

5 Ergebnisse

5.1 Diastolische Funktion bei gesunden Kindern und Adoleszenten (1, 2, 4, 7)

Das Zeit-Geschwindigkeits Integral der frühen Füllungsphase (E-TVI) steigt stetig von der Geburt bis zum Ende des zweiten Lebensjahrzehnts (Abb. 5-1). Veränderungen dieses Parameters hängen hauptsächlich mit der Zunahme des Schlagvolumens und dem Wachstum der Mitralklappenfläche, geringfügig auch mit der Herzfrequenz und mit dem Muskelmassenindex des linken Ventrikels zusammen. Dieses Modell erklärt 79 Prozent der beobachteten Parameterveränderungen bei Kindern und Jugendlichen. Bei Neugeborenen und Säuglingen ist allein das Verhältnis von Schlagvolumen zur Mitralklappenfläche ausschlaggebend und erklärt 93 Prozent der Veränderungen.

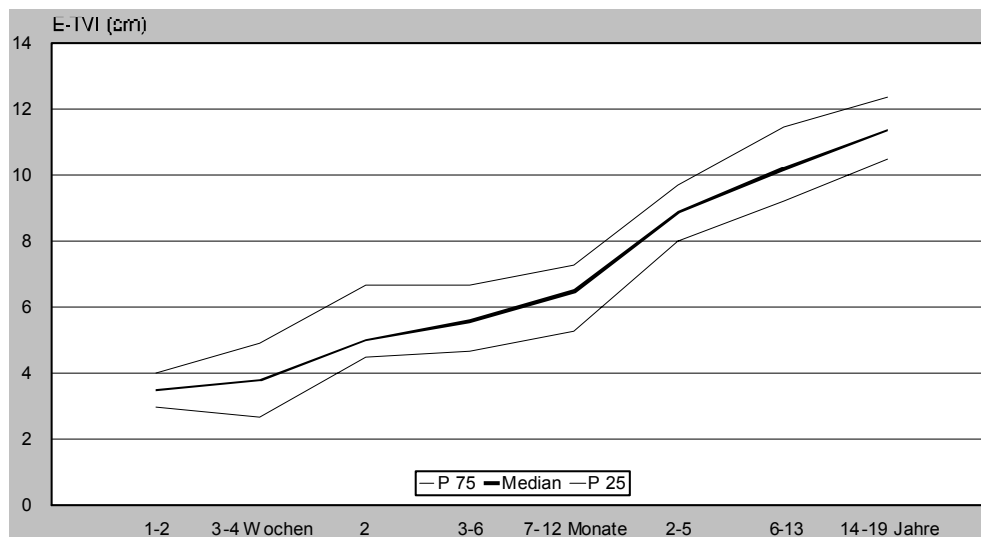


Abbildung 5-12: Median und Quartilen des Zeit-Geschwindigkeitsintegrals der frühen Füllungsphase (E-TVI).

Die Spitzengeschwindigkeit der frühen Füllungsphase (E_{vmax}) steigt während der ersten 3 Lebensmonate und erreicht dann ein stabiles Niveau bis zum Ende des zweiten Lebensjahrzehnts (Abb. 5-2). Nach Erreichen dieses Plateaus ist nur noch eine minimale Abhängigkeit der individuellen Werte von Schlagvolumen und Mitralklappengröße, aber nicht mehr von der Herzfrequenz nachweisbar. In den ersten Lebensmonaten erklärt eine Interaktion von Schlagvolumen, Mitralklappenfläche, Herzfrequenz und zu einem sehr geringen Teil auch das Verhältnis zwischen Kontraktilität und Wandspannung ($VCF_c/PSWS$) 83 Prozent der Parameterveränderungen.

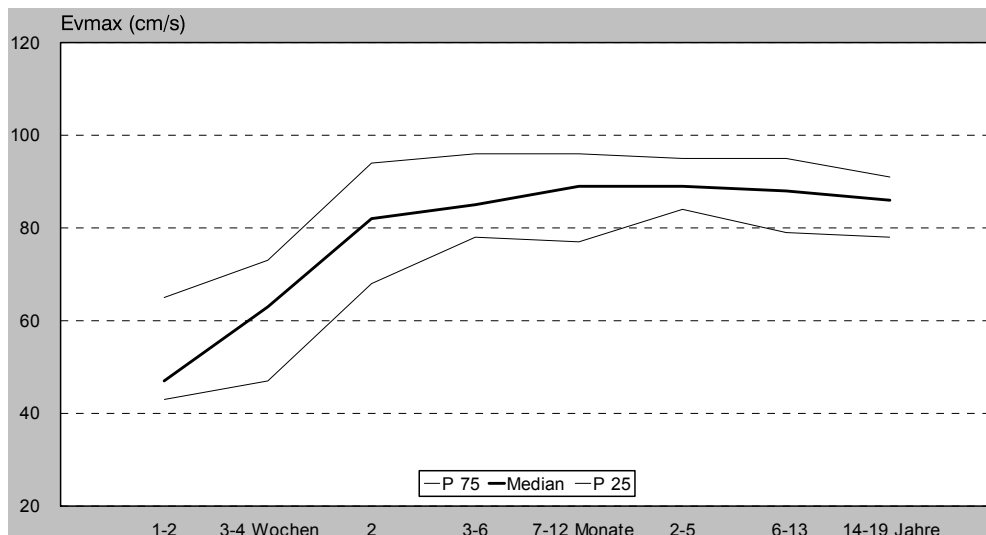


Abbildung 5-13: Median und Quartilen der Spitzengeschwindigkeit der frühen Füllungsphase (Evmax).

Das Zeit-Geschwindigkeits Integral der atrialen Füllungsphase (A-TVI) steigt nach der Geburt an, um ebenfalls im dritten bis sechsten Lebensmonat in stabile Werte bis zum Ende des zweiten Lebensjahrzehnts einzumünden (Abb. 5-3). Einzig signifikante modulierende Faktoren sind Schlagvolumen und Mitralklappenfläche, die bis zum Alter von zwei Jahren 65 Prozent der beobachteten Varianz dieses Parameters erklären. Mit zunehmendem Alter, insbesondere ab Adoleszenz, ist A-TVI zusätzlich positiv mit der Herzfrequenz korreliert.

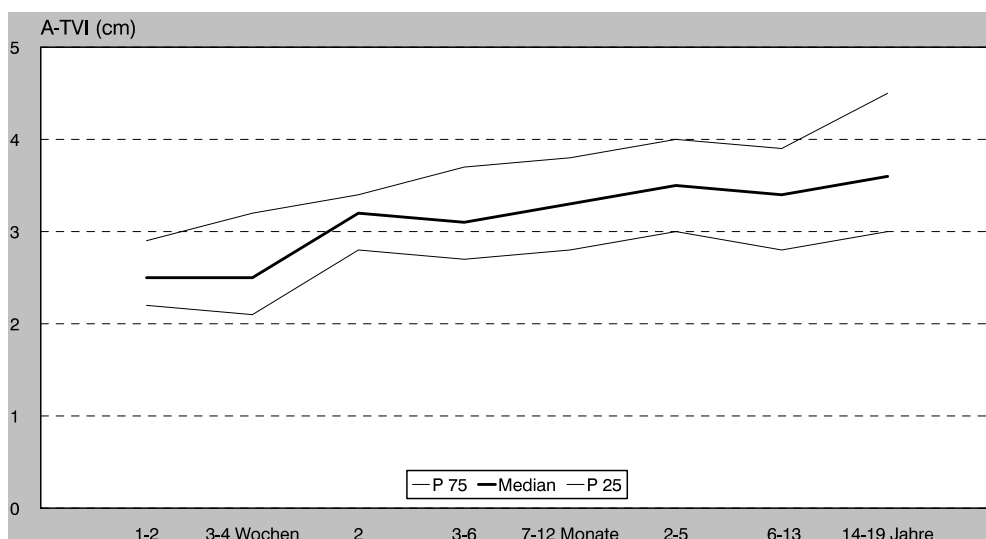


Abbildung 5-14: Median und Quartilen des Zeit-Geschwindigkeitsintegrals der atrialen Füllungsphase (A-TVI).

Die Spitzengeschwindigkeit der atrialen Füllungsphase (Avmax) beschreibt einen parabolischen Verlauf (Abb. 5-4). Sie steigt bis zum dritten Lebensmonat an, um dann ab dem zweiten Lebenshalbjahr bis zum Ende des zweiten Lebensjahrzehnts wieder auf Werte abzufallen, die man bei Neugeborenen findet. Bei älteren Säuglingen erklären Herzfrequenz, Schlagvolumen und Mitralklappenfläche immerhin 78 Prozent der Varianz. Ein interessantes

Phänomen wird während der ersten beiden Lebensjahre beobachtet: während des ersten Lebenshalbjahres werden 82 Prozent der Parameterveränderungen überwiegend von der Dezelerationsrate der frühen Füllungsphase (zu 62%), und in abfallender Stärke von Schlagvolumen und Mitralklappenfläche (zu 14%), Herzfrequenz (zu 4%) und enddiastolischem Ventrikelvolumen (zu 4%) erklärt. Danach verlieren Edec rate und enddiastolisches Ventrikelvolumen ihren Einfluss völlig, und Herzfrequenz (zu 33%), Schlagvolumen und Mitralklappenfläche (zu 24%) werden Haupteinflussfaktoren, die jedoch insgesamt nur 56 Prozent der Parametervarianz erklären.

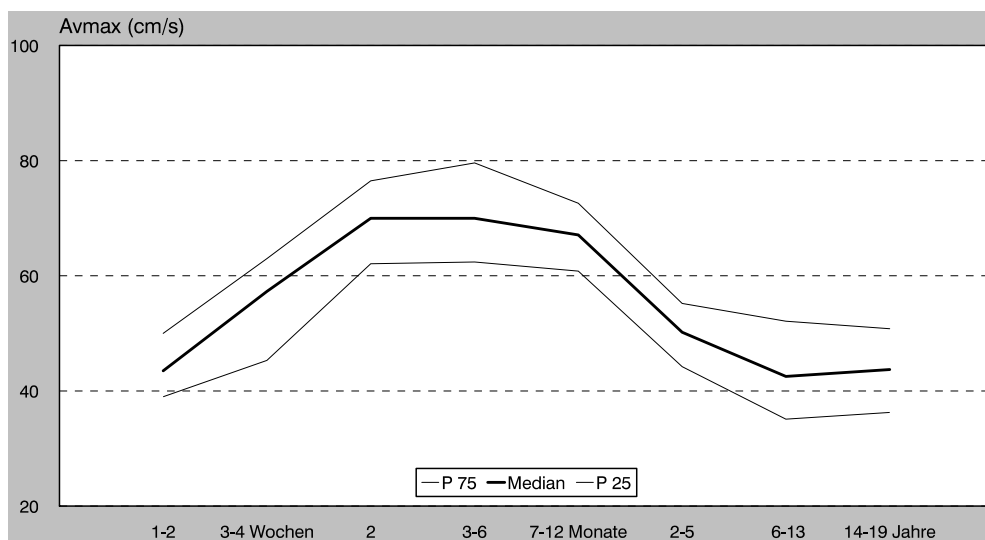


Abbildung 5-15: Median und Quartilen der Spitzengeschwindigkeit der atrialen Füllungsphase (Avmax).

Schlagvolumen und Mitralklappenfläche haben einen herausragenden Einfluss auf die oben referierten diastolischen Parameter. Nach der Geburt liegt das Schlagvolumen, das durch die Mitralklappe fließt, bei $6,8 \pm 2$ ml, steigt dann rasch bis zum zweiten Lebensjahr auf $10,1 \pm 2$ ml und während der darauf folgenden 18 Jahre auf $15,1 \pm 2$ ml jeweils pro Quadratzentimeter Mitralklappenfläche an. Die Herzfrequenz steigt zunächst von 122 ± 16 Schlägen pro Minute bei Neugeborenen auf 143 ± 13 Schlägen pro Minute bei 3 Monate alten Säuglingen, um danach langsam bis auf Werte von 72 ± 15 Schlägen pro Minute bei jungen Erwachsenen abzufallen (Abb. 5-5).

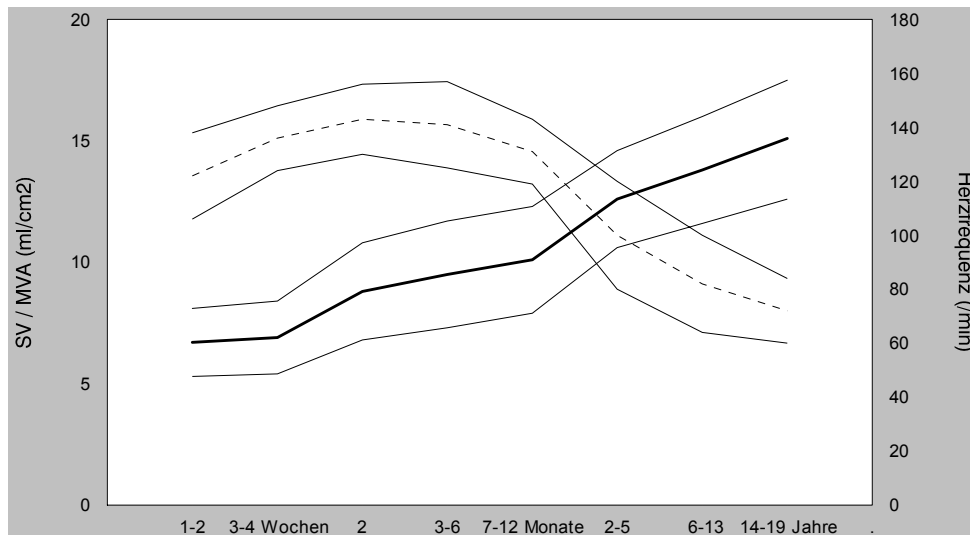


Abbildung 5-16: Mediane und Quartilen des auf die Mitralklappenfläche normierten Schlagvolumens (SV/MVA, durchgezogener Median) und der Herzfrequenz (gestrichelter Median).

Bei den diastolischen Zeitintervallen bestehen ebenfalls beachtenswerte Parameterveränderungen. Die Akzelerationszeit der frühen Füllungsphase (t_{Eacc}) verändert sich in den ersten zwei Lebensjahren nur marginal von 49 ± 10 ms auf 60 ± 7 ms. Die Dezelerationszeit (t_{Edec}) der frühen Füllungsphase fällt zunächst nach der Geburt bis zum zweiten Lebensmonat ab, um dann bis Ende des zweiten Lebensjahres wieder auf Werte anzusteigen, die im Mittel 20 Prozent höher liegen als bei Neugeborenen.

Die Quotienten aus E_{vmax} und der Dauer der Beschleunigung bzw. Retardierung der Flussgeschwindigkeit ergeben die Akzelerationsrate (Eacc rate) bzw. die Dezelerationsrate der frühen Füllungsphase (Edec rate). Beide Parameter steigen während der ersten beiden Lebensmonate signifikant an, um im Verlauf von zwei Lebensjahrzehnten dann wieder das Neugeborenenenniveau zu erreichen (Abb. 5-6). Für beide lassen sich in der multiplen Regression Modelle finden, die jeweils etwa 70 Prozent der Parameterveränderungen erklären. Die Eacc rate ist hauptsächlich von Schlagvolumen und Mitralklappenfläche (zu 57%), weniger von der Herzfrequenz (zu 16%) abhängig, bei der Edec rate verhält es sich umgekehrt (SV/MVA zu 23%, HF zu 45%).

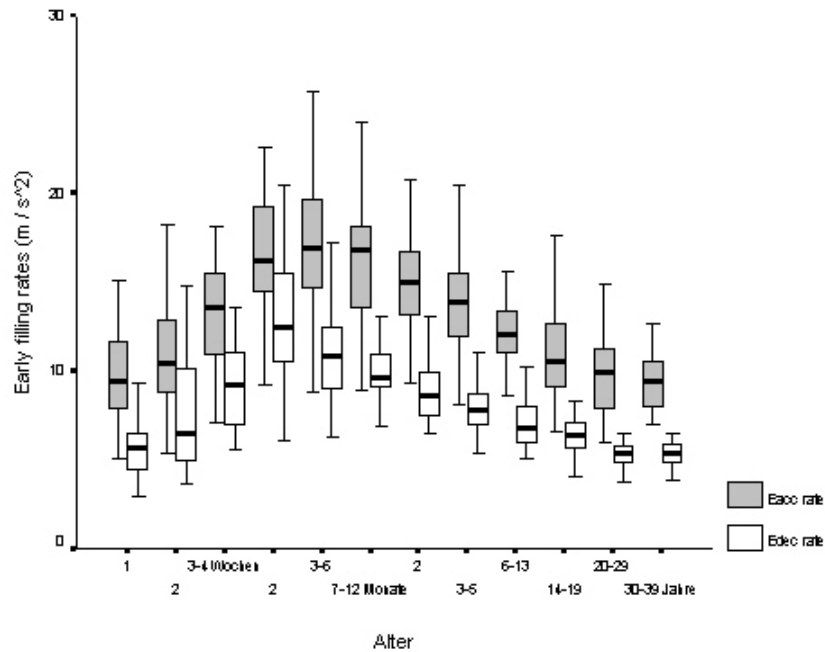


Abbildung 5-17: Box and Whisker Plot der Akzelerationsrate (grau) und der Dezelerationsrate der frühen Füllungsphase. Dargestellt sind die Mediane, die Quartilen (Begrenzungen der Kästen) und das 95% Konfidenzintervall.

Die auf das Schlagvolumen normalisierte Peak Filling Rate (NPFR), ein vorlastunabhängiges Maß für die diastolische Funktion des Ventrikels, zeigt wie die tEacc rate und tEdec rate einen parabolischen Verlauf mit einem raschem Anstieg auf ein Maximum um den zweiten Lebensmonat herum und anschließend langsamem Abfall bis zum Erwachsenenalter (Abb. 5-7).

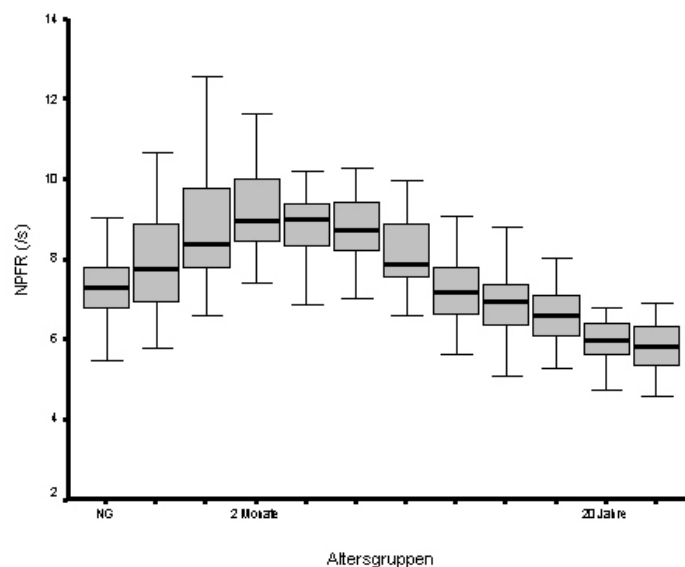


Abbildung 5-18: Box and Whisker Plot der auf das Schlagvolumen normalisierten Peak filling rate (NPFR).

Die isovolumische Relaxationszeit (IVRT) ändert sich in den ersten beiden Lebensmonaten rasch und fällt von 59 ± 7 ms auf 44 ± 4 ms, ein Niveau auf dem sie bis ins Schulalter bleibt, um dann bis zum Ende des zweiten Lebensjahrzehnts auf Erwachsenenwerte anzusteigen (Abb. 5-8).

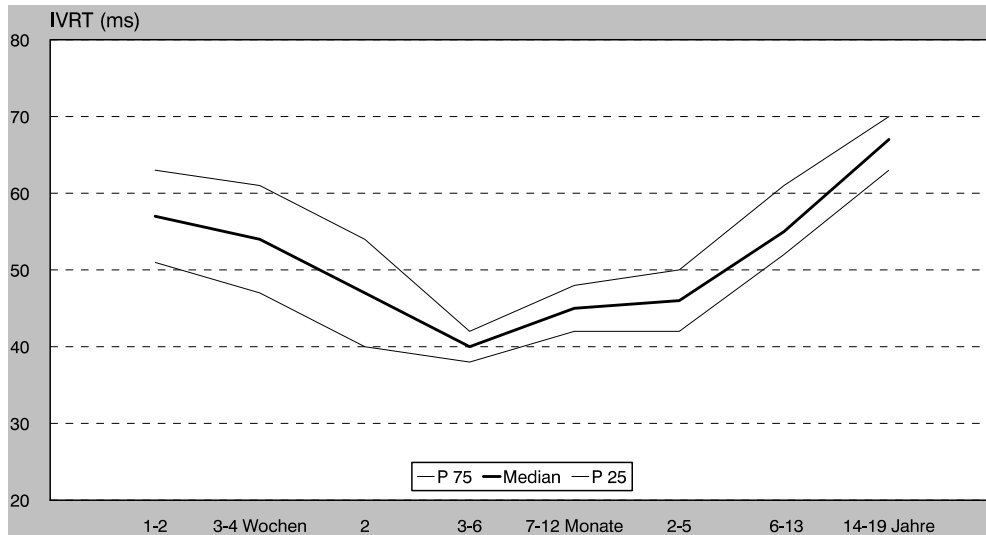


Abbildung 5-19: Median und Quartilen der isovolumischen Relaxationszeit (IVRT).

Nach der Geburt ist die IVRT zunächst nicht herzfrequenzabhängig. Ab drittem Lebensmonat besteht hingegen eine deutliche Korrelation zur Herzfrequenz, die eine Frequenzkorrektur sinnvoll erscheinen ließ. Führt man diese Korrektur nach Bazett (Bazett 1918) durch, erhält man die frequenzkorrigierte isovolumische Relaxationszeit (IVRT_c), die vom Säugling bis zum Adoleszenten 63 ± 7 ms beträgt (Abb. 5-9).

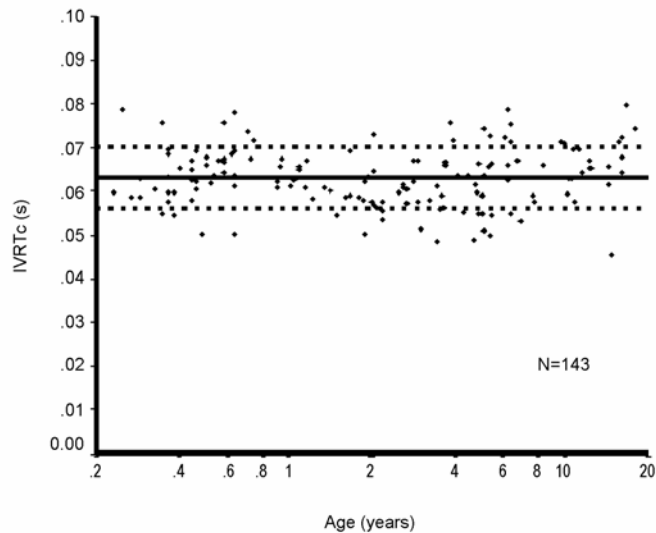


Abbildung 5-20: Die auf die Herzfrequenz normierte isovolumische Relaxationszeit (IVRTc) hat einen konstanten Wert im Kindes- und Adoleszentenalter. Dargestellt sind Mittelwert (durchgezogene Linie) und Standardabweichung (gepunktete Linien).

5.2 Diastolische Funktion bei Frühgeborenen (5)

In dieser Studie wurden die Unterschiede diastolischer Flussparameter zwischen Frühgeborenen von 25 bis 32 Schwangerschaftswochen und reif Geborenen während der ersten sechs Lebensmonate untersucht. Es wurden Normwerte für sehr untergewichtige Frühgeborene bestimmt und es konnte die Reifungsdynamik der diastolischen Funktion des linken Ventrikels bei frühgeborenen Kindern untersucht werden.

Nach der Geburt waren die Zeit-Geschwindigkeits Integrale und Spitzengeschwindigkeiten beider Füllungsphase bei Frühgeborenen signifikant niedriger als bei reifen Neugeborenen. Die atrialen Füllungsparameter (A-TVI und Avmax) erreichten die Werte reif geborener Säuglinge im zweiten Lebensmonat. Die Spitzengeschwindigkeit der frühen Füllungsphase (Evmax) war zu diesem Zeitpunkt noch signifikant niedriger bei den Frühgeborenen (57 ± 12 vs 81 ± 14 cm/s, $P < 0.01$) und schloss erst im dritten Lebensmonat zu den Werten reif geborener Säuglinge auf. Die Unterschiede beim Zeit-Geschwindigkeits Integral der frühen Füllungsphase waren auch nach 6 Monaten noch nachweisbar. Frühgeborene hatten in den ersten beiden Lebensmonaten eine persistierend hohe atriale Füllungsfraktion (0.51 ± 0.07), während sie bei reif geborenen Säuglingen kontinuierlich von der Geburt an abnahm (von 0.41 ± 0.06 auf 0.37 ± 0.05). Die isovolumische Relaxationszeit (IVRT) war der einzige Parameter, bei dem keine Unterschiede zwischen Frühgeborenen und reif Geborenen bestanden.

Das auf die Mitralklappenfläche normierte Schlagvolumen verdoppelte sich im Beobachtungszeitraum bei den Frühgeborenen von $4 \pm 1 \text{ ml/cm}^2$ auf $7.9 \pm 1.5 \text{ ml/cm}^2$, während es bei den reif Geborenen nur um 37% von $6.9 \pm 1.6 \text{ ml/cm}^2$ auf $9.5 \pm 2.2 \text{ ml/cm}^2$ anstieg.

Die Reifungsperiode der diastolischen Funktion des linken Ventrikels scheint bei den Frühgeborenen um etwa einen Monat verlängert, wenn man sich auf das chronologische Alter nach Geburt bezieht. Bezieht man sie auf das korrigierte Alter der Säuglinge, erkennt man hingegen sogar eine geringe Akzeleration der Ausreifung der diastolischen Funktion.

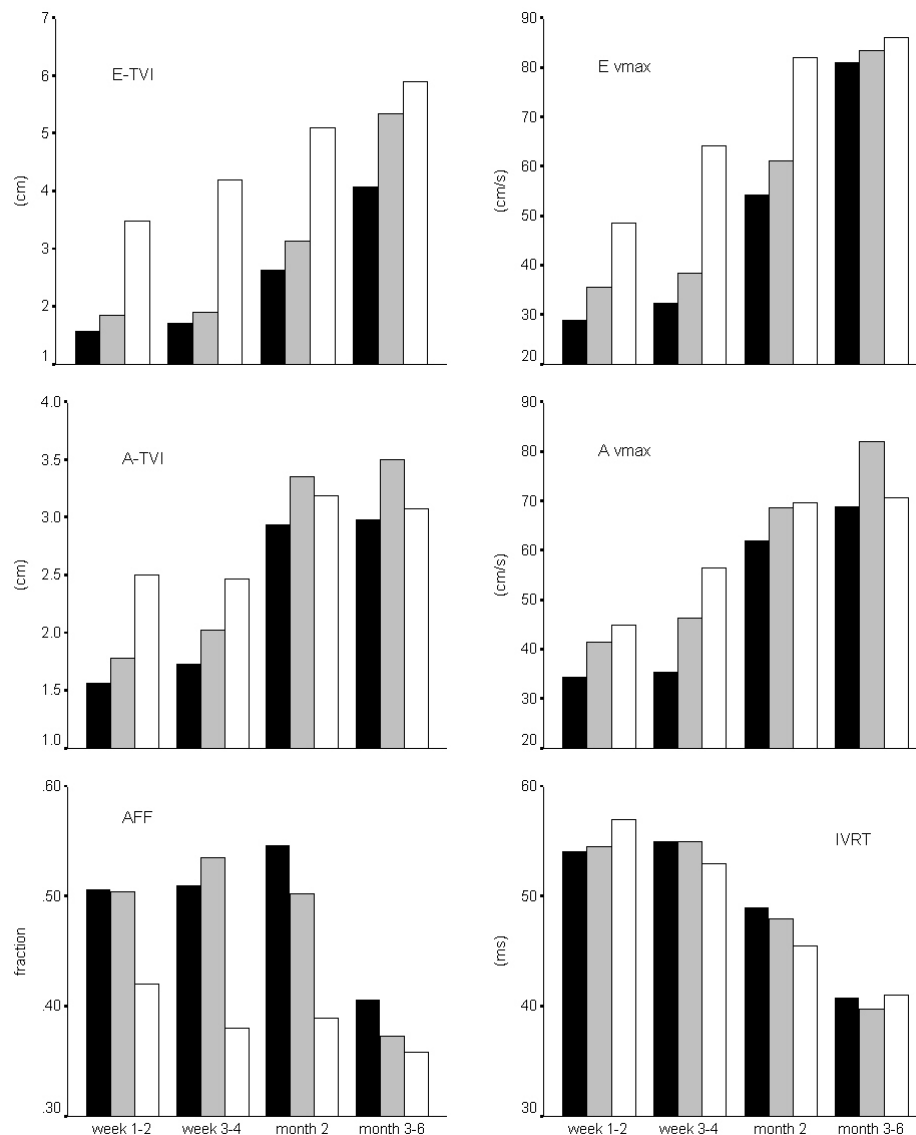


Abbildung 5-21: Dargestellt sind die Medianwerte der Zeit-Geschwindigkeitsintegrale der frühen und atrialen Füllungsphase (E-TVI bzw. A-TVI), die Spitzengeschwindigkeiten der frühen und atrialen Füllungsphase (E_{vmax} bzw. A_{vmax}), die atriale Füllungsfraktion (AFF) und die isovolumische Relaxationszeit (IVRT) jeweils getrennt für Frühgeborene mit Geburtsgewicht zwischen 500 und 999g (schwarze Balken), für Frühgeborene mit Geburtsgewicht zwischen 1000 und 1499g (graue Balken) und Reifgeborene (offene Balken) im Verlauf von der Geburt bis zum 6. Lebensmonat. Für alle Parameter außer IVRT bestehen in der Neonatalperiode signifikante Unterschiede. Bei E-TVI persistieren diese Unterschiede bis zum Ende des ersten Lebenshalbjahres. Auffällig ist auch die persistierend hohe AFF bis zum 2. Lebensmonat der Frühgeborenen.

5.3 Diastolische Funktion bei Frühgeborenen mit erhöhter Vorlast (3, 6)

In einer Querschnittsstudie an 73 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g untersuchten wir während der ersten 14 Lebenstage Doppler-echokardiographisch den Einfluss der Volumenbelastung durch einen persistierenden Ductus arteriosus (PDA) auf die diastolische Funktion des linken Ventrikels. Bei 29 der 73 sehr untergewichtigen Frühgeborenen ließ sich zum Untersuchungszeitpunkt ein PDA darstellen. Bei den restlichen 44 Kinder konnte ein PDA ausgeschlossen werden, sie dienten als Kontrollgruppe. Beide Gruppen unterschieden sich im Median des Gestationsalters (27,1 vs 29,0 SSW, $p<0,01$) aber nicht bezüglich des Geburtsgewichtes (900 vs 960g), des Alters zum Zeitpunkt der Untersuchung (6,6 vs 7,9 Tage), der Herzfrequenz (155 vs 153/min) und der linksventrikulären Verkürzungsfraktion (34 vs 36%). Patienten mit PDA hatten im Median einen höheren Herzindex (425 vs 260 ml/min/kg, $P<0,001$) und das Verhältnis von linkem Vorhofdurchmesser zu Aortendurchmesser im M-mode war verschieden (1,36 vs 0,79, $P<0,001$).

Signifikante Unterschiede zwischen Frühgeborenen mit und ohne PDA bestanden im Median bei den Integralen der frühen und der atrialen Füllungsphase, der frühen Spitzengeschwindigkeit (41,2 vs 30,3 cm/s, $P<0,01$), der Spitzengeschwindigkeit während der atrialen Kontraktion (49,2 vs 35,9, $P<0,001$), der isovolumischen Relaxationszeit (45 vs 53 ms, $P<0,001$) und der Akzelerationszeit der frühen Füllungsphase (45 vs 39 ms, $P<0,001$) (Abb. 5-11). Es bestand eine lineare inverse Korrelation zwischen isovolumischer Relaxationszeit und dem Herzindex ($R = -0,78$, $P<0,01$).

Diese Beobachtungen konnten in Rahmen einer seriellen Doppler Studie an 22 Frühgeborenen mit und ohne persistierenden Ductus arteriosus bestätigt werden. Die Patienten wurden im Alter von 3.8 ± 1 und 14 ± 2 Tagen untersucht. Bei der ersten Untersuchung hatten 13 Patienten einen PDA, bei der zweiten Untersuchung noch 8 Patienten. Die Spitzengeschwindigkeiten der frühen und der atrialen Füllungsphase (44.8 ± 15 bzw. 50.1 ± 13 cm/s) waren höher ($p<0.05$) mit als ohne PDA (30.9 ± 6 bzw. 34.2 cm/s). Die isovolumische Relaxationszeit (IVRT) war kürzer mit PDA (45 ± 7 ms, $N=21$) als bei geschlossenem Duktus (55.3 ± 5 ms, $N=23$) ($p<0.01$). Es bestand eine inverse Korrelation zwischen Herzindex und IVRT ($R = -0.79$, $P<0.01$) (Abb. 5-12). Nach Verschluss des Duktus stellten sich die Altersnormwerte wieder ein.

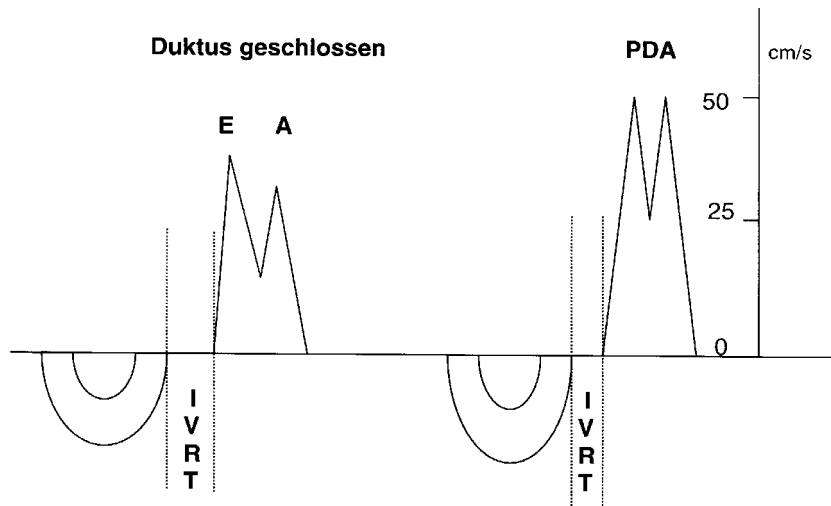


Abbildung 5-22: Typische Veränderungen bei Frühgeborenen mit persistierendem Ductus arteriosus.

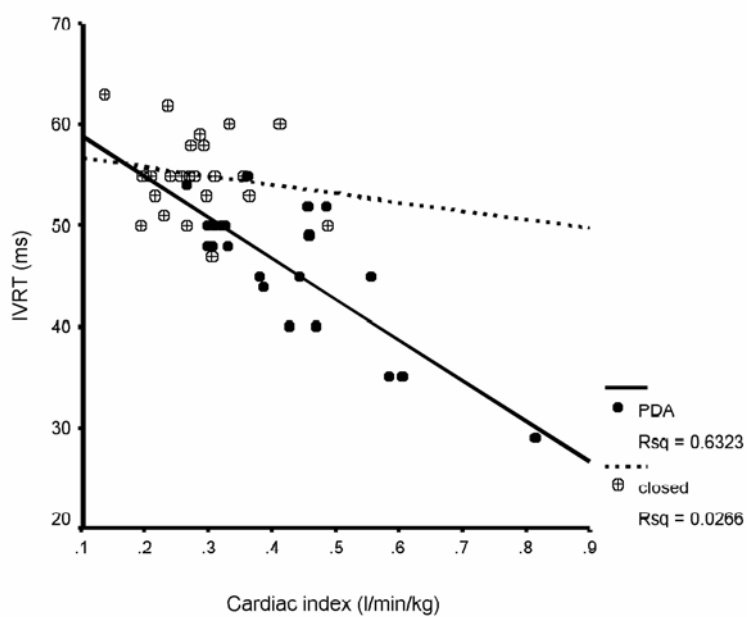


Abbildung 5-23: Veränderung der isovolumischen Relaxationszeit (IVRT) in Bezug auf den Herzindex. Frühgeborene in den ersten 14 Lebenstagen mit persistierendem Ductus arteriosus (PDA, fette Punkte), altersgleiche Frühgeborene mit geschlossenem Duktus (gekennzeichnete Kreise). Es besteht eine signifikante inverse Korrelation zwischen IVRT und Herzindex bei Patienten mit PDA.