

Beurteilung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels  
durch transmitrale Doppler Echokardiographie.  
Untersuchungen an Kindern und Jugendlichen

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach

Kinderheilkunde

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von.

Herrn Dr. Lothar Schmitz

geboren am 19.9.1947 in Mönchengladbach

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Eingereicht im September 2004

Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag am 11. Juli 2005

Gutachter: 1. Prof. Dr. K.G. Schmidt, Düsseldorf  
2. Prof. Dr. M. Hofbeck, Tübingen

## Abstrakt

Ein Teil der vorgelegten Studien wurde zur Evaluierung von Referenzwerten klassischer transmitraler Doppler Parameter für alle in der Pädiatrie relevanten Altersgruppen durchgeführt. Darüber hinaus haben wir versucht, rein wachstumsbedingte Veränderungen in den Parameterverläufen von Veränderungen zu unterscheiden, die durch Ausreifung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels nach der Geburt verursacht sind, mit dem Ziel damit die Reifungsperiode der diastolischen Funktion des linken Ventrikels näher zu beschreiben. Schließlich sollte am Beispiel der Volumenbelastung über einen persistierenden Ductus arteriosus (PDA) bei sehr untergewichtigen Frühgeborenen die klinische Aussagekraft des Verfahrens demonstriert werden.

Doppler-echokardiographische Untersuchungen an 964 gesunden Probanden im Alter von 25 Schwangerschaftswochen bis 19 Jahren waren die Basis für die Evaluierung altersabhängiger Referenzwerte. Mit Hilfe der multiplen linearen Regression konnte gezeigt werden, dass nach dem 2. Lebensmonat bis zu 90 Prozent der Parameterveränderungen der frühen Füllungsphase durch das mit zunehmendem Alter veränderte Verhältnis von Schlagvolumen zur Mitralklappenfläche erklärt werden können. Die Parameter der atrialen Füllungsphase wurden mit zunehmendem Alter stärker herzfrequenzabhängig, so dass ab dem 7. Lebensmonat etwa 60 Prozent der beobachteten Veränderungen der Parameter der atrialen Systole durch ein Model aus Schlagvolumen, Mitralklappenfläche und Herzfrequenz erklärt werden konnten. Auffälligerweise traten um den 2. Lebensmonat herum Wendepunkten bzw. Plateauphasen bei allen Parametern außer dem Zeit-Geschwindigkeitsintegral der frühen Füllungsphase auf. Die Interpretation dieses Phänomens auf der Basis physiologischer und physikalischer Modelle lässt darauf schließen, dass die Relaxationsfunktion des linken Ventrikels am Ende 2. Lebensmonates überwiegend ausgereift ist. Im Gegensatz zu reifen Neugeborenen haben Frühgeborene signifikant niedrigere Normwerte und die Ausreifung der diastolischen Ventrikelfunktion ist verlängert. Spezifische Veränderungen der diastolischen Füllungsmuster bei 42 Frühgeborenen mit erhöhter Vorlast über einen PDA zeigen, dass diese Kindern von einer diastolischen Funktionsstörung bedroht sind, wenn das Herzminutenvolumen sehr groß wird. Diese Veränderungen traten bei vollkommen erhaltener systolischer Ventrikelfunktion auf. Ein ursächlicher Zusammenhang der Morbidität sehr unreifer Frühgeborener mit vorlastbedingter diastolischer Funktionsstörung des linken Ventrikels erscheint uns wahrscheinlicher und als ein Zusammenhang mit der oft postulierten inadäquaten systolischen Ventrikelfunktion.

## Abstract

The aims of the studies were to set up reference values for Doppler flow-derived left ventricular filling parameters and to describe the physiologic determinants responsible for the age-related variation in parameter expression, which can be observed during maturation and growth. Secondly, in order to describe the maturational period of diastolic left ventricular function in humans, we aimed at distinguishing purely growth related changes from changes related to intrinsic myocardial properties. Thirdly, the impact of Doppler studies on clinical decision-making should be demonstrated by investigating the effects of unphysiological preload challenge on the Doppler parameters in very low birth weight premature infants with a persistent ductus arteriosus.

Doppler studies on 964 healthy volunteers in the age range of premature infants of 25 weeks of gestation through 19-year-old young adults were performed to set up references. Using multiple linear regressions we could demonstrate that up to 90 percent of the observed parameter changes of the early-filling phase parameters could be related to the stroke volume crossing the mitral valve area. As for the atrial-filling parameters, they became significantly dependent on heart rate in children more than six months of age and a model constructed of stroke volume, mitral valve area, and heart rate explained around 60 percent of the parameter expression. We observed reversal points of the slopes or asymptotic slopes in two months old infants for all parameters except the early-filling time velocity integral. The interpretation of this phenomenon, based on accepted physiological and physical models, supported the hypothesis that most of the intrinsic myocardial changes related to the maturation of left ventricular relaxation were completed by two months after birth, at least in term born babies. Very low birth weight preterm neonates had significantly different parameter values for all Doppler indices except for isovolumic relaxation time. This indicates that preterm infants have a less mature diastolic function of their ventricles compared those of term newborns. Furthermore, the maturational period of diastolic function was prolonged in the premature infants. A unique pattern of Doppler parameters, which we observed in 42 premature infants with a PDA, showed that these infants were the more at risk for diastolic dysfunction (as could be defined by increasing left atrial pressure and a shortened effective filling time) the higher the preload challenge was. Therefore, diastolic dysfunction rather than impaired systolic function of the left ventricle may be involved in the morbidity of preterm infants with a PDA.

## Inhaltsverzeichnis

1	Zur kumulativen Habilitationsschrift verwendete Publikationen.....	6
2	Einleitung .....	8
3	Diastolische Ventrikelfunktion .....	13
3.1	Allgemeiner Wissensstand .....	13
3.2	Spezielle Physiologie der diastolischen Funktion des linken Ventrikels.....	14
3.2.1	Erkenntnisse durch klassische Doppler Echokardiographie .....	14
3.2.2	Erkenntnisse durch pulmonalvenöse Doppler Untersuchungen.....	17
3.2.3	Neuere Untersuchungsverfahren .....	18
3.2.4	Erkenntnisse durch Color M-mode Doppler (CMM).....	19
3.2.5	Erkenntnisse durch Tissue Doppler Echokardiographie (TDE).....	20
3.2.6	Synopsis der echokardiographischen Verfahren zur Beurteilung der diastolischen Funktion .....	21
3.3	Physikalische und physiologische Modelle der diastolischen Funktion .....	22
3.4	Welche klinisch relevanten Größen sind mit Hilfe der Doppler Indizes bestimmbar? .....	26
4	In den Arbeiten verwendete Methoden .....	28
4.1	Diastolische Funktionsparameter .....	28
4.2	Systolische Funktionsparameter, Muskelmasse und Ventrikelvolumina.....	32
4.3	Statistische Methoden .....	34
5	Ergebnisse .....	35
5.1	Diastolische Funktion bei gesunden Kindern und Adoleszenten (1, 2, 4, 7).....	35
5.2	Diastolische Funktion bei Frühgeborenen (5).....	41
5.3	Diastolische Funktion bei Frühgeborenen mit erhöhter Vorlast (3, 6) .....	43
6	Diskussion .....	45
6.1	Wachstumsbedingte Veränderungen Doppler-echokardiographischer Parameter der diastolischen Funktion des linken Ventrikels (1, 2, 5).....	45
6.2	Die Ausreifung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels (4, 5, 7).....	46
6.3	Diastolische Funktionsparameter bei Frühgeborenen mit Volumenbelastung des linken Ventrikels (3, 6) .....	49
7	Zusammenfassung.....	51
8	Danksagungen .....	53
9	Literaturverzeichnis.....	54