

## 6 Diskussion

### 6.1 Wachstumsbedingte Veränderungen Doppler-echokardiographischer Parameter der diastolischen Funktion des linken Ventrikels (1, 2, 5)

In Rahmen dieser Arbeiten wurden erstmals altersabhängige Perzentilenkurven für Doppler-echokardiographisch ermittelte Funktionsparameter der diastolischen Funktion des linken Ventrikels erstellt. In vergleichbarer Weise wurden lediglich Perzentilen bezogen auf die Körperoberfläche publiziert (Bu'Lock 1995b). Normwerte für das Säuglingsalter und für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g existierten nicht.

Das Phänomen der Parameterverläufe im Kindesalter war vorher von mehreren Autoren beschrieben worden (Harada 1995a, Holmgren 1991, Bu'Lock 1995b) und es war offensichtlich, dass die Verläufe einiger Parameter mit dem Alter und damit auch der Körperoberfläche korrelierten. Auch der Einfluss der Herzfrequenz auf Doppler Indizes war bekannt (Harada 1995b). Die Interaktion verschiedener physiologischer Parameter auf die beobachteten Verläufe der transmitralen Dopplersignale wurde bisher jedoch nicht untersucht. Die grundlegenden Zusammenhänge zwischen Doppler Indizes und der Physiologie der diastolischen Funktion sind aus physikalischen Modellen bekannt, die teilweise im Tierversuch validiert werden konnten (Thomas 1991b). Haupteinflussfaktoren sind Mitralklappenfläche, Schlagvolumen, Herzfrequenz, Kontraktilität und Ventrikelvolumen. Diese Größen und die linksventrikuläre Muskelmasse können während einer echokardiographischen Untersuchung zusätzlich und meist simultan zu den Dopplerparametern erhoben werden. In unseren Studien konnten wir zeigen, dass Regressionsmodelle, die diese unabhängigen Variablen enthalten, die beobachteten Parameterverläufe während des Wachstums tatsächlich zu einem höheren Prozentsatz erklären als Modelle, die aus Alter, Körpergewicht und Größe zusammengesetzt sind. Die wachstumsbedingte Zunahme des auf die Mitralklappenoberfläche normierten Schlagvolumens (1), die bisher in dieser Form noch nicht beschrieben war, und die im gleichen Zeitraum abnehmende Herzfrequenz sind Schlüsselfaktoren für die Veränderungen beim Zeit-Geschwindigkeits Integral und der Dezelerationszeit der frühen Füllungsphase sowie bei der Maximalgeschwindigkeit der atrialen Füllungsphase. Sie erklären dort 73 bis 93 Prozent der Parameterveränderungen (1, 4). Über die Erklärung des Phänomens bei Gesunden hinaus bilden die gefundenen Regressionsgleichungen die Basis für die korrekte Anwendung der klassischen Doppler Echokardiographie bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Herzerkrankungen, bei denen häufig nicht altersentsprechende Mitralklappenflächen und Schlagvolumen gefunden werden.

Frühgeborene haben andere diastolische Doppler Indizes als reife Neugeborene (Harada 1999, Kozák-Bárány 2001). Normwerte für sehr unreife Frühgeborene sind erstmals von uns veröffentlicht worden (5). Wir konnten zeigen, dass die Parameterverläufe von denselben Determinanten bestimmt werden, wie sie für Reifgeborene, Kinder und Adoleszenten bekannt sind.

Die isovolumische Relaxationszeit (IVRT), ein jenseits des dritten Lebensmonats stark herzfrequenzabhängiger Parameter, konnte durch Normierung auf die Herzfrequenz wesentlich leichter für die Routinemessung verfügbar gemacht werden. Wir führten die IVRTc ein, die vom Säuglingsalter bis in die Adoleszenz einen konstanten Wert besitzt (2).

## 6.2 Die Ausreifung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels (4, 5, 7)

Die Formanalyse der Parameterverläufe ergab Anhalt dafür, dass von der Geburt bis zum Ende des zweiten Lebensmonates eine Entwicklung abläuft, die mit dem Wachstum alleine nicht zu erklären ist. Die meisten diastolischen Parameter erreichen im zweiten Lebensmonat eine Plateauphase oder einen Wendepunkt (Tabelle 6-1).

Tabelle 6-1: Synopsis der Verläufe diastolischer Doppler Parameter von der Geburt bis zum 20. Lebensjahr

	Woche	Woche	Monat	Monat	Monat	Jahr	Jahr	Jahr
	1-2	3-4	2	3-6	7-12	2-5	6-13	14-19
E-TVI	=	=	↑	↑	↑	↑	↑	×
A-TVI	=	↑	×	=	=	=	=	=
Evmax	↑	↑	×	=	=	=	=	=
Avmax	↑	↑	×	=	=	↓	↓	=
IVRT	↓	↓	×	=	=	=	↑	↑
tEacc	=	=	=	=	=	(↑)	(↑)	×
tEdec	=	↓	×	↑	↑	↑	↑	↑
Eacc rate	↑	↑	×	=	=	↓	↓	↓
Edec rate	↑	↑	×	=	↓	↓	↓	↓
NPFR	↑	↑	×	=	=	↓	↓	↓

× bedeutet Maximal- oder Minimalwert, ↑ bedeutet ansteigender Parameterverlauf, = bedeutet gleich bleibender Parameterverlauf, ↓ bedeutet abfallender Parameterverlauf. E = frühe Füllungsphase, A = atriale Füllungsphase, TVI = Zeit-Geschwindigkeitsintegral, vmax = Spitzengeschwindigkeit, t = Dauer, acc = Akzeleration, dec = Dezeleration, IVRT = isovolumische Relaxationszeit, NPFR = Peak filling rate normalisiert auf das Schlagvolumen.

Dieses Phänomen war auch von anderen Arbeitsgruppen für einzelne Parameter beschrieben worden (Harada 1999, Kocák-Bárány 2000, Kozák-Bárány 2001). Der Schluss lag also nahe, dahinter wichtige Marker für den Ausreifungsprozess der diastolischen Funktion des linken Ventrikels zu vermuten. Allerdings wurde in diesen Studien kein durchgängiges Konzept angewandt, was erlaubte, eine überzeugende Argumentationskette zu entwickeln, die am Ende einen diskutablen Zusammenhang zwischen der Art des Parameterverlaufes und der Dynamik des Reifeprozesses der diastolischen Funktion ergeben hätte. In unseren Untersuchungen haben wir den Einfluss physiologischer Größen, die nach physikalischen und physiologischen Modellen entscheidenden Einfluss auf die diastolische Funktion ausüben, auf die Parameterexpression getestet. Auf diese Art und Weise ist es uns gelungen, nicht nur eine schlüssige Erklärung für den Unterschied der Parameterverläufe bei Kindern und Erwachsenen zu geben, sondern auch eine physiologisch verständliche Interpretation der Dynamik des Reifungsprozesses dieser wichtigen Organfunktion abzuleiten.

E-TVI ist so stark von dem Schlagvolumen in Relation zur Mitralklappenfläche abhängig, dass keine offensichtliche Information über den Reifungsprozess der diastolischen Funktion aus diesem Parameter ableitbar ist.

E<sub>vmax</sub> ist linear abhängig vom maximalen atrioventrikulären Gradienten während der Relaxation des Ventrikels. Unter der Annahme, dass es während der frühen Säuglingszeit bei gesunden Probanden zu keiner Druckerhöhung im linken Vorhof kommt, kann aus dem Verlauf dieses Parameters geschlossen werden, dass der atrioventrikuläre Gradient, entlang dem sich der Ventrikel in der frühen Phase füllt, im Alter von zwei Monaten bereits sein Optimum erreicht hat. Ein Effekt des endsystolischen Volumens und der systolischen Funktion auf E<sub>vmax</sub> (Thomas 1991b) konnte in unseren Studien nicht nachgewiesen werden. Ursächlich für diesen scheinbaren Widerspruch ist meines Erachtens die Tatsache, dass wir nur gesunde Probanden in Ruhe untersucht haben. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass unter Belastung die eingeschränkte Reservekapazität der systolischen Funktion zumindest bei Neugeborenen auch einen nachweisbaren Einfluss auf E<sub>vmax</sub> ausübt.

Die von E<sub>vmax</sub> abgeleiteten Indizes Akzelerationsrate und Dezelerationsrate der frühen Füllungsphase (Eacc rate bzw. Edec rate) sowie die auf das Schlagvolumen normierte Peak Filling Rate (NPFR) erreichen ihre höchsten Werte ebenfalls im zweiten Monat, zeigen jedoch einen interpretationsbedürftigen parabolischen Verlauf. Da diese Parameter in den ersten beiden Monaten praktisch unabhängig von der Herzfrequenz sind, kann der Anstieg der Parameterwerte bis zu diesem Zeitpunkt als ein Resultat der sich verbessernden Relaxation des Ventrikelmyokards angesehen werden. Danach ist der weitere Verlauf signifikant mit der

Abnahme der Herzfrequenz und der Zunahme des Schlagvolumens und der Mitralklappengröße korreliert.

Physiologische Modelle lassen erwarten, dass die Eacc rate direkt proportional zur Mitralklappenfläche und dem atrioventrikulären Druckgradienten und umgekehrt proportional zur Relaxationskonstante  $\tau$  ist (Thomas 1991b). Da die Mitralklappe während der Neonatalperiode nicht, und danach stetig bis zur Adoleszenz wächst, erklärt die Veränderung der Mitralklappengröße den Parameterverlauf nicht. Man kann bei gesunden Kindern davon ausgehen, dass das nichtinvasiv ermittelte IVRT linear von  $\tau$  abhängig ist (Myreng 1990). Diese Annahme zugrunde gelegt, erklärt die rasche Abnahme der IVRT während der ersten beiden Lebensmonate zumindest teilweise den simultanen raschen Anstieg der Eacc rate. Danach ist IVRT praktisch stationär, was zu einer Attenuierung des weiteren Anstieges beiträgt. Ein gleichgerichteter Einfluss mit gleicher zeitlicher Dynamik wird auch vom ansteigenden atrioventrikulären Gradienten auf die Eacc rate ausgeübt. Der beobachtete Parameterverlauf lässt sich im Fall der Eacc rate also stimmig aus den theoretischen Modellen herleiten.

Physiologische Modelle sagen für die Edec rate eine direkte Abhängigkeit zur Mitralklappenfläche und der Gesamtsteifheit des Systems aus linkem Vorhof und linkem Ventrikel voraus (Thomas 1991b). Wie bei der Eacc rate kann auch der gesamte Verlauf der Edec rate beim Gesunden nicht durch das Wachstum der Mitralklappe erklärt werden. Das Verhältnis von linksatrialer Steifheit zu linksventrikulärer Steifheit ist direkt mit dem endsystolischen Ventrikelvolumen und dem linksatrialen Druck und invers mit der linksatrialen und linksventrikulären Volumenkonstante korreliert. Bei gleich bleibendem linksatrialen Druck bleiben das endsystolische ventrikuläre Volumen und die Volumenkonstante als mögliche Determinanten übrig. Während des ersten Lebensjahres nimmt das auf die Körperoberfläche normierte endsystolische Volumen um 50% zu. Hier ist ein Einfluss auf den raschen Anstieg der Edec rate ableitbar, die aber nicht das Absinken der Parameterwerte schon kurz nach dem Maximum im zweiten Monat erklärt. Die ab dem dritten Monat abnehmende Herzfrequenz erklärt immerhin 45% der Parameterveränderungen und kann damit als ein maßgeblicher Modulator für das Absinken der Edec rate angesehen werden. Einen gleich gerichteten Einfluss auf tEdec und Edec rate muss auch eine Verringerung der Ventrikelsteifheit ausüben. Die Verbesserung der Ventrikelcompliance ist ein komplexer Vorgang, der kurzfristig nach der Geburt unter anderem durch entwicklungsbedingte Modulation der  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$  Austauscherkanäle und der sarkoplasmatischen  $\text{Ca}^{++}$ -ATPase (Schiffmann 2002), sowie längerfristig durch Veränderungen des Kollagentyps und

Absinken des Gesamt-Kollagengehaltes im Myokard erklärt werden kann (Marijjanowski 1994).

Die Verkürzung der isovolumischen Relaxationszeit (IVRT) während der ersten beiden Monate nach der Geburt ist von uns erstmals beschrieben worden. Bei Neugeborenen ist IVRT länger als  $t_{Eacc}$ , wobei sich dieses Verhältnis innerhalb von zwei Monaten umkehrt. Offensichtlich ist die Zeit bis zum Überkreuzen der Vorhof- mit der Ventrikeldruckkurve – dem Zeitpunkt, zu dem sich die Mitralklappe öffnet – bei Neugeborenen deutlich verlängert. Dies ist ein Resultat der noch eingeschränkten Relaxation des Ventrikelmyokards nach der Geburt. Gleichzeitig ist  $t_{Eacc}$  verkürzt und die Eacc rate niedrig, was zu einer sehr kurzen effektiven Füllungszeit in der frühen Füllungsphase führt und zur vermehrten kompensatorischen Füllung während der atrialen Systole. Auch die IVRT erreicht ein Plateau mit drei Monaten. Die Tatsache, dass die IVRT – wie die anderen diastolischen Zeitwerte – in den ersten beiden Monaten unabhängig von der Herzfrequenz ist, und danach so stark herzfrequenzabhängig wird, dass eine Korrektur nach Bazett sinnvoll erscheint, ist ein weiteres Argument dafür, den Prozess der IVRT-Verkürzung bis zum zweiten Lebensmonat der Reifung der diastolischen Funktion zuzuschreiben.

### **6.3 Diastolische Funktionsparameter bei Frühgeborenen mit Volumenbelastung des linken Ventrikels (3, 6)**

In diesen beiden Arbeiten werden Veränderungen der isovolumischen Relaxationszeit (IVRT) und der Maximalgeschwindigkeiten während der frühen ( $E_{vmax}$ ) und der atrialen Füllungsphase ( $A_{vmax}$ ) beschrieben, wie sie bei Frühgeborenen unter Einwirkung eines Links-Rechts Shunts über einen persistierenden Ductus arteriosus beobachtet werden können. Es handelt sich um eine Querschnittsstudie (3), deren Ergebnisse in einer seriellen Studie (6) validiert werden konnten.

Die Kombination aus frühzeitiger Verkürzung der IVRT und Erhöhung von  $E_{vmax}$  und  $A_{vmax}$  tritt bei vollständig erhaltener systolischer Ventrikelfunktion auf. Die Verkürzung der IVRT ist linear mit dem linksventrikulären Schlagvolumen korreliert und bietet bei der Abwesenheit von weiteren angeborenen Herzfehlern einen zusätzlichen sensitiven Parameter zur Beurteilung des Shuntvolumens.

Aus physiologischer Sicht lassen sich die Parameterveränderungen am ehesten mit einer linksatrialen Druckerhöhung unter Einwirkung des Shuntvolumens erklären. Der erhöhte Druck im linken Vorhof bewirkt sowohl die frühzeitige Öffnung der Mitralklappe (die IVRT verkürzt sich), als auch eine Erhöhung der maximalen transvalvulären Gradienten ( $E_{vmax}$

und  $A_{vmax}$ ) während beider Füllungsphasen. Da die Veränderungen nach Verschluss des Duktus vollständig reversibel sind, kann man nicht von einer frühzeitigen Reifung der diastolischen Ventrikelfunktion ausgehen, sondern muss eine diastolische Funktionsbeeinträchtigung des linken Ventrikels annehmen. Es ist bekannt, dass die physiologische Verdoppelung des Herzminutenvolumens bei Neugeborenen am ersten Lebenstag ausschließlich Auswirkungen auf  $E_{vmax}$  hat (Harada 1994). Die von uns beobachtete Erhöhung von  $E_{vmax}$  und  $A_{vmax}$  unter zusätzlicher Volumenbelastung über einen persistierenden Ductus arteriosus kann als Zeichen der Überschreitung der diastolischen Reservekapazität des linken Ventrikels gewertet werden.

Frühgeborene mit signifikantem Links-Rechts Shunt über einen Ductus arteriosus erfahren also zunächst eine rein diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels, die im Rahmen der unstillen Beatmungssituation dieser Kinder von klinischer Bedeutung ist und maßgeblich die Entscheidungen zur Intervention am offenen Duktus beeinflussen kann.

Es handelt sich bei diesen beiden Arbeiten um die Erstbeschreibung einer isolierten diastolischen Ventrikelfunktionsstörung, die unmittelbare therapeutische Konsequenzen nach sich zieht und die durch diese therapeutische Intervention beseitigt werden kann. Damit kann das Monitoring der diastolischen Funktion des linken Ventrikels dazu beitragen, iatrogene Schäden, die durch verlängerte Beatmungszeiten und erhöhte Beatmungsdrucke entstehen, von den Frühgeborenen abzuwenden.