdruckwerten, aber mäßige Korrelationen mit den PTT-basierten diastolischen Blutdruckwerten (Übersicht in Ding und Zhang 2019). Beispielsweise registrierten Patzak et al. (2015) an zwölf liegenden Probanden den Blutdruck der Arteria radialis invasiv und verwendeten parallel ein SOMNOtouch-Gerät. Die Pearson-Korrelationskoeffizienten betragen 0,95 für die systolischen und 0,42 für die diastolischen Blutdruckwerte. Zagrada et al. (2019) verglichen PTT-basierte Messungen (SOMNOtouch-Gerät) mit parallel registrierten oszillometrischen Langzeit-Blutdruckmessungen an 57 pädiatrischen Patienten und mit invasiven intraarteriellen Messungen bei 9 Kindern. Auch hier zeigten sich bessere Korrelationen für den

systolischen als für den diastolischen Druck. Bei Erwachsenen wurden durch eine Schlafapnoe induzierte Anstiege des systolischen Blutdrucks mit der PTT-basierten Methode, die den Schlaf kaum stört, zufriedenstellend erfasst (Hennig et al. 2012). Andererseits wurde eine Studie an Koronarpatienten wegen erheblicher Diskrepanzen zwischen invasiv in der Arteria brachialis gemessenen und PTT-basierten Blutdruckwerten vorzeitig abgebrochen (Moharram et al. 2020).

Eine Beeinflussung (eventuell auch Verfälschung) der PTT-basierten Messungen des Blutdrucks durch den Lagewechsel ist denkbar. Das Eintreffen der Pulswelle wird durch das SOMNOtouch-Gerät plethysmografisch am Finger gemessen (Abb. 2.2). Die Hand befand sich durch Lagerung in einem Dreiecktuch etwa auf Höhe der hydrostatischen Indifferenzebene (Oberbauch). Da sich die zuführenden Arterien (A. subclavia, A. axillaris, A. brachialis) im Stehen aber oberhalb dieser Ebene befinden, fällt der lokale Blutdruck in diesen Gefäßen beim Hochkippen des Tisches aus hydrostatischen Gründen ab, was wiederum die Wandspannung der Arterien und damit die PWG vermindern müsste. Dazu passend berichten Chan et al. (2017), dass sich die PTT von jungen Probanden (Alter 18 bis 44 Jahre) mit zunehmender Kippung eines Kipptisches verlängerte, und zwar von 190 ms bei 0° Kippwinkel (Liegen) auf 215 ms bei 80° Kippwinkel (Stehen). Parallel dazu stieg der oszillometrisch mit einer Manschette am Oberarm gemessene MAD beim Hochkippen um 4 mm Hg und die HF erhöhte sich von 58 auf 75 bpm (Tabelle 1 in Chan et al. 2017). Möglicherweise wird die Verlängerung der PTT beim Hochkippen des Tisches und in Orthostase durch den Algorithmus des SOMNOtouch-Gerätes als fallender systemischer Blutdruck interpretiert. Publikationen zur Kreislaufregulation bei Lagewechsel, die ein solches Gerät nutzten, konnten nicht gefunden werden, so dass es zunächst offenbleiben muss, ob hier ein Messproblem vorliegt. Dies müsste in zukünftigen Studien durch parallele Verwendung mehrerer unabhängiger Messverfahren geprüft werden.

4.2.3 Schlagvolumen und Herzminutenvolumen

Beim Schlagvolumen fällt auf, dass die Veränderungen während der Orthostase in den Lehrbüchern mit -40 % bzw. -34 % etwa doppelt so groß angegeben werden, wie in dieser Arbeit gemessen (Tabelle 4.1). Die Lehrbuchangaben beziehen sich allerdings auf Messungen mit invasiven Methoden (Bevegard et al. 1960, Best und Taylor 1961). Die aufgelisteten Publikationen (Tabelle 4.2) nennen Verminderungen des SV von -21

% bis -52 % (Mittelwert -35 %), zeigen also eine große Spannweite der Ergebnisse. Auf die große inter-individuelle Variabilität wird auch in den Lehrbüchern hingewiesen. Insgesamt war der in dieser Arbeit konsistent gemessene Abfall des SV mit rund 20 % vergleichsweise gering, möglicherweise weil während der Echokardiografie keine vollkommen ruhige passive Orthostase möglich war, wie bereits diskutiert wurde.

Das HMV änderte sich in der vorliegenden Arbeit während der Stehphase nicht signifikant, da der ausgeprägte Anstieg der HF das Absinken des SV vollständig ausglich. Aus klinischer Sicht könnte eine Ursache darin liegen, dass jüngere Patienten auf Stresssituationen (wie in einem Orthostaseexperiment) eher mit einer Herzfrequenzerhöhung reagieren, mit zunehmendem Alter dagegen eher mit einer Erhöhung des Blutdruckes (persönliche Mitteilung Prof. Dr. J. Höcker, Chefarzt Anästhesie und operative Intensivmedizin Friedrich-Ebert Krankenhaus Neumünster).

Das „Lehrbuch der Physiologie“ zeigt jedenfalls einen Abfall des HMV um 25 % während der Orthostase (siehe Einleitung, Abb. 1.1) und die aufgelisteten Publikationen berichten von Reduktionen des HMV um - 4 % bis - 38 %, bei einem Mittelwert von - 18 % (Tabelle 4.2). Aus dem leicht angestiegenen MAD und dem sinkenden HMV errechnet sich ein Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes (TPW) bei Orthostase. Solche typischen „lehrbuchmäßigen“ Änderungen konnten in dieser Arbeit mit der echokardiografischen Methode nicht reproduziert werden.

In diesem Zusammenhang sind neuere Studien einer finnischen Forschergruppe von Interesse, die Kipptischversuche mit großen Probandenkollektiven unternahm (Koskela et al. 2013, Kangas et al. 2016, Tahvanainen et al. 2016). Dabei konnten individuell unterschiedliche Reaktionsmuster des Herz-Kreislaufsystems bei Lagewechsel identifiziert werden. Tahvanainen et al. (2016) unterteilten sie in ihrer Querschnittsstudie von 470 Versuchspersonen in die drei Muster „Constrictor“, „Intermediate“ und „Sustainer“. Beim „Constrictor“-Muster nahm der TPW während der Orthostase deutlich zu, während der Herzindex, also das auf die Körperoberfläche bezogene HMV, fiel. Beim „Intermediate“-Muster waren diese Änderungen ebenfalls vorhanden, wenn auch schwächer (Abb. 3 in Tahvanainen et al. 2016). Beim „Sustainer“ blieben, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, der Herzindex und der TPW während der Orthostase nahezu unverändert, während die Herzfrequenz stärker

anstieg als bei den anderen Reaktionstypen. Von den 470 Teilnehmern der Querschnittsstudie zeigten 222 das Reaktionsmuster „Sustainer“, das mit einer höheren PWG assoziiert war (Tahvanainen et al. 2016). Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit waren die Probanden der finnischen Studie älter (ca. 45 Jahre), die Aufrichtung des Kipptisches betrug 60° (hier 70°), und es wurde die Impedanzkardiografie und nicht die Echokardiografie genutzt. Vermutlich wiesen aber auch manche Teilnehmer unserer Studie das physiologische Reaktionsmuster „Sustainer“ auf. Für eine Klassifizierung in Untergruppen mit statistisch unterscheidbaren Merkmalen war die Probandenzahl (n=20) jedoch zu klein.

Andere Ursachen für die von den Lehrbuchwerten und vielen Publikationen abweichenden Ergebnisse des HMV liegen in den Fehlermöglichkeiten der echokardiografischen Methode begründet (Quinones et al. 2002). Dazu gehören eine suboptimale Einstellung des Pulsed-Wave Dopplerfensters, eine schräge Anlotung der Aorta, ein Verfehlen der Blutflussrichtung, Winkelfehler, eine unpräzise Bestimmung des Durchmessers der Aorta, schwierige Schallbedingungen im Stehen und atemabhängige Variationen des Schlagvolumens. Zum letzten Punkt ist anzumerken, dass die Resultate in dieser Studie kaum davon abhingen (< 5 % Differenz), ob nur das größte Geschwindigkeits-Zeitintegral eines Herzzyklus oder die Integrale von drei Herzzyklen (wie in Tanaka et al. 1996) ausgewertet wurden. Bezüglich der Übereinstimmung verschiedener Methoden fanden Koskela et al. (2013) eine hohe Korrelation (Pearsons $r = 0,78$) der im Stehen impedanzkardiografisch und echokardiografisch gemessenen Schlagvolumina von 16 Versuchspersonen.

4.2.4 Kopftieflage

Gemäß einem Review von 13 Studien zur Trendelenburg-Lagerung (Kippwinkel -6 bis -30°) erhöht sich während der Kopftieflage das HMV durch die gestiegene Vorlast um etwa 6 bis 9 % gegenüber dem horizontalen Liegen (Geerts et al. 2012). Die Herzfrequenz blieb in den meisten Studien unverändert. Der Auslösung einer Bradykardie durch die Erregung der arteriellen Pressorezeptoren in Kopftieflage wirkt der positiv chronotrope Effekt der verstärkten Vorhofdehnung (Bainbridge-Reflex) entgegen (Hakumäki 1987, Geerts et al. 2012). Tendenziell passen die mittleren Steigerungen von SV und HMV um 8 bis 10 % in Kopftieflage, die wir in der vorliegenden Studie bei kaum veränderter HF fanden (Tabelle 3.4), zu diesen

Angaben. Allerdings war keine Änderung der kardiovaskulären Parameter statistisch bedeutsam, was vermutlich an der großen inter-individuellen Streuung und der geringen Zahl der Versuchspersonen liegt (n=11). Nur das Beinvolumen fiel in Folge der Volumenverschiebung in Kopftieflage signifikant ab (Abb. 3.6).

Eine Kopftieflage kann die Kreislaufverhältnisse bei Schwerelosigkeit imitieren (Watenpaugh 2016), da sich auch bei Wegfall der Schwerkraft vermehrt Blutvolumen aus den Beinen nach kranial verlagert. Nach längerem Aufenthalt in der Schwerelosigkeit ist die Gefahr erhöht, dass orthostatische Dysregulationen auftreten. Untersuchungen der Reaktionen bei Kopftieflage sind ein etabliertes, nichtinvasives Verfahren in der Raumfahrtmedizin, um besonders gefährdete Personen zu identifizieren (Nehring, 2002). Für Unterrichtsversuche zur Kreislaufregulation in der Physiologie ist die Trendelenburg-Lagerung aber weniger geeignet, weil ein spezieller Kipptisch erforderlich ist, die akute Kreislaufreaktion variabel ist und keine markante Änderung der HF stattfindet, wie auch die vorliegende Arbeit zeigte.

4.3 Eignung der Methoden für ein Praktikum der Physiologie

4.3.1 SOMNOtouch

Kipptischversuche zur Orthostase sind fester Bestandteil vieler physiologischer Praktika. Das SOMNOtouch bietet dabei gegenüber punktuellen Blutdruckmessungen nach Riva Rocci den Vorteil der kontinuierlichen Messung von EKG, HF und Blutdruck über beliebige Messzeiträume. Wird der Blutdruck händisch gemessen, kommen zusätzlich noch Abweichungen zwischen den einzelnen Messungen hinzu, die von der Erfahrung der Studierenden abhängen. Interessant erscheint die kontinuierliche Registrierung der HF, deren Verläufe während der Orthostase neben der Vergrößerung des Beinumfangs besonders auffallend waren (Abb. 3.1). Aus methodischen Gründen wären vergleichende Messungen des Blutdrucks mit einer PTT-basierten (SOMNOtouch) und einer konventionellen (oszillometrischen, auskulatorischen) Methode während eines Kipptischversuches sehr sinnvoll. Daran könnte die Bedeutung der Pulswellengeschwindigkeit für Blutdruckmessungen diskutiert werden. Die selbstständige Anwendung eines SOMNOtouch - Gerätes ist für die Studierenden problemlos möglich.

4.3.2 Dehnungsmessstreifen

Der Beinumfang kann mit gut an der Haut fixierten Dehnungsmessstreifen kontinuierlich gemessen werden. Eine Anspannung der Beinmuskeln, die bei Kipptischversuchen unerwünscht ist, lässt sich an den Signalen der Messstreifen erkennen. Zu Artefakten kommt es, wenn die Messstreifen beim Kippvorgang verrutschen, gegen die Tischfläche reiben, oder wenn Stecker und Kabel Zug auf die Streifen ausüben. Eine passende Lagerung des Beines und gute Befestigung schaffen Abhilfe. Die Messstreifen sollten kalibriert sein, so dass aus der Änderung des Widerstandes auf die Umfangs- und Volumenänderung geschlossen werden kann. Sie sind empfindlich und verschleißen, wobei Unterbrechungen des Quecksilberfadens auftreten. Insgesamt handelt es sich aber um ein bewährtes Verfahren, welches bei sorgfältiger Handhabung für ein Praktikum geeignet ist.

4.3.3 Echokardiografie

Die Echokardiografie ist zur Bestimmung von Kreislaufparametern (HF, VTI, SV, H MV) während einer Kipptischuntersuchung prinzipiell geeignet, wie auch verschiedene Publikationen zeigten (siehe Tabelle 4. 2). Allerdings haben die Lehrpersonen an vorklinischen Instituten selten kardiologische oder internistische Fort- und Weiterbildungen absolviert und die Vorkenntnisse der Studierenden sind gering. Die Bedienung eines Ultraschallgerätes erfordert geschultes oder zumindest eingearbeitetes Personal, so dass sich der Einsatz im Praktikum nur im Rahmen von Demonstrationsversuchen anbietet. Zur Gewinnung physiologischer Daten muss vorausgesetzt werden, dass keine strukturellen Veränderungen am Herzen und keine Herzrhythmusstörungen vorliegen, was in einem Studentenpraktikum in der Regel der Fall ist. Ferner muss deutlich gemacht werden, dass es sich nicht um Diagnostik, sondern um Unterrichtsversuche handelt. Verschiedene Techniken kommen für Volumenmessungen in Frage:

Volumenbestimmungen aus eindimensionalen (M-Mode) echokardiografischen Messungen im Bereich der Herzbasis sollten nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vermieden werden (Hagendorff et al. 2020), da sie aus methodischen Gründen nicht zuverlässig sind. Zur Messung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina und damit des SV der linken Herzkammer könnte man die Scheibchensummationsmethode nach Simpson verwenden (Lang et al. 2006,

Hagendorff et al. 2020). Die dafür notwendige Darstellung des Herzens in apikalen Schnittbildern von der Herzspitze aus erfordert Übung. Bei der biplanen Scheibchensummationsmethode werden in zwei Schnittebenen, und zwar im apikalen 4- und 2-Kammerblick, gewonnene Bilder ausgewertet, in denen der Untersucher das Cavum der linken Kammer zur Volumenbestimmung enddiastolisch und endsystolisch planimetriert (Kunert und Ulbricht 2010). Eine gute Abgrenzung des Endokards und gute Darstellungen der Cavumspitze und des Mitralklappenrings sind erforderlich (Hagendorff et al. 2020). Dennoch ist die Grenze zwischen dem Endokard und dem Blutvolumen (Cavum der Kammer) nicht immer eindeutig zu sehen, sodass es zu Fehlern kommen kann. Auch die Wahl des besten Ventrikeldurchmessers, also der für die Planimetrie am besten geeigneten Schnittebene, ist recht subjektiv und erfahrungsabhängig. Die Vermessung erfolgt in zwei Schnittebenen und erfasst dadurch nicht die gesamte Form des linken Ventrikels, so dass mögliche strukturelle Veränderungen unentdeckt bleiben und den Wert des SV verfälschen können. Die Zeitpunkte der Endsystole und -diastole müssen manuell und damit subjektiv bestimmt werden. Auch ein Linksschenkelblock, der bei jungen Probanden (d.h. im Unterricht von Studierenden) allerdings selten vorkommt, kann die Messungen verfälschen, da er zu asynchronen Kontraktionen des linken Ventrikels führt.

Weniger aufwendig als die Simpson-Methode und damit besser für den Unterricht geeignet ist die in dieser Arbeit genutzte dopplerechokardiografische Bestimmung der Geschwindigkeits-Zeitintegrale (VTI) des Blutflusses im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT). Die Messung des Aortendurchmessers war recht unproblematisch. Etwaige Fehler wirken sich in gleicher Weise auf die im Liegen und Stehen ermittelten Werte aus und verfälschen daher nicht deren relative Änderungen. Die Bestimmung der VTI ist gut möglich und wenig subjektiv, wenn die Geschwindigkeitsprofile klare Konturen haben. Dies erfordert eine gelungene Darstellung des apikalen 5-Kammerblicks und eine korrekte Messung des Flusssignals im LVOT mit guter Positionierung des Dopplerfensters unter Vermeidung von Winkelfehlern (Kunert und Ulbricht 2010). Verschiedene Fehlerquellen sind bereits in Abschnitt 4.2.3 diskutiert worden. Ein Absinken des SV während der Orthostase lässt sich recht zuverlässig demonstrieren; in dieser Arbeit gelang dies bei allen Versuchspersonen. Didaktisch sinnvoll wäre dazu im Unterricht die Erläuterung des Prinzips, dass man aus Flussgeschwindigkeit und Gefäßquerschnitt das Volumen pro

Zeiteinheit berechnet. Mit den gewonnenen Rohwerten (VTI, Aortendurchmesser, HF) könnten die Studierenden SV und HMV und deren lageabhängige Änderungen selbstständig ausrechnen. Es sollte dabei erörtert werden, dass die Untersuchungssituation keiner völlig ruhigen passiven Orthostase entspricht, so dass die lageabhängigen Änderungen von HF, SV und HMV abgeschwächt sein können.

Einige methodische Probleme ließen sich durch den Einsatz dreidimensionaler Sonografiegeräte beheben, die aber sehr teuer sind und in der studentischen Lehre nicht genutzt werden. Wenn in guten 3-D-Bilddatensätzen das gesamte Cavum der linken Herzkammer und die gesamte Kammerwand komplett abgebildet sind, ließen sich prinzipiell sowohl die Volumina als auch die Masse des linken Ventrikels genau erfassen (Hagendorff et al. 2020). Je nach echokardiografischer Methode erzielten Negishi und Kollegen (2017) bei Kipptischuntersuchungen (Kippwinkel 80°) von 13 Astronauten recht unterschiedliche Ergebnisse. Die mittlere Reduktion des SV im Stehen betrug 37 % gemäß der Dopplerechokardiografie (VTI des Blutflusses im LVOT), während die im gleichen Untersuchungsgang benutzte 3-D Echokardiografie eine Reduktion des SV um nur 14 % ergab (Tabelle 1 in Negishi et al. 2017). Der Untersucher galt als erfahren und die Bildauswertung erfolgte verblindet durch qualifiziertes Personal. Dies zeigt, dass auch bei Experten erhebliche methodenabhängige Variationen der Resultate vorkommen.

Alternativ zur doch etwas schwierigen Echokardiografie könnte man in der Lehre die Impedanzkardiografie (Nechwatal et al. 1976) oder die Pulskonturanalyse (Silke und McAuley 1998, Nieminen et al. 2000) nutzen, um Kreislaufparameter zu messen. Neun der 14 in Tabelle 4.2 aufgeführten Studien zur Kreislaufregulation bei Lagewechsel nutzten diese Methoden. Hodgson und Choate (2012) verwendeten nichtinvasive Blutdruckmessungen mit Pulskonturanalysen (Finapres) im Praktikum der Physiologie, um die Änderungen von Blutdruck, SV, HMV und totalem peripheren Gefäßwiderstand während der Arbeit auf einem Fahrradergometer darzustellen. Die Methode war wenig störanfällig und praktikabel, trug maßgeblich zum Lernerfolg bei, und sie wurde von über 500 Studierenden (Universität Melbourne) positiv evaluiert. Die Messungen selbst waren wenig störend, da die Probanden nur eine Druckmanschette am Finger trugen. Die Methode wäre auch dazu geeignet, um Kreislaufreaktionen bei Kipptischversuchen im Unterricht zu erfassen (Nieminen et al. 2000).

5. Zusammenfassung

Die Kreislaufregulation beim Lagewechsel vom Liegen zum Stehen (Orthostase) ist ein wichtiges Thema der Kreislaufphysiologie, aber die quantitativen Angaben in Lehrbüchern zur Änderung von Kreislaufparametern bei Lagewechsel sind uneinheitlich. Solche Parameter wurden an 20 Probanden während des horizontalen Liegens (Baseline, 100 %) und einer sechs Minuten langen passiven Orthostase auf einem Kipptisch (Kippwinkel 70°) nichtinvasiv gemessen. In einer ersten Messreihe wurden Änderungen des Unterschenkelvolumens mit Dehnungsmessstreifen ermittelt und es kam ein Messgerät zum Einsatz (SOMNOtouch), das den Blutdruck aus der Laufzeit der Pulswelle errechnete und die Herzfrequenz erfasste. Im Vergleich zum Liegen stiegen Herzfrequenz (+38 %) und Beinvolumen (ca. +1 %) während der Orthostase signifikant an (t-Tests, $p < 0,01$) an, während systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck um etwa 4 % fielen ($p < 0,01$). Ob dieser unerwartete Blutdruckabfall an einer durch den Lagewechsel bedingten Verfälschung des Messverfahrens liegt, wäre in weiteren Versuchen zu klären. Drei typische zeitliche Verlaufsmuster der Herzfrequenz ließen sich identifizieren und den Probanden zuordnen.

In einer zweiten Messreihe erfolgten dopplerechokardiografische Messungen der Schlagvolumina und des Herzminutenvolumens, indem die Blutflussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt bestimmt wurde. Bei 19 Probanden (ein technischer Ausfall) war das Schlagvolumen während des Stehens auf dem Kipptisch kleiner als im Liegen. Der Abfall des Schlagvolumens von durchschnittlich 20 % war signifikant ($p < 0,01$), wurde jedoch durch den gleichzeitigen Anstieg der Herzfrequenz um +31 % vollständig kompensiert. Daher änderte sich das Herzminutenvolumen während der Orthostase, anders als in Lehrbüchern angegeben, nicht wesentlich. Möglicherweise erhöhte eine leichte Anspannung der Skelettmuskeln während der Echokardiografie den venösen Rückstrom („Muskelpumpe“), so dass Schlagvolumen und Herzminutenvolumen nicht so stark sanken wie während einer völlig entspannten passiven Orthostase. Zusatzmessungen in Kopftieflage bei elf Personen ergaben keine signifikanten Änderungen von Herz-Kreislaufparametern. Sowohl die kontinuierliche Herzfrequenz- und Blutdruckmessung mit dem SOMNOtouch-Gerät als auch die Echokardiografie sind für Versuche in Praktika der Physiologie prinzipiell geeignet. Die Tauglichkeit der Auswertung der Pulswellenlaufzeit (SOMNOtouch) für präzise Blutdruckmessungen bei Kipptischversuchen müsste durch parallele Nutzung unabhängige Messmethoden validiert werden.

6. Literaturverzeichnis

Bartsch S, Ostojic D, Schmalgemeier H, Bitter T, Westerheide N, Eckert S, Horstkotte D, Oldenburg O (2010): Validierung der kontinuierlichen nicht-invasiven Blutdruckmessung mittels PTZ. *Dtsch Med Wochenschr* 135: 2406-2412

Best CH and Taylor NB (1961): *The Physiological Basis of Medical Practice*. London: Bailliere, Tindall & Cox, Ltd., 7th Edition 1961; 22: 274-301

Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B (1960): The effect of body position on the circulation at rest and during exercise, with special reference to the influence of the stroke volume. *Acta Physiol Scand* 49: 279-298

Bilo G, Zorzi C, Ochoa Munera JE, Torlasco C, Giuli V, Parati G (2015): Validation of the Somnotouch-NIBP noninvasive continuous blood pressure monitor according to the European Society of Hypertension International Protocol revision 2010. *Blood Press Monit* 20: 291-294

Chan GS, Middleton PM, Celler BG, Wang L, Lovell NH (2007): Change in pulse transit time and pre-ejection period during head-up tilt-induced progressive central hypovolaemia. *J Clin Monit Comput* 21(5): 283-293

Denner C (2014): Vergleich experimenteller Methoden der nicht-invasiven, kontinuierlichen Blutdruckmessung während kontrollierter Belastung. *Med. Dissertation, Ulm*

Ding X, Zhang YT (2019): Pulse transit time technique for cuffless unobtrusive blood pressure measurement: from theory to algorithm. *Biomed Eng Lett* 9(1): 37-52.

Elter P (2001): Methoden und Systeme zur nichtinvasiven, kontinuierlichen und belastungsfreien Blutdruckmessung. *Med. Dissertation, Karlsruhe*

Foo JY, Wilson SJ (2008): Normalized peripheral transit time to monitor hypertension in children. *J Med Eng Technol* 32: 343-347

Foo JY, Wilson SJ (2009): Clinical applications of pulse transit time in paediatric critical care. *J Med Eng Technol* 33: 79-86

Fu Q, Verheyden B, Wieling W, Levine BD (2012): Cardiac output and sympathetic vasoconstrictor responses during upright tilt to presyncope in healthy humans. *J Physiol* 590(8): 1839-1848

Fuca G, Dinelli M, Gianfranchi L, Bressan S, Lamborghini C, Alboni P (2008): Do subjects with vasovagal syncope have subtle haemodynamic alterations during orthostatic stress? *Europace* 10(6): 751-759

Geerts BF, van den Bergh L, Stijnen T, Aarts LP, Jansen JR (2012): Comprehensive review: is it better to use the Trendelenburg position or passive leg raising for the initial treatment of hypovolemia? *J Clin Anesth* 24(8): 668-674

Gesche H, Grosskurth D, Kuchler G, Patzak A (2012): Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based-method. *Eur J Appl Physiol* 122: 309-315

Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, La Rosée K, Tiemann K, Voigt JU, von Bardeleben RS, Zahn R, Knebel F (2020): Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie* 14: 396-431

Hakumäki MO (1987): Seventy years of the Bainbridge reflex. *Acta Physiol Scand* 130(2): 177-185

Harms MP, Wesseling KH, Pott F, Jenstrup M, Van Goudoever J, Secher NH, van Lieshout JJ (1999): Continuous stroke volume monitoring by modelling flow from non-invasive measurement of arterial pressure in humans under orthostatic stress. *Clin Sci (Lond)* 97(3): 291-301

Heldt T, Oefinger MB, Hoshiyama M, Mark RG (2003): Circulatory Response to Passive and Active Changes in Posture. *Computers in Cardiology* 30: 263-266

Hennig A, Gesche H, Fietze I, Penzel T, Glos M, Patzak A (2012): Messung von apnoebezogenen Blutdruckänderungen mittels Pulstransitzeit und Penaz-Prinzip. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 38: 1-8

Hodgson Y, Choate J (2012): Continuous and noninvasive recording of cardiovascular parameters with the Finapres finger cuff enhances undergraduate student understanding of physiology. *Adv Physiol Educ* 36: 20-26

Jänike R (1994): Volumenänderungen von Unterschenkel und Fuß während langdauernder passiver Orthostase unter dem Einfluss verschiedener Umgebungstemperaturen. *Med. Dissertation, Kiel*

Kangas P, Tahvanainen A, Tikkakoski A, Koskela J, Uitto M, Viik J, Kähön M, Kööbi T, Mustonen J, Porsti I (2016): Increased Cardiac Workload in the Upright Posture in Men: Noninvasive Hemodynamics in Men Versus Women. *J Am Heart Assoc* 5(6): e002883

Koskela JK, Tahvanainen A, Haring A, Tikkakoski AJ, Ilveskoski E, Viitala J, LeskienMH, Lehtimäki, Kähönen MA, Kööbi T, Niemelä O, Mustonen JT, Porsti IH (2013): Association of resting heart rate with cardiovascular function: a cross-sectional study in 522 Finnish subjects. *BMC Cardiovasc Disord* 13: 102

Kunert M, Ulbricht LJ (2010): *Praktische Echokardiographie*. 3. Auflage, Deutscher Ärzte Verlag, Köln

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, Sutton MSJ, Stewart W (2006): Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 7(2): 79-108

Lewis JF, Kuo LC, Nelson JG, Limacher MC, Quinones MA (1984): Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation* 70(3): 425-431

Litton E, Morgan M (2012): The PiCCO monitor: a review. *Anaesth Intensive Care* 40(3): 393-409

Matalon SV, Farhi LE (1979): Cardiopulmonary readjustments in passive tilt. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 47(3): 503-507

Miyamoto Y, Tamura T, Hiura T, Nakamura T, Higuchi J, Mikami T (1982): The dynamic response of the cardiopulmonary parameters to passive head-up tilt. *Jpn J Physiol* 32(2): 245-258

Moharram MA, Wilson LC, Williams MJ, Coffey S (2020): Beat-to-beat blood pressure measurement using a cuffless device does not accurately reflect invasive blood pressure. *Int J Cardiol Hypertens* 5:100030

Molhoek GP, Wesseling KH, Settels JJ, van Vollenhoven E, Weeda HW, de Wit B, Arntzenius AC (1984): Evaluation of the Penáz servo-plethysmo-manometer for the continuous, non-invasive measurement of finger blood pressure. *Basic Res Cardiol* 79(5): 598-609

Nechwatal W, Bier P, Eversmann A, König E (1976): Die unblutige Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Impedanzkardiographie Vergleichende Untersuchungen mit der Thermodilutionsmethode. *Bas Res Cardiol* 71: 542–552

Negishi K, Borowski AG, Popovic ZB, Greenberg NL, Martin DS, Bungo MW, Levine BD, Thomas JD (2017): Effect of Gravitational Gradients on Cardiac Filling and Performance. *J Am Soc Echocardiogr* 30(12): 1180-1188

Nehring I. Mikrozirkulatorische Veränderungen bei orthostatischer Belastung untersucht mit Hilfe der venösen Kompressionsplethysmographie (VKP) und der Nahe- Infrarot Photoplethysmographie (NIRP). 2002; Dissertation LMU München

Nieminen T, Kööbi T, Turjanmaa V (2000): Can stroke volume and cardiac output be determined reliably in a tilt-table test using the pulse contour method? Clin Physiol 20(6): 488-495

O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, Karpettas N, Parati G, Asmar R, Imai Y, Wang J, Mengden T, Shennan A (2010): European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. Blood Press Monit 15: 23-38

Patzak A (2015): Kontinuierliche nicht-invasive Blutdruckmessung mittels Pulswellenlaufzeit. Klinikarzt 44: 238-242

Patzak A, Mendoza Y, Gesche H, Konermann M (2015): Continuous blood pressure measurement using the pulse transit time: Comparison to intra-arterial measurement. Blood Press 24: 217-221

Penáz J, Voigt A, Teichmann W (1976): Beitrag zur fortlaufenden indirekten Blutdruckmessung. Z Gesamte Inn Med 31(24): 1030-1033

Petersen ME, Williams TR, Gordon C, Chamberlain-Webber R, Sutton R (2000): The normal response to prolonged passive head up tilt testing. Heart 84(5): 509-514

Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA (2002): Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 15(2): 167-184

Rowland T, Unnithan V, Barker P, Guerra M, Roche D, Lindley M (2012): Orthostatic effects on echocardiographic measures of ventricular function. Echocardiography 29(5): 523-527

Schmidt RF (2001): Physiologie kompakt, 4. Auflage, Springer, Berlin

Schubert R, Brandes R (2019): Regulation des Gesamtkreislaufs. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF (Hrsg.) Physiologie des Menschen, 32. Auflage, S. 257-272, Springer, Berlin

Silke B, McAuley D (1998): Accuracy and precision of blood pressure determination with the Finapres: an overview using re-sampling statistics. *J Hum Hypertens* 12(6): 403-409

Smith LA, Dawes PJ, Galland BC (2018): The use of pulse transit time in pediatric sleep studies: A systematic review. *Sleep Med Rev* 37: 4-13

Spronck B, Heusinkveld MHG, Vanmolkot FH, Roodt J, Hermeling E, Delhaas T, Kroon AA, Reesink KD (2015): Pressure-dependence of arterial stiffness: potential clinical implications. *J Hypertens* 33: 330-338

Stead EA, Warren JV, Merrill AJ, Brannon ES (1945): The cardiac output in male Subjects as measured by the technique of right atrial catheterization. Normal values with observations on the effect of anxiety and tilting. *J Clin Invest* 24(3): 326-331

Stergiou GS, Asmar R, Myers M, Palatini P, Parati G, Shennan A, Wang J, O'Brien (2018): Improving the accuracy of blood pressure measurement: the influence of the European Society of Hypertension International Protocol (ESH-IP) for the validation of blood pressure measuring devices and future perspectives. *J Hypertens* 36: 479-487

Stewart JM, Medow MS, Sutton R, Visintainer P, Jardine DL, Wieling W (2017): Mechanisms of Vasovagal Syncope in the Young: Reduced Systemic Vascular Resistance Versus Reduced Cardiac Output. *J Am Heart Assoc* 6(1): e004417

Stick C, Stofen P, Witzleb E (1985): On physiological edema in man's lower extremity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 54(4): 442-449

Stick C, Hiedl U, Witzleb E (1993): Volume changes in the lower leg during quiet standing and cycling exercise at different ambient temperatures. *Eur J Appl Physiol* 66: 427-433

Tahvanainen AM, Koskela JK, Leskinen M, Ilveskoski E, Nordhausen K, Kähönen M, Kööbi T, Mustonen J, Porsti I (2011): Reduced systemic vascular resistance in healthy volunteers with presyncopal symptoms during a nitrate-stimulated tilt-table test. *Br J Clin Pharmacol* 71(1): 41-51

Tahvanainen AM, Tikkakoski AJ, Koskela JK, Nordhausen K, Viitala JM, Leskinen MH, Kähönen MA, Kööbi T, Uitto MT, Viik J, Mustonen JT, Pörsti IH (2016): The type of the functional cardiovascular response to upright posture is associated with arterial stiffness: a cross-sectional study in 470 volunteers. *BMC Cardiovasc Disord* 16: 101

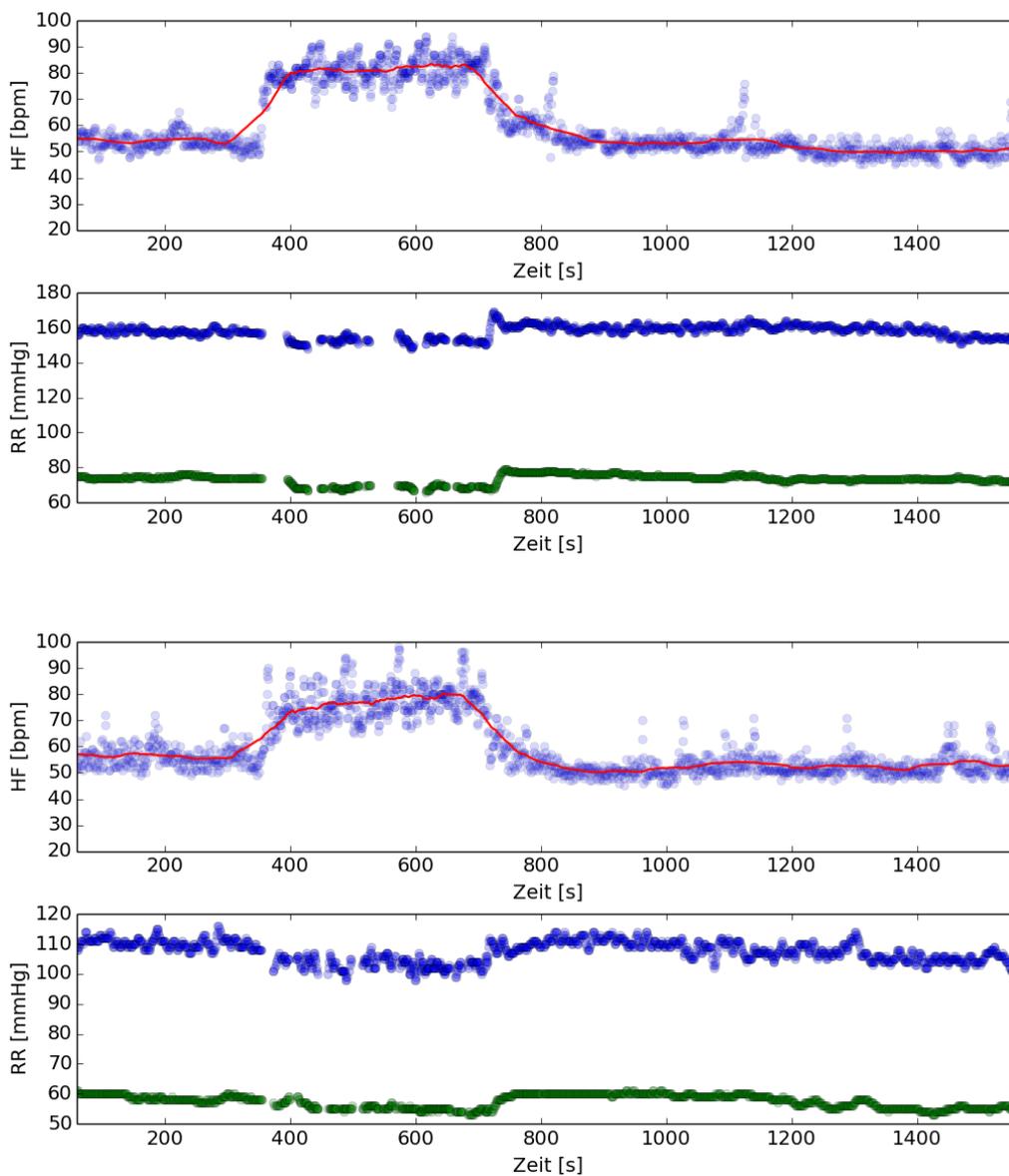
- Tanaka H, Sjöberg BJ, Thulesius O (1996): Cardiac output and blood pressure during active and passive standing. *Clin Physiol* 16(2): 157-170
- Truijen J, Kim YS, Krediet CT, Stok WJ, Kölgen RS, Colier WN, Secher NH, van Lieshout JJ (2012): Orthostatic leg blood volume changes assessed by near-infrared spectroscopy. *Exp Physiol* 97(3): 353-361
- van Twist DJL, Dinh T, Bouwmans EME, Kroon AA (2018): Initial orthostatic hypotension among patients with unexplained syncope: An overlooked diagnosis? *Int J Cardiol* 271: 269-273
- Vlahandonis A, Biggs SN, Nixon GM, Davey MJ, Walter LM, Horne RS (2014): Pulse transit time as a surrogate measure of changes in systolic arterial pressure in children during sleep. *J Sleep Res* 23: 406-413
- Watenpaugh DE (2016): Analogs of microgravity: head-down tilt and water immersion. *J Appl Physiol* 20(8): 904-914
- Weber T (2010): Grundlagen: Zentraler Blutdruck, Pulswellenreflexion, Pulswellengeschwindigkeit. *Journal für Hypertonie* 14(2): 9-13
- White L, Jones HT, Davies A (2021): What is a tilt table test and why is it performed during the investigation of syncope? *Br J Hosp Med (Lond)* 82(10): 1-7
- Wilkenshoff U, Kruck I (2017): *Handbuch der Echokardiographie*. 6. Auflage. Thieme, Stuttgart
- Witzleb E (1976): Funktionen des Gefäßsystems. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*, 17. Auflage, S. 386-451, Springer, Berlin
- Zagrada E, Krickau T, Rascher W (2019): Kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessung mittels Pulswellen-Transit-Zeit bei Kindern und Jugendlichen. *Klin Pädiatr* 231(2): 67-73
- Zagrada E (2020): Kontinuierliche nicht-invasive Blutdruckmessung mittels Pulswellen- Transit-Zeit bei Kindern und Jugendlichen. Med. Dissertation, Erlangen- Nürnberg

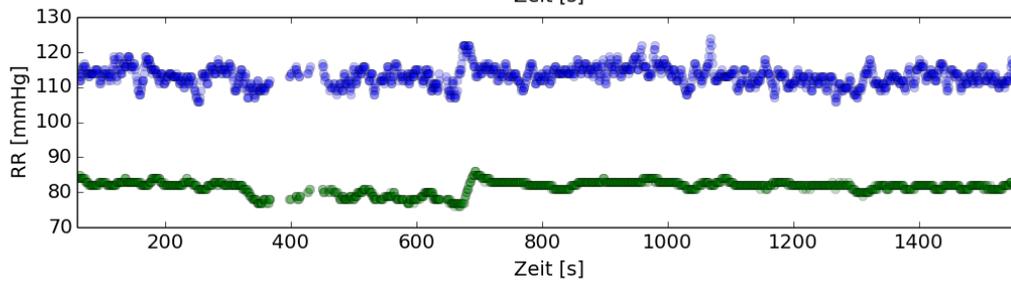
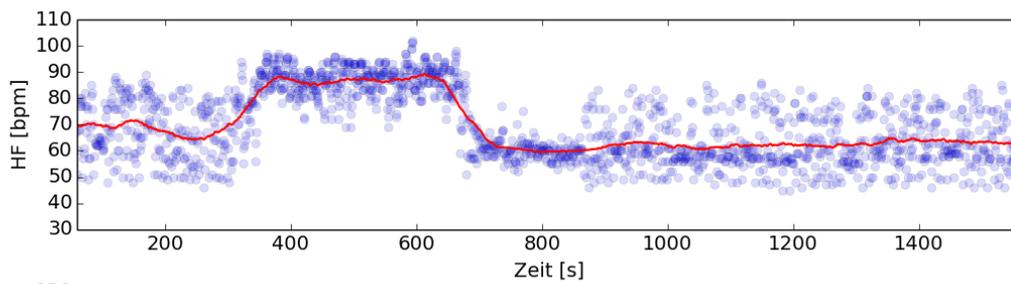
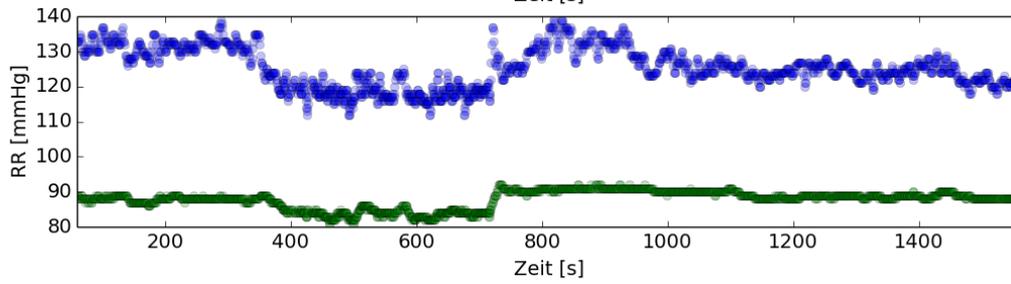
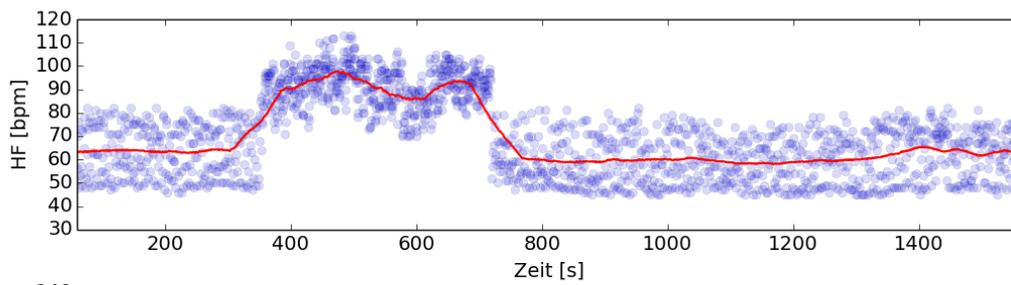
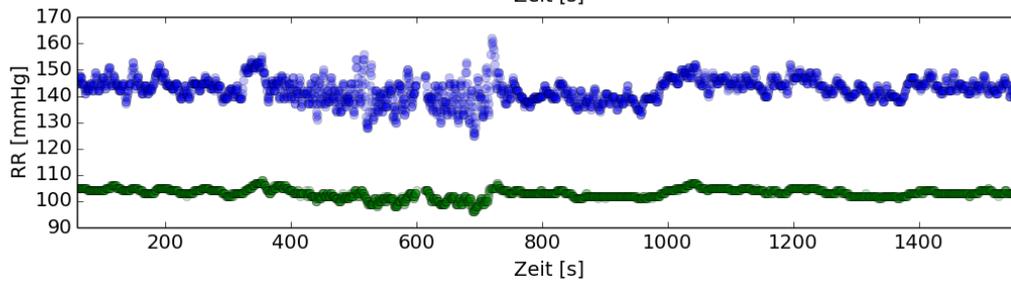
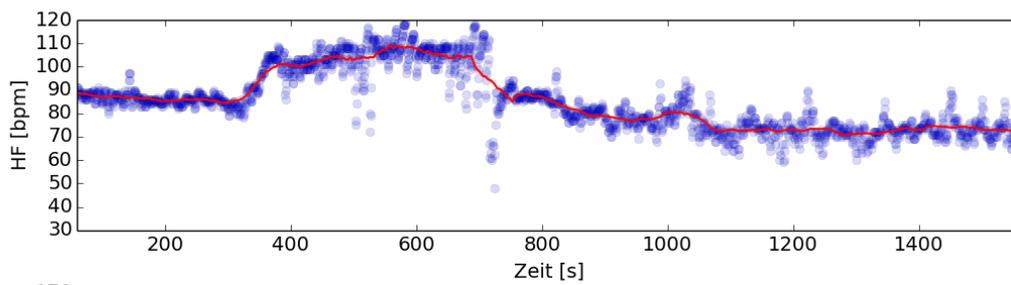
A. Anhang

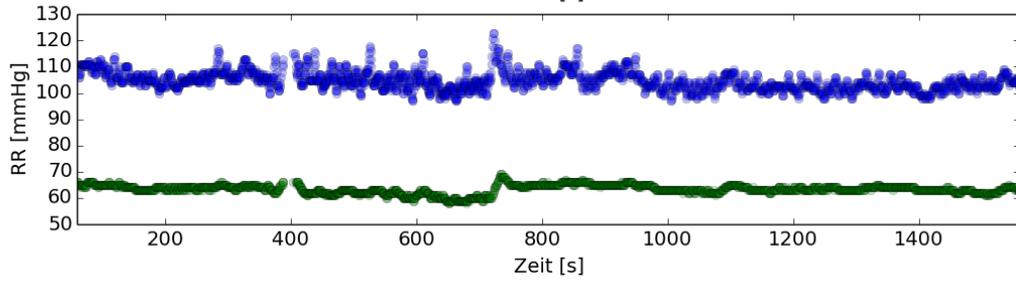
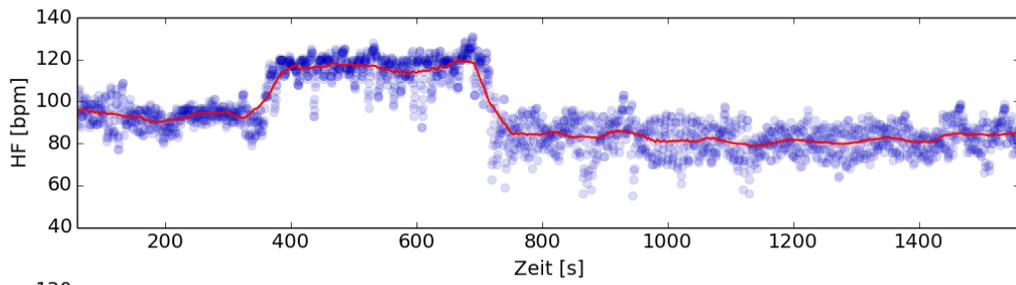
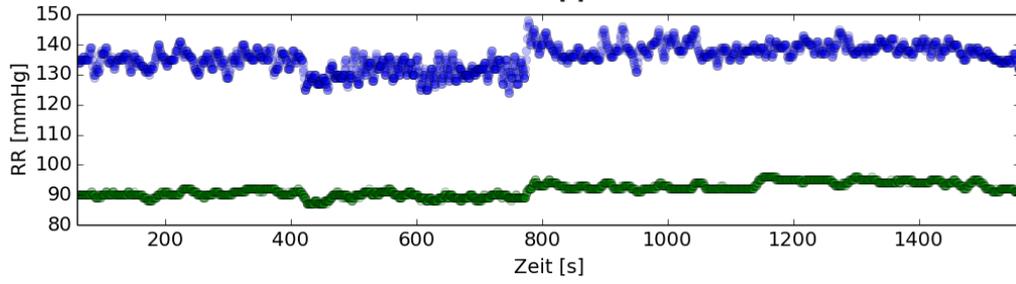
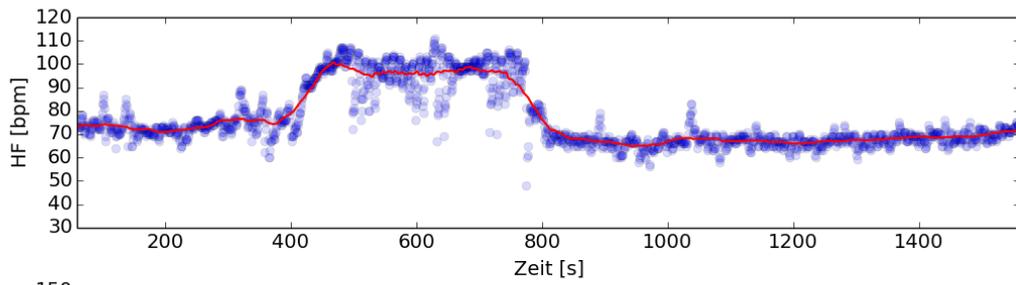
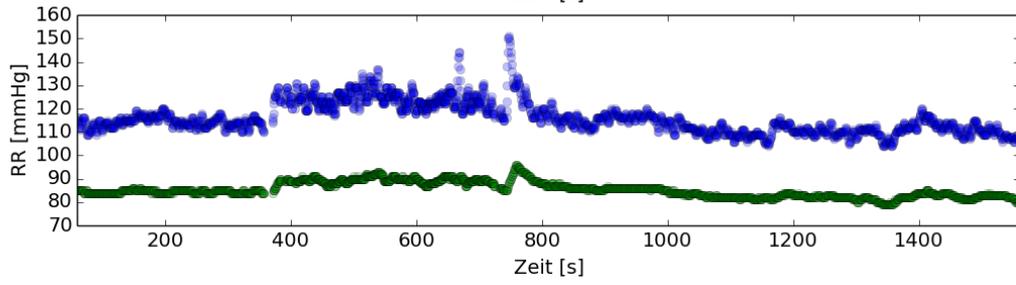
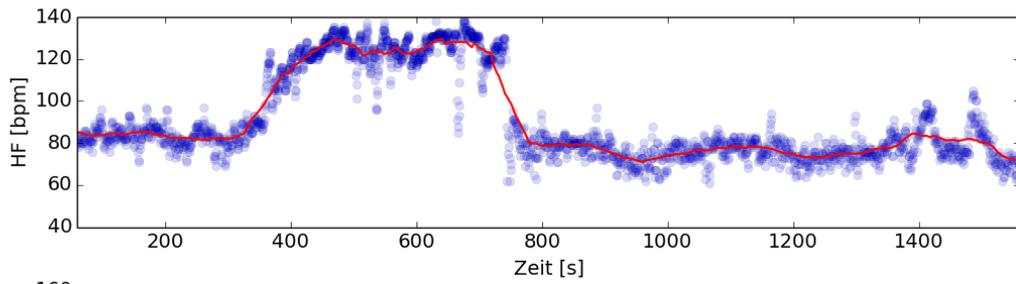
A.1 Individuelle Verläufe von Herzfrequenz und Blutdruck der Probanden, geordnet nach Reaktionsmustern (Gruppen 1, 2, 3)

Dargestellt sind die Verläufe der Herzfrequenz (Originaldaten blau, geglättete Kurven rot) und des systolischen (blau) und des diastolischen (grün) Blutdrucks (RR), die mit dem SOMNOtouch - Gerät gemessen wurden.

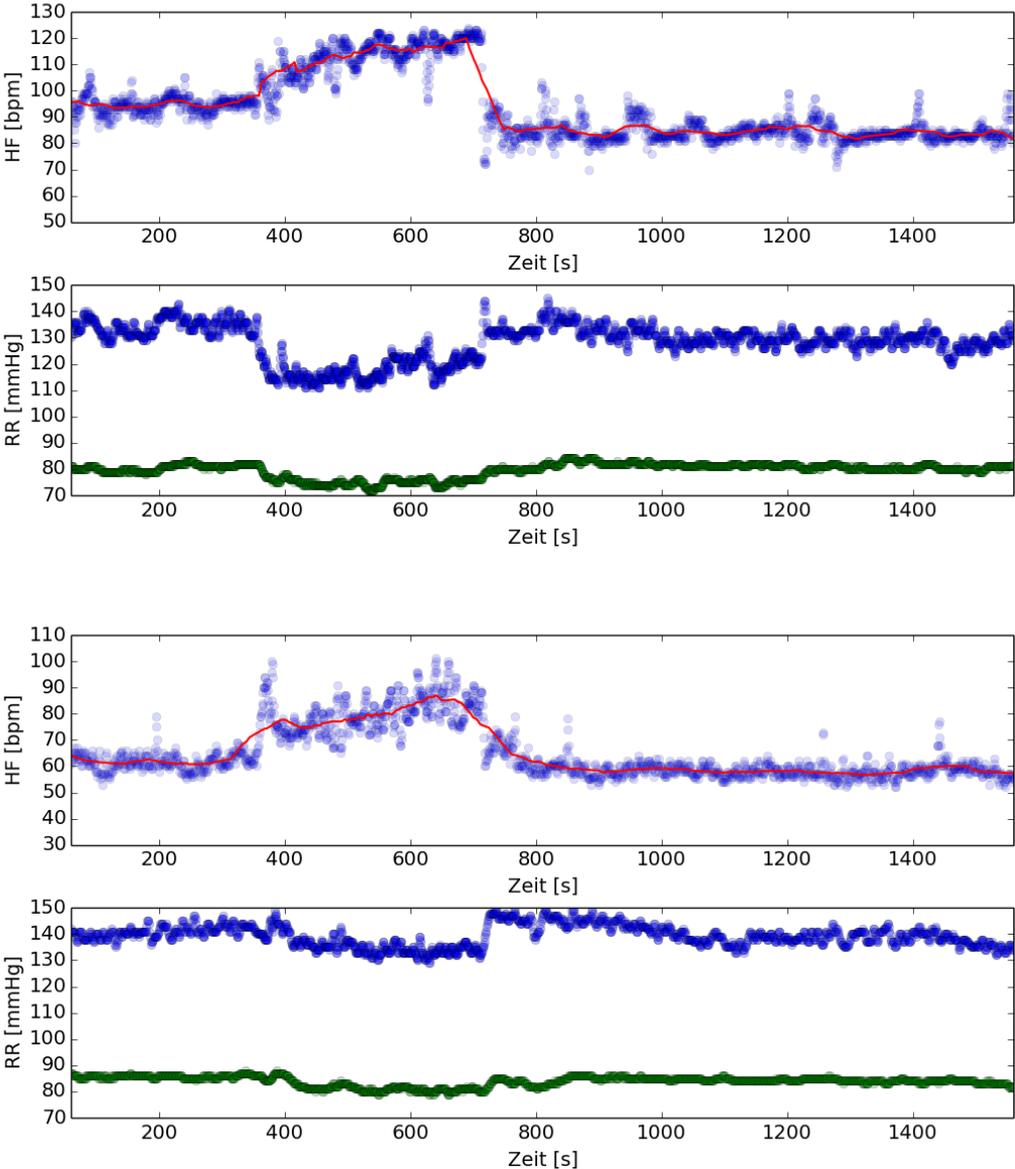
A.1.1 Gruppe 1

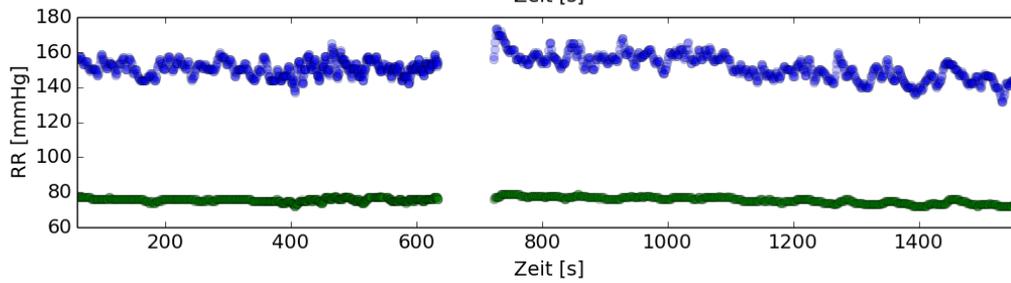
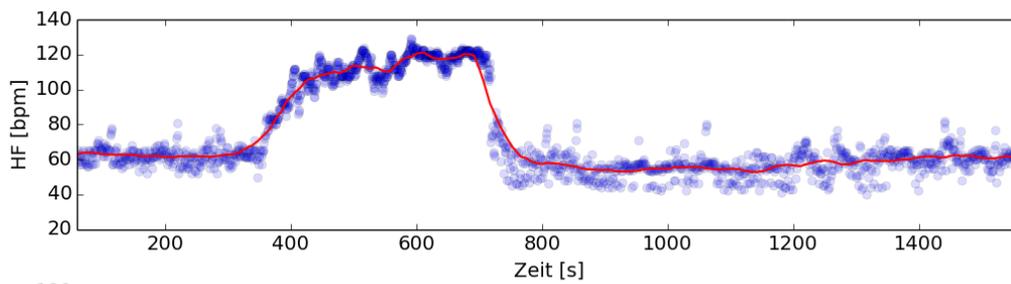
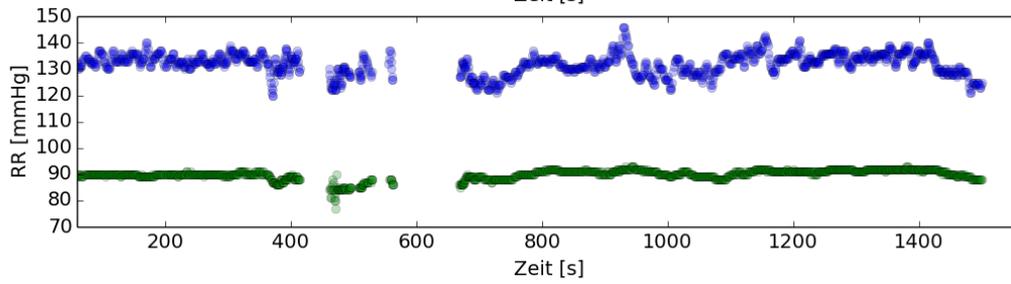
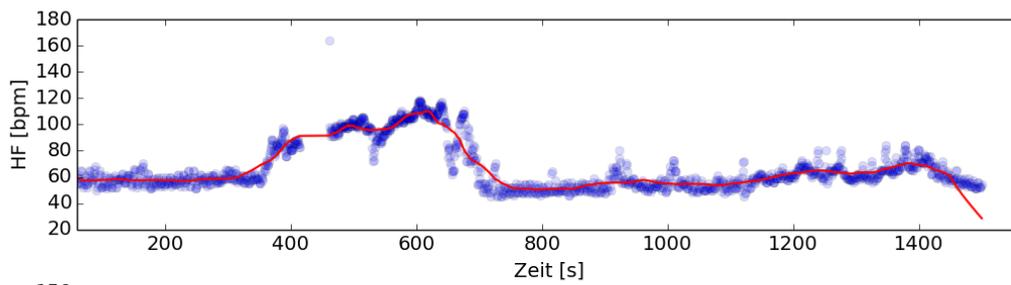
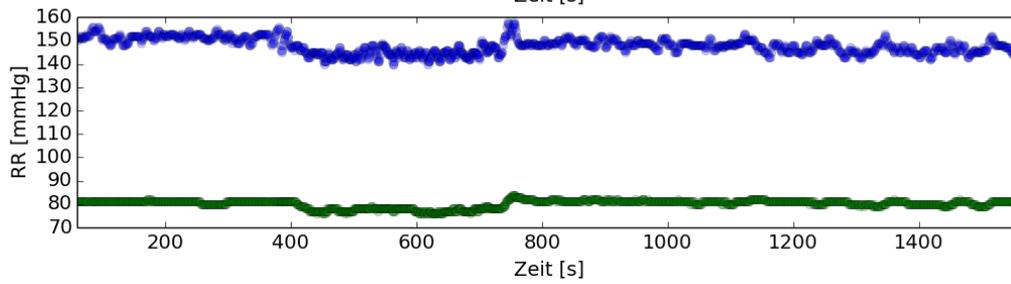
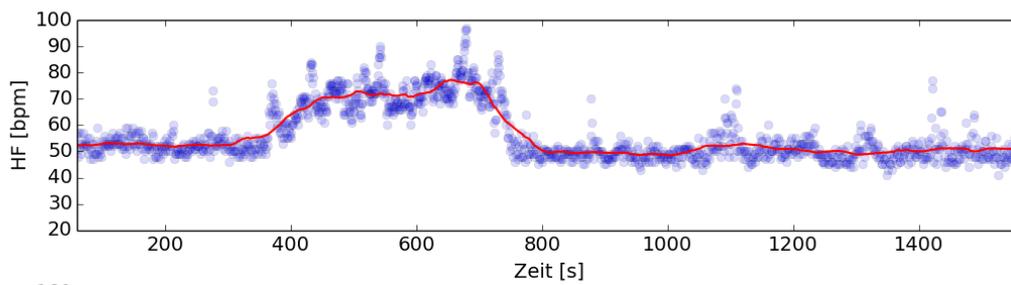




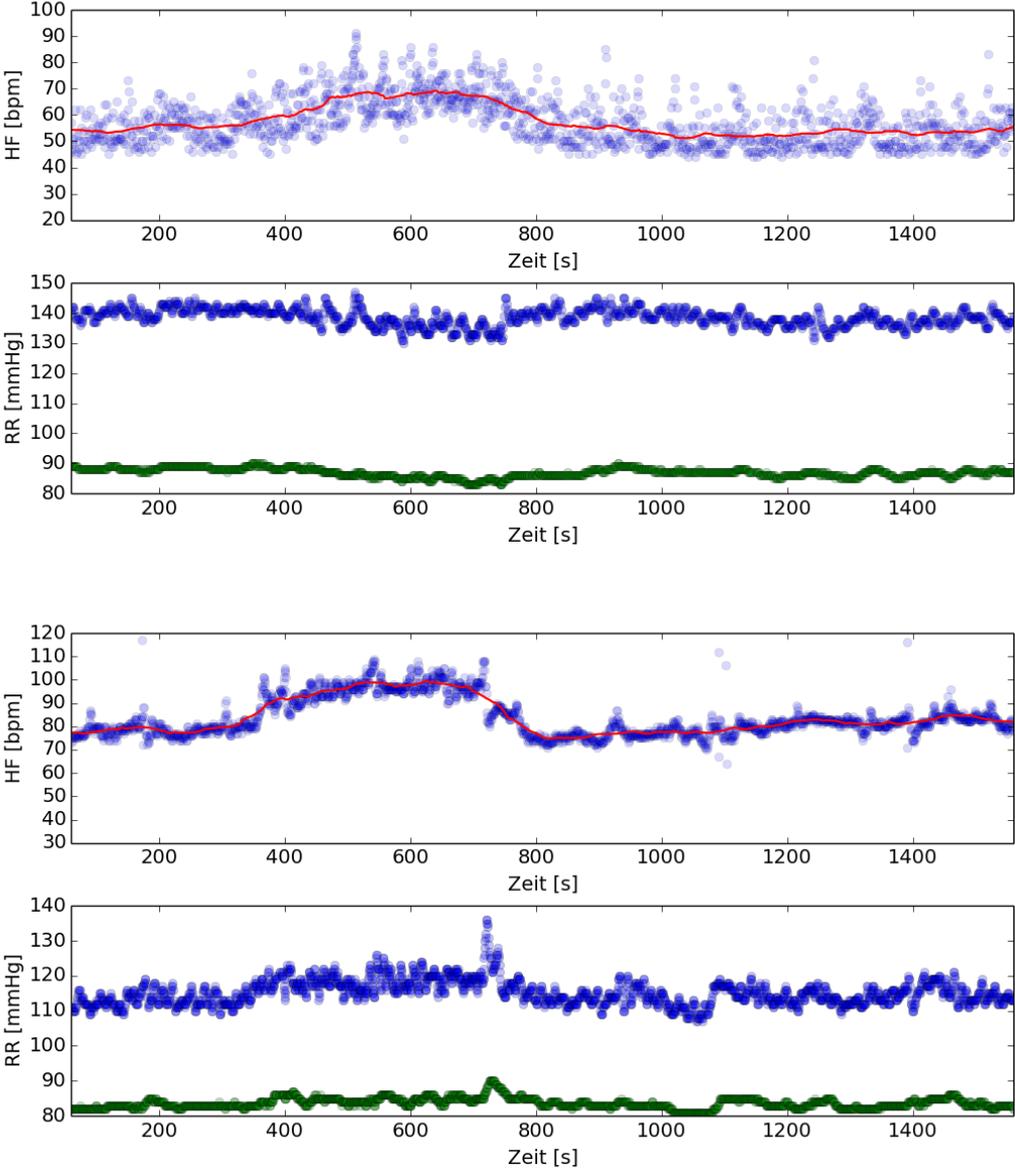


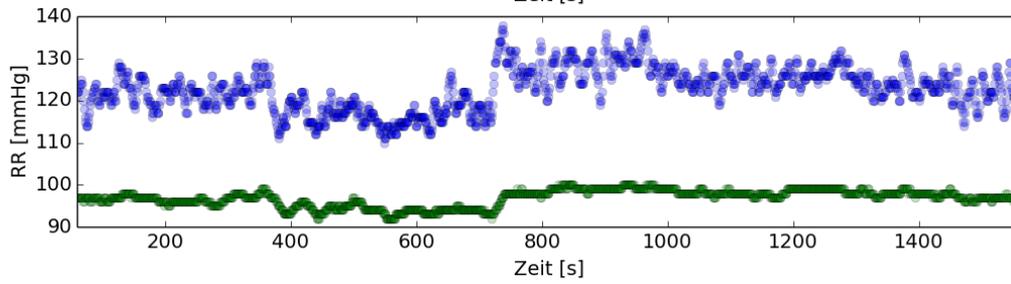
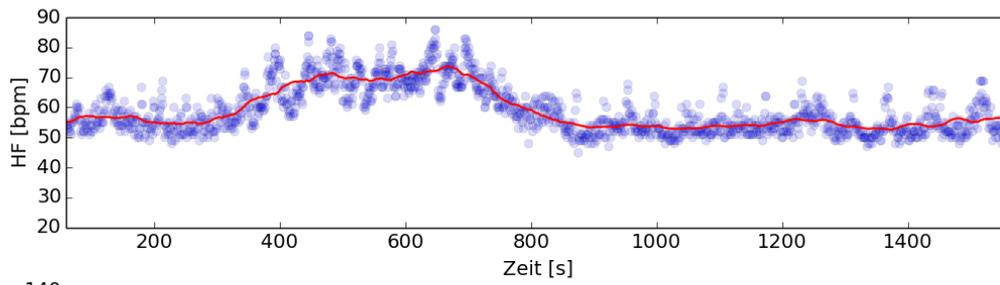
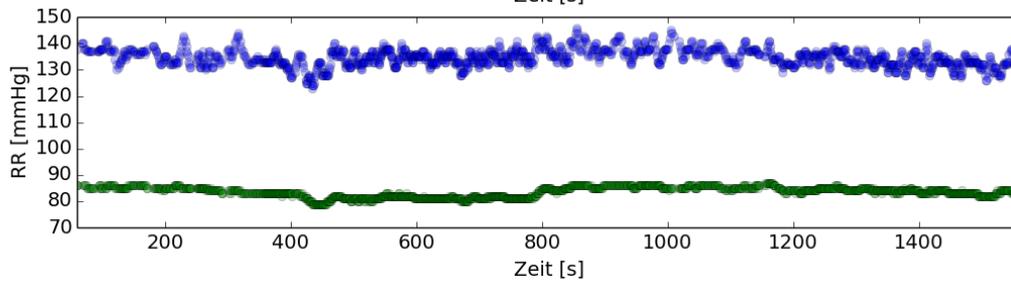
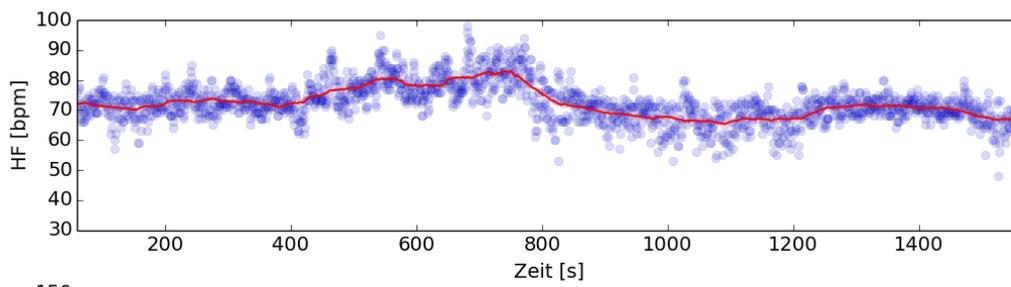
A.1.2 Gruppe 2





A.1.3 Gruppe 3





A.2 Individuelle VTI-Werte der 19 Probanden im Liegen und im Stehen

Person	VTI max im Liegen	VTI max im Stehen	Differenz Stehen - Liegen
1	19,9	15,7	-4,2
2	17,7	15,7	-2,0
3	23,1	15,1	-8,0
4	17,5	12,5	-5,0
5	15,1	14,7	-0,4
6	19,8	13,9	-5,9
7	22,9	20,2	-2,7
8	19,8	15,6	-4,2
9	22,0	15,6	-6,4
10	24,0	16,2	-7,8
11	26,7	16,0	-10,7
12	23,3	20,7	-2,6
13	19,1	18,1	-1,0
14	20,7	17,1	-3,6
15	15,4	14,6	-0,8
16	18,4	15,9	-2,5
17	20,1	15,4	-4,7
18	22,3	17,6	-4,7
19	15,6	12,5	-3,1
	<p>Die VTI-Werte beschreiben die Größe der Geschwindigkeits-Zeit-integrale des Blutflusses im linksventrikulären Ausflusstrakt. Die Einheit ist cm (siehe Abschnitt 2.5). Aufgelistet sind die Daten der Herzschläge mit den größten Integralen (VTI_{max}), die jeweils im Liegen und Stehen gemessen werden.</p>		

Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Johann P. Kuhtz-Buschbeck für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit und die Begleitung und Anregung währenddessen.

Herrn Dr. Harald Wiese und meiner Frau Hannah Donst möchte ich ganz besonders danken, da sie mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat und wertvollen Hinweisen zur Seite standen.

Meinem Freund Herrn Björn Haushahn möchte ich für seine tatkräftige Unterstützung bei der graphischen Auswertung danken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Flottenarzt Prof. Dr. Andreas Koch für die Bereitstellung des SomnoTouch Gerätes, dem Team des Physiologischen Institutes der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel für die logistische Unterstützung, Prof. Dr. J. Höcker, Chefarzt Anästhesie und operative Intensivmedizin Friedrich-Ebert Krankenhaus Neumünster, für anregende Diskussionen und Herrn Prof. Dr. N. Weiler, Anästhesie und operative Intensivmedizin am UKSH Campus Kiel für die Bereitstellung von Gerätschaften bedanken.

Meine Familie, besonders meine Eltern, Jutta und Rüdiger Donst, verdienen einen besonderen Dank. Denn durch ihre Unterstützung ermöglichten sie mir das Studium der Humanmedizin und sie stehen mir in allen Situationen zur Seite.

Zuletzt danke ich den Versuchspersonen, ohne deren Bereitschaft und Geduld die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Veröffentlichungen

T. Donst, A. Koch, J. P. Kutz-Buschbeck (2019). Cardiovascular response to orthostasis examined with cardiac ultrasound in normal volunteers.
Acta Physiologica 227, Issue S 719: e13384 <https://doi.org/10.1111/apha.13384>
Special Issue: Abstracts of the 98th Meeting of the German Physiological Society, 30 September - 2 October 2019, Ulm, Germany