

## 4 In den Arbeiten verwendete Methoden

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden von mir und drei in die Studien eingewiesenen erfahrenen Kolleginnen und Kollegen durchgeführt (H.K., K.B., I.S.; siehe Danksagungen). Die Aufzeichnung und Auswertung der Daten erfolgte auf den Ultraschallbildverarbeitungssystemen 77020AC und Sonos 1500 der Firma Hewlett-Packard mit Sektorschallköpfen einer Frequenz von 2,5 MHz bis 7 Mhz. Die Patienten wurden in unseidiertem Zustand in Linksseitenlage und in Rückenlage untersucht. Die Atmung wurde nicht aufgezeichnet. Bei M-mode Messungen und Messungen aus dem 2-dimensionalen Schnittbild wurden die Werte von 4, bei Doppler Messungen die Werte von 6 konsekutiven Herzaktionen gemittelt (Abb. 4-1). Die isovolumische Relaxationszeit (IVRT) wurde ausschließlich aus Dopplersignalen ermittelt (Abb. 4-2).

### 4.1 Diastolische Funktionsparameter

Die Anwendung des gepulsten (PW) oder des kontinuierlichen (CW) Doppler-Verfahrens erlaubt quantitative Messungen des Blutflusses in einem Gefäßgebiet und die Bestimmung von Druckgradienten zwischen zwei Kompartimenten.

Die Zuverlässigkeit, mit der ein Parameter aus der Dopplerkurve berechnet werden kann, hängt wesentlich vom Winkel zwischen Doppler-Messtrahl und der Blutflussrichtung ab. Die Abhängigkeit wird mit folgender Funktion beschrieben:

$$fd = \frac{(fs)2v \cdot \cos(\alpha)}{c}$$

v = Schallwellengeschwindigkeit physiologisches Signal, c = Schallwellengeschwindigkeit Doppler,  $f_d$  = sog. Dopplershift,  $f_s$  = Source Frequenz

Wenn die Quellfrequenz und die Dopplerfrequenz sich nicht verändern, wovon man unter klinischen Bedingungen ausgehen kann, ist der Dopplershift  $f_d$  direkt proportional zu v, d.h. zum Quellsignal. Von erheblicher Bedeutung ist allerdings der Winkel zwischen Schallquelle und Empfänger, der mit seinem Kosinus in die Berechnung des Dopplershifts eingeht. Bis zu einem Winkel von 25 Grad ist  $\cos(\alpha)$  allerdings größer 0,9 und für klinische Verhältnisse konventionsgemäß vernachlässigbar.

Die Registrierung des Mitralklappenmusters erfolgte aus dem apikalen 4-Kammerblick mit dem PW Doppler Sample im Trichter der Klappe. Es wurde keine Winkelkorrektur vorgenommen und Registrierwinkel bis 20 Grad toleriert.

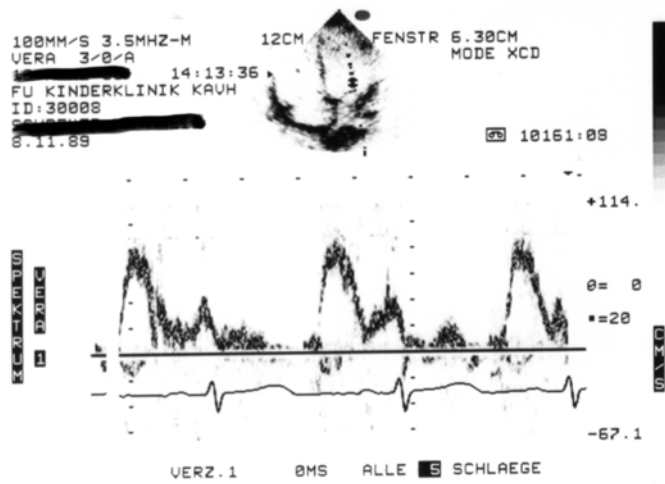


Abbildung 4-9:4-Kammerblick mit typischer Position des Dopplersamples im Trichter der Mitralklappe (Sektorbild oben). Darunter Doppler-Flusssignal der linksventrikulären Füllung während dreier Herzzyklen.

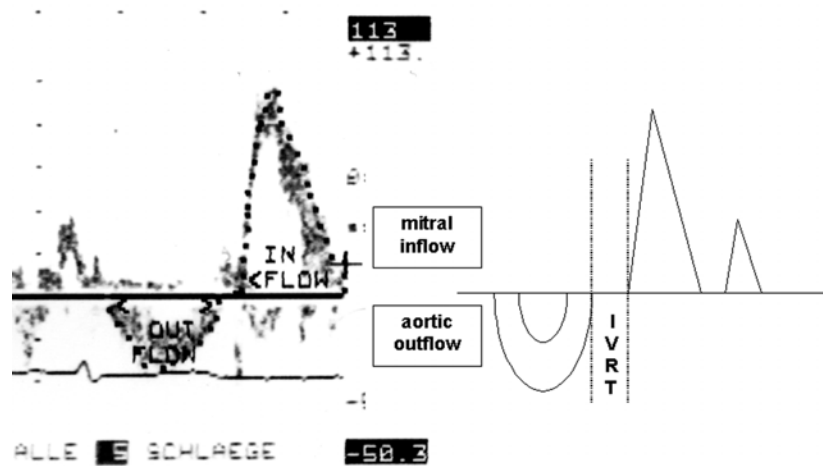


Abbildung 4-10: Messmethode zur Ermittlung der isovolumischen Relaxationszeit (IVRT)

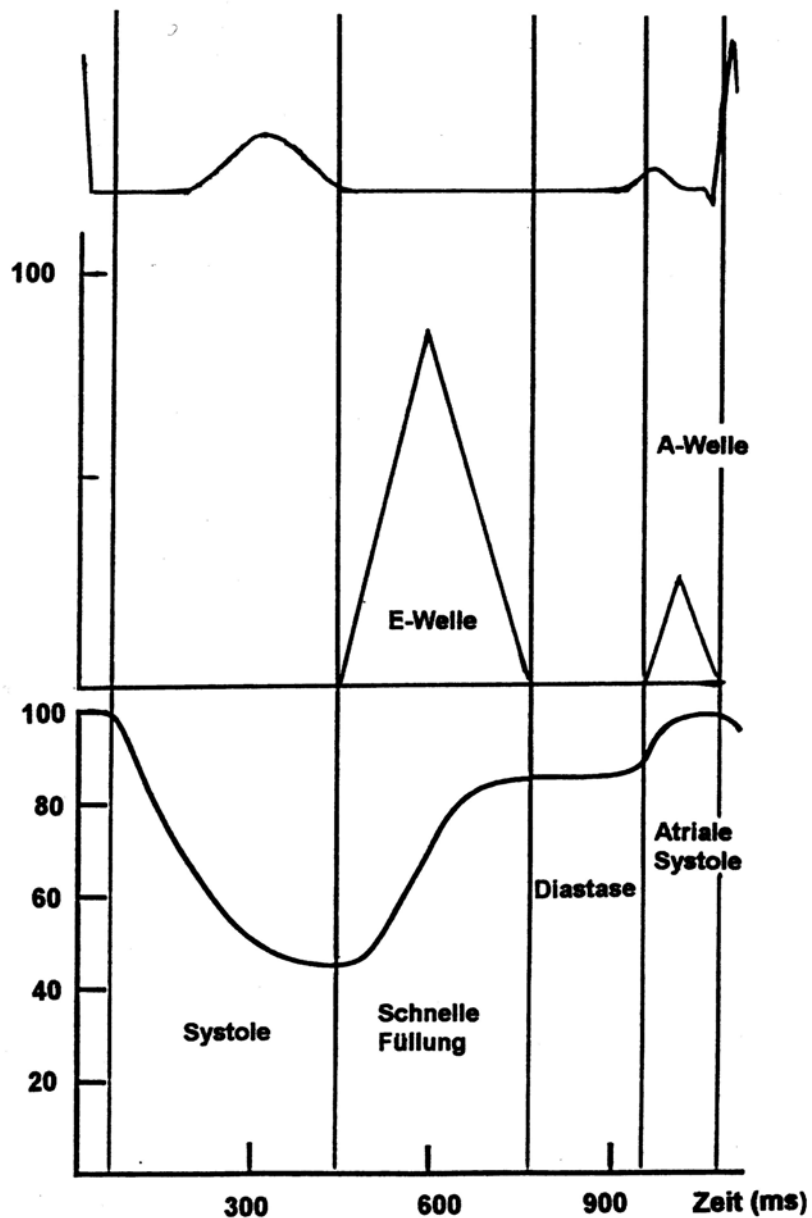


Abbildung 4-11: Darstellung der Ventrikelfüllung in Diastole. Oben: EKG-Signal. Mitte: Doppler-Signal (cm/s). Unten Volumendiagramm des linken Ventrikels (%). In der frühen (passiven) Füllungsphase gelangt durch den Ventilebenenmechanismus normalerweise 80% des enddiastolischen Volumens in den Ventrikel. Es folgt die Phase des minimalen Flusses, die Diastase. In der atrialen Systole pumpt der Vorhof das restliche Schlagvolumen in den Ventrikel. Dargestellt sind Verhältnisse, wie sie ab Schulalter bis zum jungen Erwachsenenalter typisch sind. Bei kleineren Kindern und Erwachsenen nach dem 50. Lebensjahr liegt der Anteil der atrialen Systole deutlich über 20%.

Aus dem Doppler-Flusssignal der Mitralklappe bzw. des linksventrikulären Ausflusstraktes wurden folgende Messungen vorgenommen bzw. Indices errechnet:

Evmax	Maximalgeschwindigkeit der frühen Füllungsphase
Avmax	Maximalgeschwindigkeit der atrialen Füllungsphase
E/Avmax	Verhältnis der Maximalgeschwindigkeiten beider Füllungsphasen
E-TVI	Zeit-Geschwindigkeit-Integral in der frühen Füllungsphase
A-TVI	Zeit-Geschwindigkeit-Integral in der atrialen Füllungsphase
E/A-TVI	Verhältnis der TV-Integrale beider Füllungsphasen
TVI <sub>total</sub>	Zeit-Geschwindigkeit-Integral der gesamten Ventrikelfüllung
AFF	atriale Füllungsfraktion
HMV	Herzminutenvolumen
tEacc	Akzelerationszeit der frühen Füllungsphase
tEdec	Dezelerationszeit der frühen Füllungsphase
Eacc rate	Akzelerationsrate der frühen Füllung
Edec rate	Dezelerationsrate der frühen Füllung
IVRT	Isovolumische Relaxationszeit
NPFR	Normalisierte Peak Filling Rate

Das Zeit-Geschwindigkeit-Integral der E-Welle und der A-Welle wurde berechnet als:

$$TVI = T_j \times \sum_{j=1}^N V_j \text{ cm}$$

V<sub>j</sub> = Geschwindigkeit im Punkt j, T<sub>j</sub> = Zeitabstand zwischen den Punkten V<sub>j-1</sub> und V<sub>j</sub>, N = Anzahl der Kurvenabschnitte.

Die atriale Füllungsfraktion wurde berechnet als:

$$AFF = \frac{A - TVI}{E - TVI + A - TVI}$$

Das Herzminutenvolumen wurde berechnet als:

$$HMV = \frac{A \cdot TVI_{total} \cdot HF}{KOF} \text{ l/m}^2/\text{min}$$

A = Klappenfläche (aus dem Durchmesser im 4-K-Blick errechnet), HF = Herzfrequenz, KOF = Körperoberfläche, TVI<sub>total</sub> = gesamtes Zeit-Geschwindigkeits-Integral während der Diastole

Die Akzelerationsrate ( $E_{acc_{rate}}$ ) und die Dezelerationsrate ( $E_{dec_{rate}}$ ) der frühen Füllung sind frequenzkorrigierte Parameter der frühen Relaxation und wurden berechnet als:

$$E_{acc_{rate}} = \frac{Ev_{max}}{tE_{acc}} \text{ m/s}^2 \quad \text{bzw.} \quad E_{dec_{rate}} = \frac{Ev_{max}}{tE_{dec}} \text{ m/s}^2$$

$Ev_{max}$  = Spitzengeschwindigkeit der frühen Füllungsphase,  $tE_{acc}$  = Akzelerationszeit,  $tE_{dec}$  = Dezelerationszeit.

Die normalisierte Peak filling rate, ein vorlastunabhängiger Parameter zur Beurteilung der Relaxation des linken Ventrikels (Bowman 1988), wurde berechnet als:

$$NPFR = \frac{Ev_{max}}{TVI_{total}} /s$$

$Ev_{max}$  = Spitzengeschwindigkeit der frühen Füllungsphase,  $TVI_{total}$  = gesamtes Zeit-Geschwindigkeitsintegral.

## 4.2 Systolische Funktionsparameter, Muskelmasse und Ventrikelvolumina

M-mode Echokardiogramme wurden in der parasternalen Längsachse in der größtmöglichen Vergrößerung aufgezeichnet. Die Auswertung erfolgte nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (Sahn 1978) nach der leading edge Methode. Der endsystolische Ventrikelradius wurde zum Zeitpunkt der tiefsten Abwärtsbewegung des Ventrikelseptums bestimmt, der enddiastolische Durchmesser zu Beginn des QRS-Komplexes.

Die Auswurfzeit (LVET) wurde aus dem Aortenklappenechomuster entnommen und nur für die Berechnung der zirkumferenziellen Faserverkürzungsgeschwindigkeit (VCF) benutzt, wenn die Herzfrequenzdifferenz zwischen Ventrikel- und Aortenklappen-M-mode-Aufzeichnung weniger als 5% betrug.

Die linksventrikuläre Verkürzungsfraction, oder auch fractional shortening (FS) genannt, wurde berechnet als:

$$FS = \frac{LVEDD - LVEDS}{LVEDD}$$

EDD=enddiastolischer Durchmesser, EDS=endsystolischer Durchmesser.

Die FS kann auf die Nachlast normiert werden und wird dann als Faserverkürzungsgeschwindigkeit oder velocity of circumferential fibershortening (VCF) bezeichnet:

$$VCF = FS \cdot \frac{1}{LVET} \text{ circ/s}$$

LVET = linksventrikuläre Ejektionszeit.

Führt man zusätzlich eine Herzfrequenzfrequenznormierung (Bazett 1918) durch, erhält man die sog. frequenzkorrigierte Faserverkürzungsgeschwindigkeit:

$$VCFc = \frac{VCF}{\sqrt{R - R}} \text{ circ/s}$$

R-R = Dauer des Herzzyklus in Sekunden, circ = Zirkumferenzen, s = Sekunde.

Die linksventrikuläre Wandbelastung wurde als Peak Systolic Wall Stress (nach Sandor 1992) bestimmt:

$$PSWS = 1,35 \cdot \frac{LVESD \cdot RR_{syst}}{4 \cdot LVPWS \cdot \left(1 + \frac{LVPWS}{LVESD}\right)} \text{ g/cm}^2$$

LVESD = endsystolischer Durchmesser des LV, LVPWS = endsystolische Dicke der linksventrikulären Hinterwand, RR<sub>syst</sub> = systolischer Blutdruck.

Zur Berechnung der linksventrikulären Muskelmasse wurde die von der American Society of Echocardiography empfohlene Messmethode angewandt (Devereux 1977) und die Muskelmasse nach folgender Formel berechnet:

$$Mass = 1,04 \cdot \left[ (LVEDD + IVSD + LVPWD)^3 - LVEDD^3 \right] \text{ g}$$

1,04 = spezifisches Gewicht des Myokards, EDD = enddiastolischer Ventrikeldurchmesser, IVSD = enddiastolischer Durchmesser des Ventrikelseptums, PWD = enddiastolischer Durchmesser der Hinterwand.

Auf den Korrekturfaktor (-14g bzw. -13,6g) wurde bewusst verzichtet, um die linksventrikuläre Muskelmasse in einer Gruppe mit sehr unterschiedlichen Körperoberflächen vergleichbar zu machen. Diese Modifikation ist auch von anderen Autoren mit demselben Argument angewandt worden (Huwez 1994). Die Muskelmasse wurde auf die Körperoberfläche (KOF) normiert und ergab somit den Muskelmassenindex:

$$MM \text{ Index} = \frac{Mass}{m^2 KOF} \text{ g/m}^2$$

Die Ventrikelvolumina wurden im apikalen 4-Kammerblick nach einer vereinfachten Flächen/Längsachsenformel (SP-Ellipse), berechnet (1):

$$\text{EDV} = \frac{8}{3\pi} \cdot \frac{(VFD)^2}{VLD} \text{ ml} \quad \text{bzw.} \quad \text{ESV} = \frac{8}{3\pi} \cdot \frac{(VFS)^2}{VLS} \text{ ml}$$

VFS = Fläche des Ventrikels in Systole, VLS = Ventrikellängsachse in Systole, VFD = Fläche des Ventrikels in Diastole, VLD = Ventrikellängsachse in Diastole, ESV = endsystolisches Volumen, EDV = enddiastolisches Volumen

### 4.3 Statistische Methoden

Wir benutzten das Programm: Statistical Package for Social Sciences (SPSS) für Microsoft Windows in den Versionen 6.0 bis 11.0. Medianwerte und Perzentilen oder Mittelwerte und Standardabweichungen wurden für jeden Parameter bestimmt. Unterschiede zwischen Gruppen wurden immer mit dem Kruskal-Wallis signed rank test beurteilt. Die Zuordnung der Parameter zu Altersgruppen erfolgte probatorisch nach visueller Inspektion der Parameterverläufe und wurde durch one-way analysis of variance (ANOVA) unterstützt. Der statistische Einfluss zugrunde liegender physiologischer und morphologischer Variabler (unabhängige Variable) auf diastolische Flussparameter (abhängige Variable) wurde mit multivariater ANOVA untersucht. Die Aussagekraft eines Modells (Modell fit) wurde mit verbundenen multivariaten Bonferroni Tests beurteilt. Die multiple lineare Regressionsanalyse wurde benutzt, um Regressionsgleichungen aller normal verteilten diastolischen Flussparameter und Zeitintervalle zu erhalten. Die Normalverteilung der Parameter wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov goodness of fit Test beurteilt. Eine komplette Residualanalyse inklusive Durbin-Watson Statistik wurde durchgeführt, um die Validität der angewandten Modelle zu prüfen. Statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% angenommen.