

3 Diastolische Ventrikelfunktion

3.1 Allgemeiner Wissensstand

Anders als bei der systolischen Funktion beobachtet man altersabhängige Veränderungen der diastolischen Ventrikelfunktion auch bei Gesunden. Bei Erwachsenen sind diese Veränderungen bei gleich bleibender Ventrikelgeometrie und Vorlast überwiegend mit dem Alter selbst korreliert (Benjamin 1992). Die zugrunde liegenden intrinsischen Prozesse sind wenig untersucht, man geht aber von einem progredienten Verlust der Dehnbarkeit des Ventrikels aus. Diese physiologischen Veränderungen der diastolischen Funktion des linken Ventrikels beginnen bereits im 3. Lebensjahrzehnt und schreiten dann bis ins Greisenalter fort. Aus diesem Grunde werden altersabhängige Normwerte zur Beurteilung der diastolischen Ventrikelfunktion im Erwachsenenalter verwendet.

Auch bei gesunden Kindern sind altersabhängige Veränderungen der diastolischen Ventrikelfunktion beschrieben worden, die nach der Geburt beginnen und mehr oder weniger ausgeprägt bis ins Adoleszentenalter verfolgt werden können (Harada 1995a, Bu'lock 1995a). Die beobachteten Parameterverläufe weisen im Vergleich zu Erwachsenen in die entgegengesetzte Richtung. Der Schluss liegt nahe, dahinter Prozesse zu vermuten, die in Zusammenhang mit der Reifung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels stehen. Da einige Veränderungen bis ins Adoleszentenalter fortschreiten, dort einen Wendepunkt erreichen, um sich bald darauf in umgekehrter Richtung zu entwickeln, sind jedoch berechnete Zweifel angebracht, dass die Reifung der diastolischen und systolischen Funktion des linken Ventrikels tatsächlich um mehr als ein Jahrzehnt dissoziiert. Es ist vernünftig, bei Kindern und Erwachsenen unterschiedliche Einflüsse auf die Parameterverläufe anzunehmen. Bei gesunden Erwachsenen treten während des Älterwerdens keine wesentlichen Veränderungen der Ventrikelgeometrie, der Mitralklappe und der Herzfrequenz auf. Bei Kindern hingegen ändern sich diese morphologischen und physiologischen Vorbedingungen mit Wachstum und Entwicklung permanent. Wenn man sich also die Frage stellt, in welchem Zeitraum die diastolische Funktion des linken Ventrikels beim Menschen ausreift, muss man versuchen, rein wachstumsbedingte Parameterveränderungen von Veränderungen zu unterscheiden, die mit der Ausreifung der diastolischen Funktion zusammenhängen.

Die reine Beschreibung von Referenzwerten und die Korrelierung der beobachteten Veränderungen mit Alter (Harada 1995a), Körperoberfläche (Bu'lock 1995a) und Herzfrequenz (Harada 1995b) konnte diese Frage nicht befriedigend klären. Erst in den letzten Jahren haben Untersuchungen an Neugeborenen und jungen Säuglingen Anhalt dafür

ergeben, dass die Reifungsperiode der diastolischen Funktion auf wenige Monate nach der Geburt beschränkt ist (Harada 1999, Kozák-Bárány 2000). Ein physiologisch basierter Erklärungsversuch für die im Kindes- und Adoleszentenalter beobachteten Veränderungen Doppler-echokardiographisch ermittelter diastolischer Funktionsparameter wurde erstmals von uns publiziert (1). Basierend auf der dort angewandten Methode der linearen Regressionsanalyse führten wir danach Untersuchungen an reifen Neugeborenen (4), sowie an Frühgeborenen (5) durch. Die Korrelation einzelner diastolischer Parameterverläufe (abhängige Variable) mit den zugrunde liegenden physiologischen und morphologischen Voraussetzungen (unabhängige Variable) stützt sich auf physiologische und physikalische Modelle, wie sie insbesondere von der Arbeitsgruppe um Thomas und Weyman (Thomas 1991) in den letzten 15 Jahren zunächst als Computermodelle erarbeitet und danach in Tierversuchen und an Patienten validiert wurden.

3.2 Spezielle Physiologie der diastolischen Funktion des linken Ventrikels

3.2.1 Erkenntnisse durch klassische Doppler Echokardiographie

Die diastolische Funktion wird primär durch die Vorlast, den diastolischen Ventrikeldruck und die Wandbeschaffenheit der Herzkammer bestimmt. Als modulierende Faktoren spielen Elastizität und Geometrie des Ventrikels, die Fähigkeit des Myokards zur aktiven Relaxation, das Ausmaß der Volumenverschiebung entlang intraventrikulärer Gradienten (Stichworte: diastolic suction, elastic recoil), die Perikardbeschaffenheit, die Interaktion zwischen beiden Ventrikeln und die myokardiale Viskoelastizität eine im Einzelfall unterschiedlich wichtige Rolle (Gilbert 1989) (Abb. 3-1).

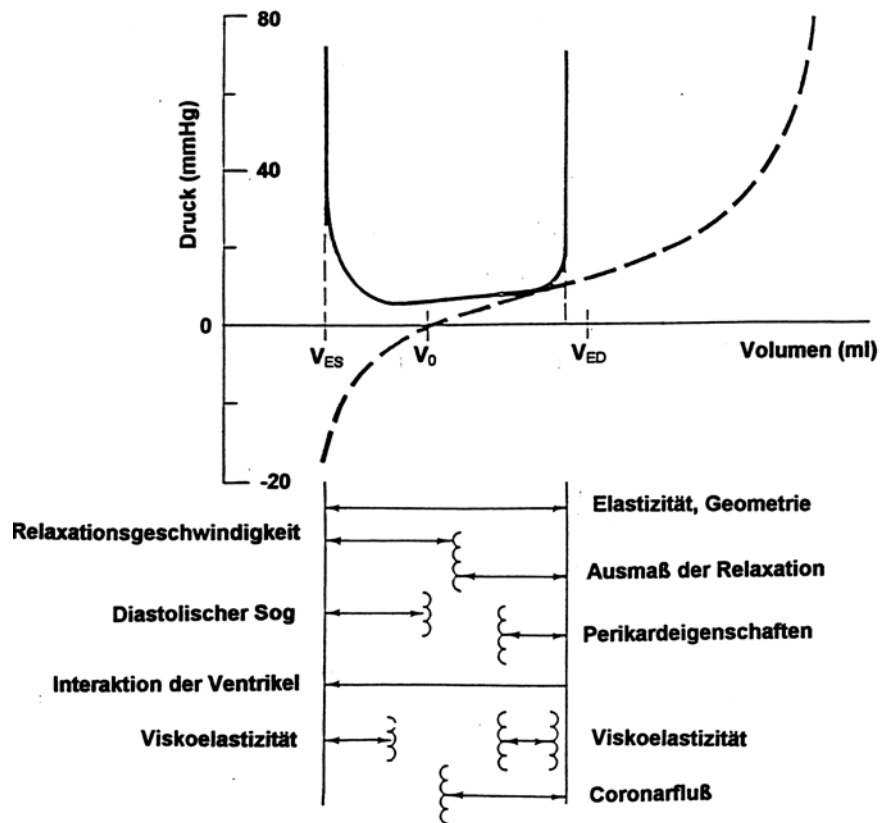


Abbildung 3-5: Die Einflüsse physiologischer Größen auf die Druck/Volumenbeziehung während der Diastole (verändert nach Gilbert 1989).

Die bei der transmitralen Doppler Echokardiographie gemessenen Flussgeschwindigkeiten korrelieren mit den instantanen atrioventrikulären Gradienten, wie sie mit der vereinfachten Bernoulli Gleichung bestimmt werden können (Thomas 1989a):

$$\Delta p = 4 \cdot v^2 \text{ mmHg}$$

wobei p der Druck ist und v die Geschwindigkeit. Diese Beziehung gilt allerdings nur an erkrankten Klappen, bei denen die konvektive Komponente des Flusses überwiegt (Firstenberg 2000). An gesunden Klappen ist der Beitrag der Beschleunigung der Blutsäule im Bereich der geöffneten Mitralklappe nicht zu vernachlässigen. In diesem Falle ist die vollständige Bernoulli Gleichung wirksam:

$$\Delta p_c + i[t] = \frac{1}{2} \rho \cdot (v_2^2[t] - v_1^2[t]) + \rho \int_{s_{LA}}^{s_{LV}} \frac{\delta[s,t]}{\delta t} \cdot ds$$

Die erste Komponente der Gleichung (Δp_c) ist der konvektive Term, der zweite Teil ($i[t]$) ist die Trägheitskomponente (inertial component). Vernachlässigt man bei einer nicht stenotischen Klappe die zweite Komponente, kommt es zu einer systematischen

Unterschätzung des transvalvulären Spitzengradienten im Mittel um 2,3 mmHg (Firstenberg 2000, Nakatani 2001). Mit der konventionellen Doppleruntersuchung lassen sich jedoch verschiedene Bestandteile der Trägheitskomponente nicht bestimmen. Es konnte in vielen klinischen Studien gezeigt werden, dass Veränderungen der Relaxationseigenschaften des linken Ventrikels die transmitralen Doppler Parameter beeinflussen (Appleton 1988). Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Wind 1987, Labovitz 1987, Lahiri 1990), fortgeschrittenem Alter (Miyatake 1984, Bryg 1987), arterieller Hypertension (Ren 1994) und beginnender restriktiver Kardiomyopathie (Klein 1989) zeigen das typische Bild der verzögerten Relaxation, mit verlängerter isovolumischer Relaxationszeit (IVRT) und Dezelerationszeit der frühen Füllungsphase (tEdec) und erniedrigter Spitzengeschwindigkeit (Evmax) in der frühen Füllungsphase (Abbildung 3-2). Andere Faktoren, wie atriale und ventrikuläre Compliance, Inertance der Mitralklappen und linksatrialer Druck, können dieses typische Bild allerdings im Einzelfall so verändern, dass eine Interpretation der Daten falsch oder unmöglich wird (Choong 1988, Ishida 1986). Steigender Füllungsdruck des linken Ventrikels verkürzt die IVRT, erhöht Evmax, verkürzt tEdec und erniedrigt die Spitzengeschwindigkeit der atrialen Füllungsphase (Avmax), so dass trotz fortschreitender diastolischer Funktionsstörung das Bild einer „Pseudonormalisierung“ entsteht (Abb. 3-2). Verschlechtert sich die diastolische Funktion weiter, so kommt es zu einer Inversion (Säuglinge) oder abnormen Erhöhung des E/Avmax Quotienten und der steigende linksatriale Druck führt zu einer abnorm kurzen IVRT oder zum Bild einer restriktiven Funktionsstörung mit abnorm kurzer IVRT und sehr geringer atrialer Füllung (Abb. 3-2).

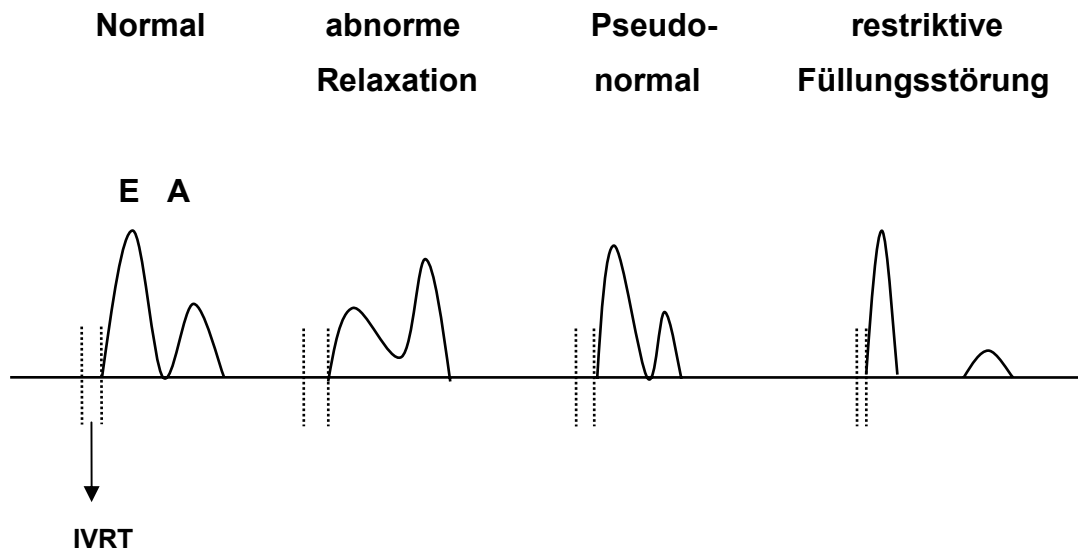


Abbildung 3-6: Typische Muster diastolischer Funktionszustände im klassischen Mitralklappen Doppler. E = frühe Füllungsphase, A = atriale Füllungsphase, vertikale gepunktete Linien bezeichnen die isovolumische Relaxationszeit (IVRT).

3.2.2 Erkenntnisse durch pulmonalvenöse Doppler Untersuchungen

Es wurde versucht, mit simultaner Aufzeichnung von transmitralen Doppler Signalen und Lungenvenen Doppler Untersuchungen die diagnostische Schärfe der klassischen Doppler Indizes zu erhöhen (Keren 1986, Basnight 1991, Masuyama 1992, Tabata 2003). Gesunde Erwachsene zeigen in den Lungenvenen einen prominenten systolischen Flow (S) bei niedrigerem diastolischen Flow (D). Entsprechend ist der S/D Quotient >1 . Bei Patienten mit erhöhtem linksventrikulären Füllungsdruck, erniedrigter atrioventrikulärer Compliance oder signifikanter Mitralsuffizienz wird der S/D Quotient <1 . Dieses Muster zusammen mit einem verstärkten atrialen Rückfluss in die Lungenvene (atrial reverse flow velocity = A_R) erlaubt meist eine Unterscheidung zwischen pseudonormalem und normalem transmitralen Doppler Fluss. Bei jungen und athletischen Personen mit sehr geringer atrialer Füllung findet man allerdings auch oft S/D Quotienten <1 . Die A_R ist oft gering (pseudonormal) bei Patienten mit restriktiver linksventrikulärer Füllungsstörung, wenn die linksatriale aktive Füllung versagt (Appleton 1988, Plehn 1992). Das Phänomen der Pseudonormalisierung und die hohe Varianz der Messwerte betreffen also beide diagnostischen Verfahren und nur in fortgeschrittenen Fällen und/oder bei Hinzuziehung anderer Untersuchungsergebnisse werden diese Messungen klinisch verwertbar.

3.2.3 Neuere Untersuchungsverfahren

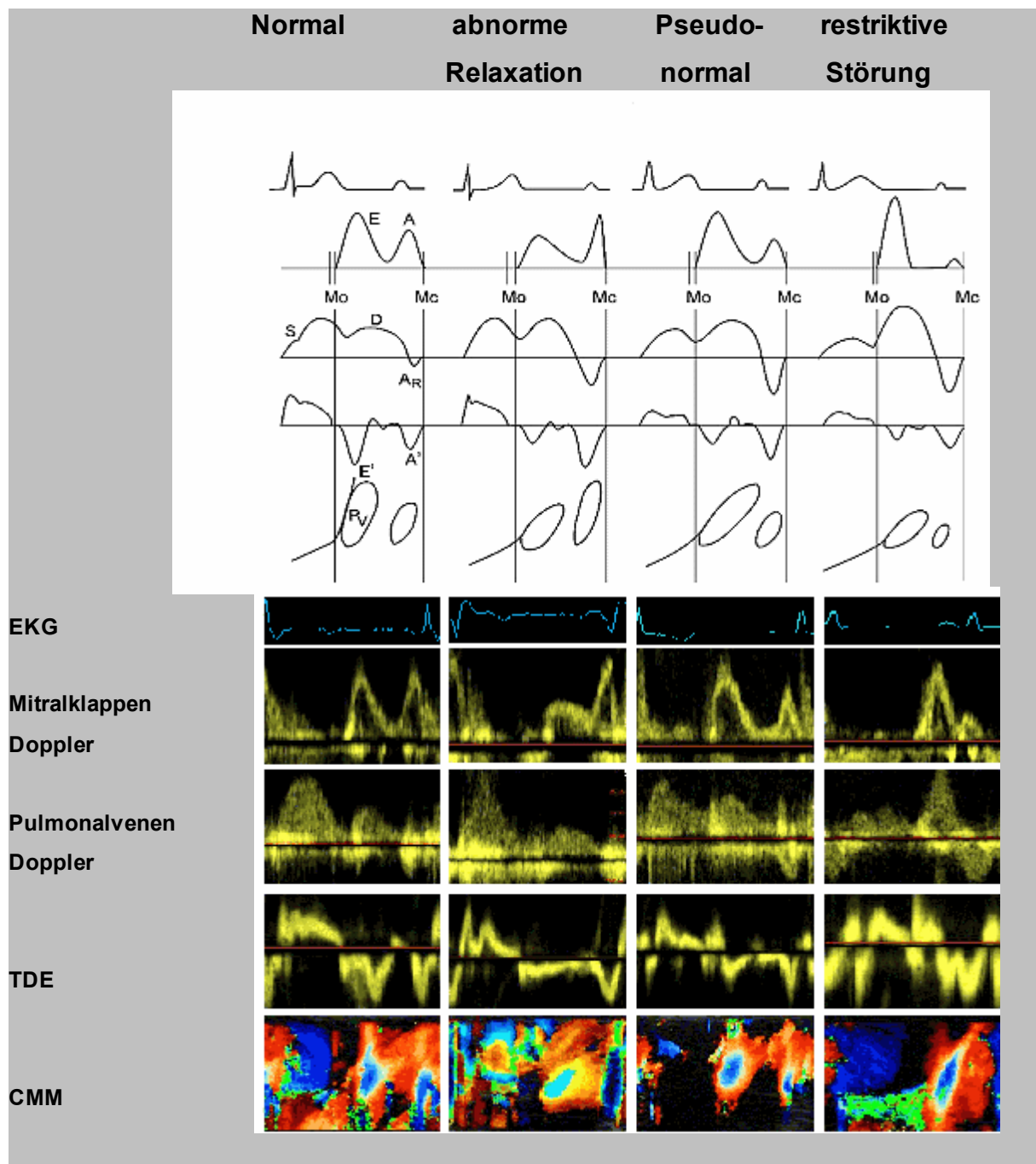


Abbildung 3-7: Darstellung verschiedener diastolischer Funktionszustände im klassischen Doppler, Lungenvenen Doppler, Tissue Doppler (TDE) und Color M-mode Doppler (CMM) (verändert nach Roeland 2001). E = frühe Füllung, A = atriale Füllung, Mo = Öffnung und Mc = Schließung der Mitralklappe. S = systolischer Flow, D = diastolischer Flow, A_R = Rückwärtsfluss in die Pulmonalvene.

Es gibt zwei weitere echokardiographische Verfahren, die die Aussagekraft der klassischen transmitralen Doppleruntersuchung erhöhen können. Es handelt sich um den Farb-M-mode Doppler (Color M-mode Doppler) und die Gewebe Doppler Echokardiographie (Tissue Doppler Echocardiography) (Abb. 3-3). In der Kinderheilkunde sind beide Verfahren mit dem Nachteil behaftet, dass sie eine Messung in endexpiratorischer Apnoe erfordern und dass die Auswertung bei hohen Herzfrequenzen ungenau bis unmöglich wird. Obwohl diese beiden Verfahren in der vorgelegten Arbeit nicht angewandt wurden, soll wegen ihrer Bedeutung für das Verständnis der allgemeinen diastolischen Physiologie im Folgenden kurz auf sie eingegangen werden.

3.2.4 Erkenntnisse durch Color M-mode Doppler (CMM)

Das Prinzip des Color M-mode Dopplers beruht auf Darstellung der räumlich-zeitlichen Verteilung der Blutflussgeschwindigkeiten entlang einer Achse, die von der Mitte des Mitralklappentrichters bis zur Spitze des linken Ventrikels verläuft. Man erhält farbkodierte Dopplerspektren mit einer zeitlichen Auflösung um 5 ms und einer räumlichen Auflösung von 1 mm. In dieser Darstellung kann man die Dispersion der Signalamplituden (= flow propagation velocity (V_P)) und die zeitliche Verzögerung des Auftretens bestimmter Signalcharakteristika (= time delay (TD) - z.B. den Übergang von Nicht-Farbe zu Farbe - entlang des M-mode Strahls von der Mitralklappe bis zur Ventrikelspitze verfolgen und quantifizieren. Bei Gesunden ist die Maximalgeschwindigkeit während der frühen Füllungsphase wesentlich näher an der Herzspitze zu finden als die Maximalgeschwindigkeit der atrialen Füllung. Auf diese Art ließ sich nichtinvasiv der Anteil des ventrikulären Saugeffektes (ventricular suctioning, elastic recoil) entlang intraventrikulärer Druckgradienten nachweisen, der in der frühen Füllungsphase eine bedeutende Rolle spielt (Courtoise 1994, Greenberg 1994, Firstenberg 2001). Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der Flow in der Mitralklappenregion eher beginnt als in der apikalen Region des Ventrikels. V_P hat bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Kardiomyopathien eine signifikante negative Korrelation zur Relaxationskonstanten τ (Brun 1992), so dass eine weitere Methode zur Abschätzung dieser funktionell wichtigen Konstante gefunden wurde. TD wird bei beeinträchtigter Relaxation und bei Betablockertherapie größer, bei Gabe von Sympathomimetika kleiner (Stugaard 1993, Stugaard 1994). Im Gegensatz zu den klassischen Doppler Parametern sind die Indizes des CMM weniger vorlastabhängig (Takatsuji 1996), außerdem fehlt der typische U-förmige Verlauf der Parameter (Pseudonormalisierung) im

Verlaufe der Progression von leichter zu schwerer Beeinträchtigung der diastolischen Funktion.

3.2.5 Erkenntnisse durch Tissue Doppler Echokardiographie (TDE)

Das Prinzip der Tissue Doppler Echokardiographie beruht auf der farbkodierten Darstellung der Bewegungen des Myokards während des Herzzyklus (McDiken 1992, Isaaq 1989, Miyatake 1995). Die technische Konfiguration der Doppler Verarbeitung wird für die Aufzeichnung des TDE an zwei Stellen geändert: erstens wird der Hochpassfilter umgangen, der beim Blutfluss-Doppler störende Signale von Elementen mit niedriger Geschwindigkeit eliminiert, und zweitens wird eine niedrigere Signalverstärkung eingestellt, um die schwachen Blutflusssignale zu eliminieren. TDE wird eingesetzt um regionale oder globale (durch Summierung der Information einzelner Regionen) myokardiale Bewegungsgeschwindigkeiten aufzuzeichnen. Man erhält ein systolisches Signal (S_m), das zum Zentroid des linken Ventrikels gerichtet ist, gefolgt von den in umgekehrter Richtung weisenden Signalen der frühen Füllungsphase (E_m) und der atrialen Kontraktion (A_m). Diese Signale sind nicht nur das Resultat der myokardialen Kontraktion und Relaxation, sondern auch der Translation und Rotation der kardialen Strukturen. Es gibt verschiedene Methoden um den unerwünschten Einfluss durch Translation und Rotation zu eliminieren. Dazu gehört auch eine Schallposition von der relativ fixiert gelegenen Ventrikelspitze zur Region um den Mitralklappenring (Isaaq 1993, Garcia 1996). Die aufgezeichneten Bewegungen verlaufen hierbei parallel zum Doppler Strahl und geben ohne Winkelkorrektur die Information über das Kontraktions- und Relaxationsverhalten des Ventrikelmyokards wieder. Bei Gesunden sieht das diastolische TDE Signal wie das Spiegelbild einer klassischen Doppler Untersuchung aus. Mit TDE gelang eine bessere Trennung von konstriktiven und restriktiven Funktionsstörungen (Rajagopalan 1998). Außerdem konnte man mit TDE die physiologische myokardiale Hypertrophie bei Sportlern von der pathologischen Hypertrophie bei Kardiomyopathien unterscheiden (Palka 1997). E_m hat sich bei verschiedenen Formen diastolischer Funktionsstörungen, die mit dem Bild der Pseudonormalisierung im klassischen Doppler einhergehen, als überlegen gegenüber allen anderen Indizes erwiesen und es korrelierte auch in diesen Fällen gut mit der Relaxationskonstanten τ (Oki 1997, Sohn 1997, Farias 1997).

3.2.6 Synopsis der echokardiographischen Verfahren zur Beurteilung der diastolischen Funktion

Alle echokardiographischen Verfahren zur Untersuchung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels haben Vor- und Nachteile. Die klassische Doppler Echokardiographie ist einfach und schnell durchführbar und verlangt außer der grundsätzlichen Untersuchungsbereitschaft keine besondere Kooperation des Patienten, weshalb sie für die Pädiatrie auch besonders geeignet erscheint. Die Vorlastabhängigkeit ihrer Messwerte muss bei der Interpretation beachtet werden.

Tabelle 3-1 Diastolischer Indizes bei verschiedenen Funktionszuständen des linken Ventrikels (modifiziert nach Garcia 1998)

	Normal Säuglinge*	Normal (jung)	Normal (Erwachsene)	Verzögerte Relaxation	Pseudonormale Füllung	Restriktive Füllung
E/Avmax	>0,8	>1	>1	<1	1-2	>2
tEdec (ms)	<140	<220	<220	>220	150-200	<150
IVRT (ms)	<60	<100	<100	>100	60-100	<60
S/D	–	<1	≥1	≥1	<1	<1
A _R (cm/s)	–	<35	<35	<35	≥35	≥25
V _p (cm/s)	–	>55	>45	<45	<45	<45
E _m (cm/s)	–	>10	>8	<8	<8	<8

* = eigene Daten. E/A = Quotient der Maximalgeschwindigkeiten der frühen und der atrialen Füllungsphase, tEdec = Dezelerationszeit der frühen Füllungsphase, IVRT = isovolumische Relaxationszeit (alle mit klassischer Doppler Echokardiographie messbar). S/D = Quotient der Maximalgeschwindigkeiten des systolischen und diastolischen Flusses, A_R = atriale Rückstromgeschwindigkeit (beide Pulmonalvenen Doppler). V_p = Flow Propagationsgeschwindigkeit (CMM). E_m = Maximalgeschwindigkeit während der frühen Füllungsphase (TDE).

Farb M-mode Doppler und Tissue Doppler Echokardiographie stellen hohe Anforderungen an die Kooperationsbereitschaft jüngerer Kinder. Sowohl Untersuchungsverlauf als auch Auswerteprozedur sind aufwändiger. Die Ansprüche an die apparative Ausstattung des Arbeitsplatzes sind sehr hoch, was die Verfügbarkeit dieser Verfahren zusätzlich einschränkt. Ein klarer Vorteil beider Verfahren ist ihre relative Vorlastunabhängigkeit. Nachteilig wirkt sich hingegen die Einschränkung der Beurteilbarkeit bei hohen Herzfrequenzen aus.

Man wird sich je nach Relevanz der klinischen Fragestellung im Einzelfalle für eine Kombination der unterschiedlichen echokardiographischen Verfahren zur endgültigen

Beurteilung der diastolischen Funktion entscheiden. Eine Zusammenstellung der Grenzwerte aussagekräftigster Indizes zur Differenzierung verschiedener diastolischer Funktionszustände findet sich in Tabelle 3-1.

3.3 Physikalische und physiologische Modelle der diastolischen Funktion

Wie bereits dargestellt, wird das transmitrale Doppler Muster durch eine Vielzahl von Einflussfaktoren bestimmt, die bei der korrekten Interpretation der Daten beachtet werden müssen. So haben Vorlast und Nachlast (Choong 1988, Ishida 1987, Stoddard 1989a, Triulzi 1990, Downes 1990), Herzfrequenz und atrioventrikuläre Überleitungszeit (Harrison 1991, Harada 1995b, Parker 1987), Lagewechsel und Änderungen des vegetativen Tonus (Plotnik 1991) und verschiedenste Parameter der ventrikulären Relaxation und Compliance (Appleton 1988, Stoddard 1989b) Einflüsse auf die Expression der Doppler Signale, die im konkreten Falle ein normales Muster bei eingeschränkter diastolischer Funktion oder ein pathologisches Muster bei normaler Funktion erzeugen können. Die Mehrdeutigkeit des Doppler Flussmusters erfordert einen zweistufigen Prozess bei der Befundung. Man muss erstens verstehen, wie die gemessenen Flussgeschwindigkeiten von ihren physiologischen Determinanten abhängen. Diese Determinanten sind die atrioventrikuläre Druckdifferenz, das Widerstandsverhalten an der Mitralklappe und die instantane Compliance von Vorhof und Ventrikel. Zweitens muss man sich vor Augen führen, in welcher Beziehung die gemessenen Doppler Parameter zu den physikalischen Variablen stehen. Die Gruppe um Thomas (Thomas 1991a) hat in einem Computermodell den Einfluss von Vorhofdruck, Relaxationskonstante τ , ventrikulärer Compliance und endsystolischem Volumen auf das Signal der frühen Füllungsphase simuliert und vorhergesagt:

- Zunehmender linksatrialer Druck führt zu einer Verkürzung der isovolumischen Relaxationszeit (IVRT), zur beschleunigten Akzeleration der E-Welle (Eacc rate) und zu einer Erhöhung der Spitzengeschwindigkeit und des Zeit-Geschwindigkeitsintegrals (E_{vmax} und E-TVI).
- Verminderte Relaxation führt zu einer verzögerten Füllung ohne wesentlichen Einfluss auf die gesamte diastolische Füllung des Ventrikels. Die Akzelerationsrate und die Dezelerationsrate (Edec rate) sind vermindert und IVRT ist verlängert. Bei deutlich verlängerter IVRT wird das Phänomen der inkompletten Relaxation beobachtet. In diesem Fall ist auch das Schlagvolumen deutlicher reduziert.

- Vermehrte Steifheit des Ventrikels führt zu niedriger Maximalgeschwindigkeit (Evmax) und insgesamt reduzierter E-Welle (E-TVI).
- Verminderte systolische Ventrikelfunktion (simuliert durch steigendes endsystolisches Volumen) führt ebenfalls zu geringeren Evmax und E-TVI.

Akzeleration und Dezeleration der E-Welle werden durch unterschiedliche physikalische Kräfte bestimmt (Abb. 3-4). Zum Zeitpunkt der Mitralklappenöffnung ist das Blut stationär und erst wenn der linksventrikuläre Druck sinkt, wird das Blut entlang des atrioventrikulären Druckgradienten in den linken Ventrikel transportiert. Nach dem 2. Newtonschen Gesetz ist die Beschleunigung (a) der Kraft (F) direkt und der Masse (m) eines Körpers umgekehrt proportional. Es ergibt sich:

$$F = m \cdot a$$

wobei a die Beschleunigung dv/dt ist. Die bei Mitralklappenöffnung auf das Blut einwirkende Kraft ergibt sich aus der Druckdifferenz Δp multipliziert mit der Mitralklappenfläche (A), weil Druck per Definition Kraft pro Fläche ist. Die Masse wird als die Masse der Blutsäule angesehen, die im Mitralklappenapparat beschleunigt wird und kann als Mitralklappenfläche (A) multipliziert mit der Mitralklappenlänge (L) und der Dichte des Blutes (ρ) berechnet werden. In vitro Experimente haben ergeben, dass L proportional dem Mitralklappendurchmesser ist (Flachskampf 1989). Man kann die Akzelerationsrate (a) vom 2. Newtonschen Gesetz abgeleitet also beschreiben als:

$$a = \frac{dv}{dt} = \frac{F}{m} = \frac{A\Delta p}{\rho AL} = \frac{\Delta p}{\rho L}$$

Weil die Mitralklappenfläche sich verkürzt und ρ eine Konstante ist, bleibt als einzig wirksamer Term die Länge der Blutsäule im Mitralklappenapparat übrig, der die Trägheitskomponente (mitral inertance) beschreibt. Dass die sog. mitral inertance auch in vivo eine Hauptdeterminante für die Eacc rate ist, konnte von mehreren Autoren gezeigt werden (Yellin 1983, Firstenberg 2000).

Die Dezelerationsrate der frühen Füllungsphase ist direkt proportional zur Mitralklappenfläche und der Steifheit des Gesamtkompartimentes aus linkem Vorhof und Ventrikel (sog. net atrio-ventricular chamber stiffness). Die Steifheit (S), der reziproke Wert der Compliance, ist die Druckänderung, die durch eine Volumenveränderung verursacht wird:

$S = dp/dV$. Die net stiffness (S_n) ist die Summe der atrialen und ventrikulären Steifheit, $S_n = S_A + S_V$ und wird definiert als:

$$S_n = \frac{d\Delta p}{dv}$$

Man kann S_n als das Ausmaß der Druckgradientenänderung ($d\Delta p/dt$) dividiert durch das Ausmaß der Volumenänderung (dV/dt) beschreiben. dV/dt ist aber einfach der Flow (Q) durch die Mitralklappe, den man auch als Produkt aus Flussgeschwindigkeitsintegral und Mitralklappenfläche (A) beschreiben kann. Wenn man Δp aus der vereinfachten Bernoulli Gleichung als $\frac{1}{2}\rho v^2$ berechnet, erhält man über das Differenzierungsgesetz:

$$\frac{d\Delta p}{dt} = \frac{d\left(\frac{1}{2}\rho v^2\right)}{dt} = \rho v \times \frac{dv}{dt}$$

Daraus ergibt sich folgende Beziehung:

$$S_n = \frac{\frac{d\Delta p}{dt}}{\frac{dv}{dt}} = \frac{d\left(\frac{1}{2}\rho v^2 \div dt\right)}{-vA} = \frac{\rho v \frac{dv}{dt}}{vA} = \frac{\rho}{A} \frac{dv}{dt}$$

Was die Dezelerationsrate direkt betrifft gilt:

$$\frac{-dv}{dt} = \frac{A \times S_n}{\rho}$$

Daraus ergibt sich, dass die Dezelerationsrate der frühen Füllungsphase direkt proportional zur Mitralklappenfläche und net stiffness und unabhängig von den Druckgradienten an der Klappe ist. Dieses physikalische Modell konnte sowohl in vitro als auch in Tierversuchen validiert werden (Thomas 1989b, Flachskampf 1990).

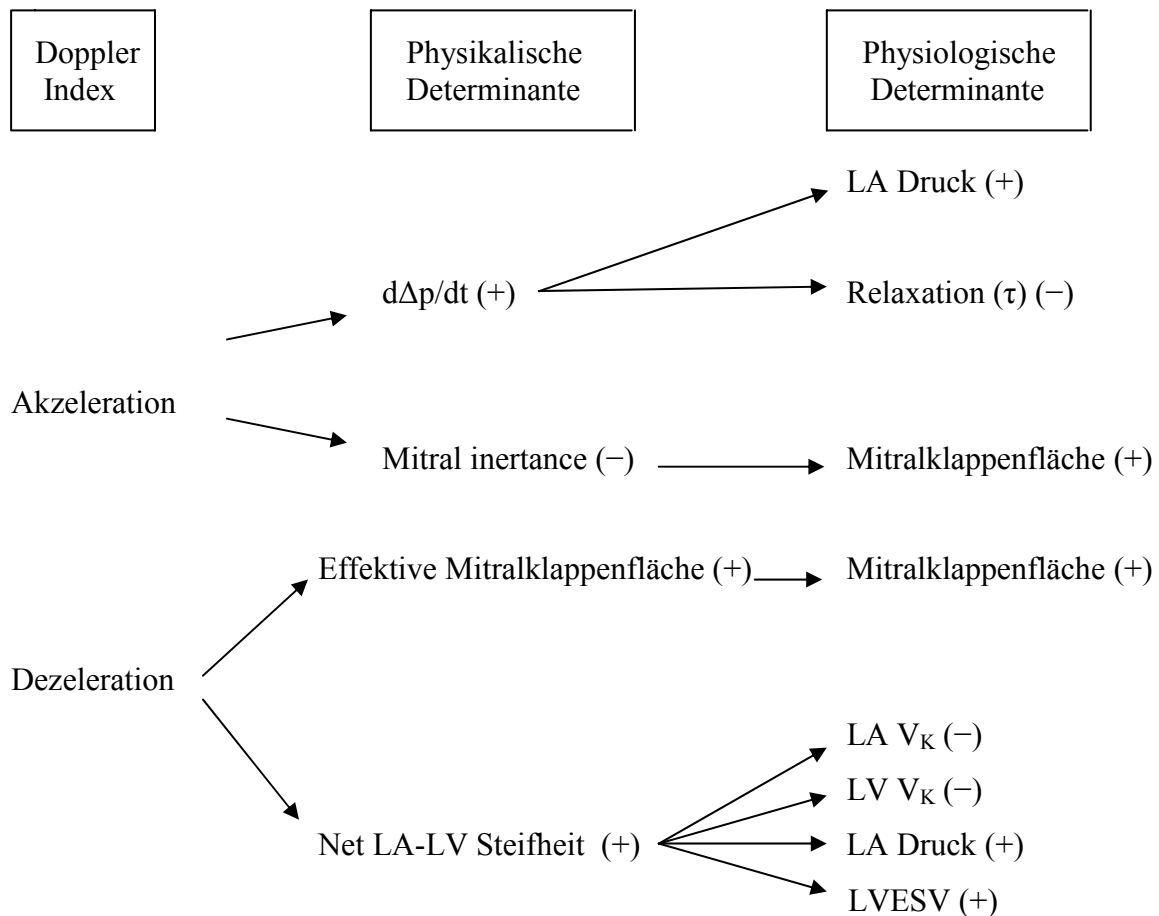


Abbildung 3-8: Synopsis der Zusammenhänge zwischen der Akzelerations- bzw. Dezelerationsgeschwindigkeit während der frühen Füllungsphase und deren physikalischer und physiologischer Determinanten. (+) und (-) zeigen direkte oder inverse Beziehungen zwischen den Parametern an. V_K = Volumenkonstante (das Volumen, das erforderlich ist, um den Druck in der jeweiligen Kammer um einen bestimmten Faktor zu erhöhen). LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen. (modifiziert nach Thomas 1991b).

Rein physikalisch betrachtet sind die Determinanten der A-Welle grundsätzlich identisch mit denen der frühen Füllungsphase. Die Beschleunigung des Flusses wird von der steigenden atrioventrikulären Druckdifferenz bestimmt, während die Dezelerationsphase die Aufhebung der Druckdifferenz beim Übertritt von Blut in den Ventrikel widerspiegelt.

Die Physiologie der atrialen Kontraktion ist jedoch wesentlich komplexer als die der passiven frühen Füllung. Die Stärke der atrialen Kontraktion ist einerseits direkt von der Vorlast (Füllungsvolumen des linken Vorhofes) abhängig (Alexander 1987), andererseits ist sie begrenzt durch den Widerstand des linken Ventrikels (Nachlast). Deshalb wird ein hoher linksatrialer Druck zum Zeitpunkt der atrialen Kontraktion, hervorgerufen z.B. durch inkomplette Relaxation oder Tachykardie, auch eine größere A-Welle zur Folge haben. Andererseits wird eine verringerte Compliance des Ventrikels (vermehrte Steifheit) das Gegenteil bewirken, weil das Blut in diesem Fall auch rückwärts in die Pulmonalvenen fließt.

Die systolische Funktion des linken Vorhofes spielt wahrscheinlich die Hauptrolle bei der Modifizierung der A-Welle, aber sie ist schwer zu erfassen und zu quantifizieren. Neben einigen theoretischen (Lau 1979, Meisner 1986) und tierexperimentellen Studien (Meisner 1985) hat die simultane Untersuchung des Dopplerflusses an der Mitralklappe und in den Pulmonalvenen hier wesentliche Erkenntnisse beigetragen (siehe 3.2.2).

3.4 Welche klinisch relevanten Größen sind mit Hilfe der Doppler Indizes bestimmbar?

Die **Relaxationskonstante** τ ist ein wichtiges Maß für die Relaxationseigenschaften während der frühen Füllungsphase. Sie konnte bisher jedoch nur invasiv ermittelt werden als:

$$\tau_{calc} = \frac{IVRT_{inv}}{(\ln[P_0] - \ln[P_{MV}])}$$

wobei IVRT die isovolumische Relaxationszeit, P_0 den linksventrikulären Druck beim Maximum von $-dp/dt$ und P_{MV} den linksventrikulären Druck bei Öffnung der Mitralklappe (Kreuzungspunkt von Vorhof- und Ventrikeldruckkurve) bedeuten. Die einfache Dopplerechokardiographische Messung von IVRT korreliert nur bei gleich bleibender Vorlast mit τ , was den Gebrauch dieses Doppler Index bei Kranken wesentlich einschränkt (Lewis 1980, Thomas 1992). Theoretische Überlegungen und in vivo Untersuchungen (Scalia 1997) ergaben eine gute Korrelation zwischen invasiv gemessener Relaxationskonstante τ und über Doppler Messungen ermitteltem τ_{Dopp} , wenn τ_{Dopp} als $IVRT_{Dopp}/[\ln(P_S) - \ln(P_{LA})]$ berechnet wurde, wobei IVRT aus dem klassischen Doppler ermittelt wurde, P_S der gemessene systolische Blutdruck war und P_{LA} mit 10mmHg angenommen wurde. Dieses empirisch ermittelte Modell wurde erfolgreich an Patienten validiert, so dass dieser wichtige Parameter der diastolischen Funktion mit einfachen echokardiographischen Methoden erfasst werden konnte.

Ein nichtinvasives Maß für die **Steifheit der linken Herzkammer** (left ventricular chamber stiffness) wurde in einem Tierversuch validiert (Little 1995). Theoretische Analysen (Thomas 1990, Thomas 1991b, Flachskampf 1992) hatten vorhergesagt, dass sich die Dezelerationsrate der frühen Füllungsphase direkt proportional zum linksatrialen Druck, zur Mitralklappenfläche und umgekehrt proportional zur Steifheit des während der Diastole verbundenen Kompartiments aus Vorhof und Ventrikel (sog. net stiffness) verhält. Da der Druck im linken Vorhof während der Dezelerationszeit der frühen Füllungsphase konstant ist, was eine sehr geringe Steifheit des Vorhofes bedeutet, sind alle Veränderungen allein von der

Steifheit des Ventrikels (K_{LV}) abhängig (Marino 2004). In diesem Falle ist tE_{dec} proportional $1/\sqrt{K_{LV}}$ (Ohno 1994). Die aufgrund theoretischer Analysen ermittelte Proportionalitätskonstante wurde am Tiermodell validiert. Für den Menschen ergibt sich die Beziehung:

$$K_{LV} = \left(\frac{tE_{dec} - 0.02}{0.07} \right)^{-2} \text{ mmHg/ml}$$

Es sind Korrelationen zwischen **pulmonalkapillarem Verschlussdruck** (p_w) – als indirektem Maß für den linksatrialen Druck – und verschiedenen Doppler Indizes beschrieben worden (Vanoverschelde 1995, Stork 1989, Mulvagh 1992, Nagueh 1995). Weil diese Indizes auch durch die ventrikuläre Relaxation beeinflusst werden, ist die indirekte Bestimmung des linksatrialen Druckes mit Fehlern behaftet, wenn die Relaxationskonstante τ nicht genau bekannt ist. Unter Einsatz des Color M-mode Doppler konnte gezeigt werden (Garcia 1997, Garcia 2000), dass der Quotient E_{vmax}/v_p (E_{vmax} = v_{max} der frühen Füllung im klassischen Doppler, v_p = Geschwindigkeit der frühen Füllung im Color M-mode Doppler) besser mit p_w korreliert als alle anderen nichtinvasiven Indizes ($r = 0,8$, $p < 0,001$; $p_w = 5,27 \times [E_{vmax}/v_p] + 4,6$ mmHg).