

Aus dem Institut für Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Funktionelle Trikuspidalklappeninsuffizienz

und

rechtsventrikuläre Funktion

im Hinblick auf das Überleben

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Josephin Liebchen

aus Berlin

Magdeburg 2024

Bibliographische Beschreibung

Liebchen, Josephin:

Funktionelle Trikuspidalklappeninsuffizienz und rechtsventrikuläre Funktion im Hinblick auf das Überleben. – 2024. – 68 Bl., 20 Abb., 11 Tab.

Kurzreferat:

Die retrospektive Kohortenanalyse schließt Daten von 1089 Patienten mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren ein. Es wurden echokardiographische Daten von 2010 bis 2016 in Hinblick auf eine Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie der rechtsventrikulären systolischen Funktion nachgemessen. Die Standardparameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion TAPSE und RV-FAC sollten mit der neueren Messmethode Strain-Messung verglichen und statistisch bezüglich der Mortalität aufgearbeitet werden. Es konnte eine Prävalenz der Trikuspidalklappeninsuffizienz von 86% nachgewiesen werden (leichtgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz 61%, mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz 25%). Die Gesamtmortalität in dem 2-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum lag bei 85%. Es zeigten sich in dem verstorbenen Patientenkollektiv signifikant mehr und höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienzen mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Schweregraden der Insuffizienzen und deren 2-Jahres-Überleben. Die Prävalenz der echokardiographischen Standardparameter TAPSE lag bei 41% und RV-FAC bei 42%, wohingegen sich die Prävalenz der Strain-Messung der freien Wand des rechten Ventrikels bei 37% befand. Die 2 Jahre Nachbeobachtung überlebten signifikant weniger Patienten, die einen pathologischen Strain-Wert aufwiesen. Für die Strain-Messung zeigte sich eine bessere prognostische Aussagekraft als für TAPSE und RV-FAC. Für die Prognosebeurteilung sollte zusätzlich zur Schweregradbeurteilung der Trikuspidalklappeninsuffizienz die rechtsventrikuläre systolische Funktion mitbestimmt werden. Vor allem bei leichtgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienzen ist die Beurteilung der Strain-Messung prognoserelevant.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Tabellen- & Abbildungsverzeichnis	6
1 Einführung	8
1.1 <i>Trikuspidalklappeninsuffizienz</i>	8
1.1.1 Anatomie der Trikuspidalklappe.....	8
1.1.2 Ätiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	8
1.1.3 Pathophysiologie der funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	9
1.1.4 Prävalenz der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	10
1.1.5 Schweregradeinteilung der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	11
1.1.6 Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	12
1.2 <i>Bildgebung der Trikuspidalklappe und des rechten Herzens</i>	13
1.2.1 Die standardisierte transthorakale Echokardiographie.....	14
1.2.2 2D-Echokardiographie des rechten Herzens.....	14
1.2.3 Messung der systolischen rechtsventrikulären Funktion.....	19
1.3 <i>Prognose bei Trikuspidalklappeninsuffizienz</i>	20
1.4 <i>Studienziel</i>	21
2 Material und Methoden	23
2.1 <i>Studiendesign</i>	23
2.2 <i>Datensammlung</i>	23
2.2.1 Demographische und klinische Daten.....	23
2.2.2 Echokardiographische Daten.....	24
2.2.3 Überlebensdaten.....	30
2.3 <i>Statistik</i>	31
3 Ergebnisse	33
3.1 <i>Studienpopulation</i>	33
3.1.1 Demographische Daten.....	33
3.1.2 Echokardiographische Charakteristiken.....	33
3.1.3 Relevante Nebenerkrankungen.....	35
3.1.4 Relevante Laborbefunde.....	36
3.2 <i>Vergleich Überlebende versus Nicht-Überlebende</i>	37
3.3 <i>Prävalenz der rechtsventrikulären Dysfunktion</i>	40
3.4 <i>Langzeitüberleben</i>	41
3.4.1 Überleben bei Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	41
3.4.2 Überleben bei rechtsventrikulärer Dysfunktion.....	42
3.4.3 Vergleich der echokardiographischen Parameter der rechtsventrikulären Funktion.....	45
3.4.4 Unabhängige Risikofaktoren für Überlebenswahrscheinlichkeit bei Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	48
4 Diskussion	50
4.1 <i>Prävalenz der verschiedenen Schweregrade der Trikuspidalklappeninsuffizienz</i>	50
4.2 <i>Prognostische Relevanz der Trikuspidalklappeninsuffizienz entsprechend der unterschiedlichen Schweregrade</i>	51
4.3 <i>Vergleich der Aussagekraft sowie des Vorhersagewertes der echokardiographischen Parameter der rechtsventrikulären Funktion</i>	52

4.4	<i>Unabhängige Risikofaktoren für die Zwei-Jahres-Mortalität</i>	54
4.5	<i>Neue Erkenntnisse durch die vorliegende Studie</i>	55
4.6	<i>Studienstärken und Limitationen</i>	55
4.7	<i>Klinische Auswirkungen</i>	57
4.8	<i>Fazit</i>	58
5	Zusammenfassung	59
6	Literaturverzeichnis	60
7	Danksagungen	66
8	Ehrenerklärung	67
9	Darstellung des Bildungsweges	68

Vorwort

Diese Arbeit basiert auf folgenden Publikationen:

1. Bannehr M, Kahn U, Liebchen J, et al. Right Ventricular Longitudinal Strain Predicts Survival in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation. *Can J Cardiol.* 2021;37(7):1086-1093.
2. Bannehr M, Edlinger CR, Kahn U, et al. Natural course of tricuspid regurgitation and prognostic implications. *Open Heart.* 2021;8(1):e001529.

Die vorliegende Dissertationsschrift bezieht sich grundsätzlich auf die Inhalte dieser Veröffentlichungen, an welcher ich aktiv mitgewirkt und entsprechende Daten gesammelt und analysiert habe.

Anmerkung: Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Es wird das generische Maskulinum verwendet, wobei beide Geschlechter gleichermaßen gemeint sind.

Abkürzungsverzeichnis

ASE	<i>Amerikanische Gesellschaft für Echokardiographie</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
cfNRI.....	<i>Category free Net Reclassification Improvement</i>
CKD-EPI.....	<i>Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
CRP	<i>C-Reaktives Protein</i>
CRT-D	<i>kardiale Resynchronisationstherapie - Defibrillator</i>
CRT-P	<i>kardiale Resynchronisationstherapie - Herzschrittmacher</i>
CW-Doppler	<i>Continous-Wave Doppler</i>
DGK	<i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie</i>
EDA.....	<i>enddiastolische Fläche</i>
eGFR	<i>errechnete Glomeruläre Filtrationsrate</i>
ERO	<i>Effective Regurgitant Orifice</i>
ESC.....	<i>Europäische Gesellschaft für Kardiologie</i>
FAC	<i>Fractional Area Change</i>
GOT.....	<i>Glutamat-Oxalacetat-Transaminase</i>
GPT	<i>Glutamat-Pyruvat-Transaminase</i>
HDL.....	<i>High Density Lipoprotein</i>
ICD	<i>Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator</i>
IDI	<i>Integrated Discrimination Improvement</i>
IQR	<i>Interquartilsabstand</i>
KI.....	<i>Konfidenzintervall</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LVEF	<i>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NTproBNP	<i>N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PISA	<i>Proximale Isovelocity Surface Area</i>
PW-Doppler	<i>Pulsed-Wave Doppler</i>
RIMP	<i>Right Ventricular Index of Myocardial Performance</i>

ROC.....	<i>Receiver Operator Characteristics</i>
RV	<i>Rechter Ventrikel</i>
RV-FWLS	<i>Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain</i>
S'	<i>DTI-Derived Tricuspid Lateral Annular Systolic Velocity</i>
SPAP	<i>Systolisch pulmonal-arterieller Druck</i>
TAPSE.....	<i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i>
TI.....	<i>Trikuspidalklappeninsuffizienz</i>
TI Vmax	<i>Maximale Geschwindigkeit des TI-Jets</i>
TTE.....	<i>Transthorakale Echokardiographie</i>
VC	<i>Vena contracta</i>

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Darstellung der drei Klappensegel der Trikuspidalklappe	9
Abbildung 2 - Parasternaler Langachsenschnitt des rechtsventrikulären Einflusstraktes.....	16
Abbildung 3 - Apikaler Vierkammerblick mit Fokus auf den rechten Ventrikel	17
Abbildung 4 - Apikaler Vierkammerblick	25
Abbildung 5 - Visuelle Darstellung der Trikuspidalklappeninsuffizienz mittels Farbdoppler sowie Ausmessung der Vena contracta	26
Abbildung 6 - PISA-Messung der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	27
Abbildung 7 - Messung der maximalen Geschwindigkeit des TI-Jets mittels Farbdoppler	27
Abbildung 8 - Messung der RV-Diameter	28
Abbildung 9 - Messung der FAC zur Bestimmung der systolischen RV-Funktion.....	28
Abbildung 10 - Messung der TAPSE zur Bestimmung der systolischen RV-Funktion	29
Abbildung 11 - Messung des RV-Strain zur Bestimmung der systolischen rechtsventrikulären Funktion	30
Abbildung 12 - Flussdiagramm zur Darstellung der eingeschlossenen Patientenanzahl.....	31
Abbildung 13 - Kaplan-Meier-Analyse des Zwei-Jahres-Überleben der einzelnen Schweregrade der Trikuspidalklappeninsuffizienz	41
Abbildung 14 - Kaplan-Meier-Analyse für Zwei-Jahres-Überleben in der Gesamtpopulation in Bezug zur Strain-Messung der freien rechtsventrikulären Wand (RV-FWLS) ..	42
Abbildung 15 - Kaplan-Meier-Analyse für Zwei-Jahres-Überleben in der Gesamtpopulation in Bezug zur TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)	43
Abbildung 16 - Kaplan-Meier-Analyse für Zwei-Jahres-Überleben in der Gesamtpopulation in Bezug zum RV-FAC (rechtsventrikuläre Fractional Area Change)	43
Abbildung 17 - Kaplan-Meier-Analyse für Zwei-Jahres-Überleben bei Patienten mit fehlender bis leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz in Bezug zur Strain-Messung der freien rechtsventrikulären Wand (RV-FWLS).....	44
Abbildung 18 - Kaplan-Meier-Analyse für Zwei-Jahres-Überleben bei Patienten mit mittel- bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz in Bezug zur Strain-Messung der freien rechtsventrikulären Wand (RV-FWLS)	44
Abbildung 19 - ROC-Kurve für RV-FWLS (rechtsventrikuläre Strainmessung der freien Wand), TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) und RV-FAC (rechtsventrikuläre Fractional Area Change)	45
Abbildung 20 - AUC für Vorhersagewert der Trikuspidalklappeninsuffizienz allein und in Kombination mit den gewählten echokardiographischen Parametern	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Demographische Daten	33
Tabelle 2 - Echokardiographische Charakteristiken	34
Tabelle 3 - Relevante Nebenerkrankungen	35
Tabelle 4 - Relevante Laborbefunde	36
Tabelle 5 - Vergleichswerte Überlebende vs. Nicht-Überlebende.....	37
Tabelle 6 - Prävalenz der systolischen rechtsventrikulären Dysfunktion	40
Tabelle 7 - Vergleich rechtsventrikuläre Dysfunktion bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden	40
Tabelle 8 - ROC-Analyse für RV-Free Wall Longitudinal Strain, TAPSE und RV-FAC	46
Tabelle 9 - Cox-Regressionsanalyse für echokardiographische Parameter zur Bestimmung der systolischen RV-Funktion in Hinblick auf Zwei-Jahres-Gesamtmortalität in Patientenpopulation mit allen Schweregraden der Trikuspidalklappeninsuffizienz. .	46
Tabelle 10 - Reklassifizierungsanalyse der alleinigen TI-Schweregradbestimmung gegenüber der TI-Schweregradbestimmung plus echokardiographische Messung der systolischen RV-Funktion	48
Tabelle 11 - Cox-Regressionsanalyse für kardiale und nicht-kardiale Risikofaktoren in Hinblick auf Zwei-Jahres-Gesamtmortalität in Patientenpopulation mit allen Schweregraden der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	49

1 Einführung

1.1 Trikuspidalklappeninsuffizienz

1.1.1 Anatomie der Trikuspidalklappe

Die Trikuspidalklappe ist eine Atrioventrikularklappe zwischen dem rechten Vorhof und dem rechten Ventrikel (RV). Vom anatomischen Aufbau ist sie eine Segelklappe mit 3 Klappensegeln.¹ Zu Beginn der Systole kommt es zum Schluss der Trikuspidalklappe, wodurch der Blutrückstrom von der rechten Kammer in den rechten Vorhof während der Kammerkontraktion verhindert werden soll. Die Basis der Segel ist am Klappeneingang („Ostium atrioventriculare“) befestigt. Über Sehnenfäden („Chorda tendineae“) wird der freie Segelrand mithilfe der Papillarmuskeln an der Kammerwand festgehalten. Die Sehnenfäden verhindern das Zurückschlagen der Klappensegel in den Vorhof während der Kammerkontraktion. Die Papillarmuskeln mit den Sehnenfäden versorgen in der Regel zwei benachbarte Klappensegel.

In der Literatur wird ein sogenannter Trikuspidalklappenkomplex beschrieben.² Dieser besteht aus den drei Klappensegeln (anterior, posterior, septal) sowie den Sehnenfäden, zwei getrennten Papillarmuskeln (anterior, posterior) sowie dem Trikuspidalklappenanulus mit den Anteilen des Myokards vom rechten Vorhof und Ventrikel.

1.1.2 Ätiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) wird in eine primäre und sekundäre Form unterteilt.³⁻⁵ Die primäre Form kann angeboren oder erworben sein und entsteht durch eine intrinsische Klappenveränderung. Dies beinhaltet Schädigungen der Klappensegel, der Sehnenfäden oder der Papillarmuskeln. Als Beispiele sind u. a. eine rheumatische oder bakterielle Endokarditis, Prolaps bei myxödematöser Degeneration oder iatrogen nach multiplen Biopsien im Bereich des RV oder nach Implantation eines Herzschrittmachers zu nennen. Durch die morphologisch bedingten Störungen der Klappenstruktur kommt es zur Insuffizienz der Trikuspidalklappensegel. Etwa 8-10% der TIs sind primärer Genese.⁵

Die sekundäre Form der TI wird auch als funktionell beschrieben und ist die am häufigsten vorkommende Form.³⁻⁵ Sie entsteht durch Umbauprozesse („Remodelling“) des in der Regel dilatierten RV und/oder Trikuspidalklappenanulus bei bestehenden Erkrankungen der linken Herzseite (häufig Mitral- oder Aortenklappenitium sowie Kardiomyopathien mit eingeschränkter linkventrikulärer Funktion), bei pulmonalen Erkrankungen mit Entwicklung einer pulmonalen

Hypertonie oder ischämisch bedingt nach einem Infarkt des RV. Infolgedessen kommt es zu Veränderungen des Klappenhalteapparates mit einhergehender Insuffizienz der Klappenregel.^{3,4} In einer Publikation von Prihadi et al⁵ wird eine dritte Form, die isolierte TI, beschrieben. Diese wird durch Vorhofflimmern ausgelöst und betrifft vorwiegend ältere Patienten. Durch Vorhofflimmern kommt es zur Dilatation des rechten Vorhofs mit nachfolgender Dilatation des Trikuspidalklappenanus.

1.1.3 Pathophysiologie der funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz

Für die Entstehung einer funktionellen TI ist eine Dilatation des Trikuspidalklappenanus sowie des RV ursächlich.⁶ Der Trikuspidalklappenanus besitzt eine komplexe drei-dimensionale Struktur.⁷ Ein gesunder Trikuspidalklappenanus ist nonplanar und hat eine sattelförmige, elliptische Form. Der posteroseptale Bereich liegt am tiefsten und der anteroseptale Bereich am höchsten. Bei Entwicklung einer funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz wird der Anulus planar und zeigt eine zirkuläre Form, durch Dilatation vor allem von septal in laterale Richtung der freien Wand des RV (Abbildung 1B). Durch diese komplexe Form ist eine korrekte Darstellung des Trikuspidalklappenanus mittels konventioneller bildgebender Diagnostik nicht immer einfach. Die Größe des Trikuspidalklappenanus ist aufgrund der komplexen Form abhängig vom Volumenstatus sowie der rechtsventrikulären Funktion.

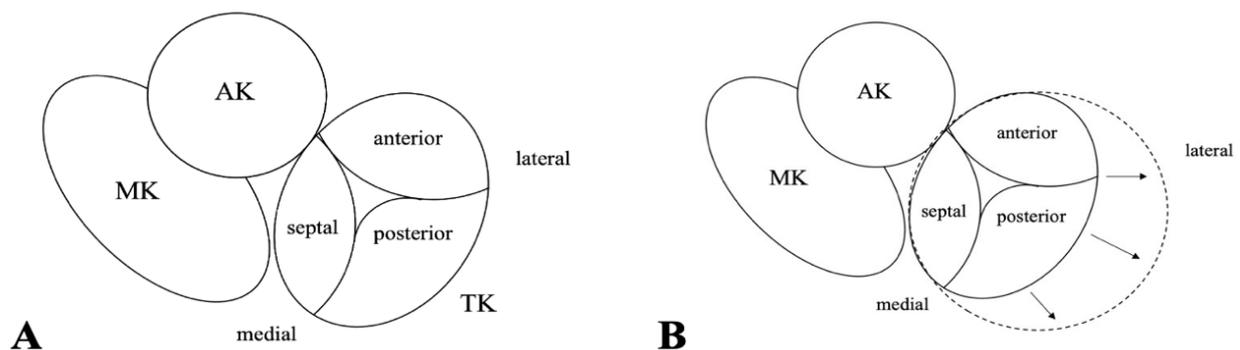


Abbildung 1A – Darstellung der drei Klappenregel der Trikuspidalklappe (TK) mit Blickrichtung aus dem Vorhofbereich (AK – Aortenklappe, MK – Mitralklappe)

Abbildung 1B - Dilatation entlang der rechtsventrikulären freien Wand bei funktioneller Trikuspidalklappeninsuffizienz (selbstentworfenene Abbildungen angelehnt an die Zeichnung von Ton-Nu et al⁸)

Wie bereits erwähnt, tritt die Dilatation des Trikuspidalklappenanus sekundär auf. Am Beispiel der Mitralklappeninsuffizienz als primäre Ursache, kommt es zum Druckanstieg im linken Herzvorhof. Daraufhin kann eine pulmonale Hypertonie entstehen und folglich eine Dysfunktion des RV mit Remodelling und Dilatation des Trikuspidalklappenanus. Es folgt die Insuffizienz

der Trikuspidalklappe, welche wiederum eine weitere RV-Dilatation begünstigt und sich der TI-Schweregrad verschlechtern kann.⁹

Bei der Anulusdilatation werden das anteriore und posteriore Segel der Trikuspidalklappe vom sogenannten Koaptationspunkt weggezogen, in der Literatur als Leaflet-Tethering beschrieben. Hierbei entsteht die Insuffizienz durch Entwicklung von Lücken, welche echokardiographisch als sog. Jets darstellbar sind.¹⁰ Die folgende Dilatation des RV verursacht eine Verschiebung der Papillarmuskeln mit weiterer Positionsänderung des Koaptationspunktes, wodurch die Undichtigkeit der Klappensegel zunimmt. Nach Spinner et al.¹⁰ resultiert bereits aus einer 40%igen Anulusdilatation eine signifikante TI, wohingegen zur Entstehung einer Mitralklappeninsuffizienz eine 75%ige Dilatation des Mitralklappenanus notwendig ist.

Bei strukturell normalen Klappensegeln entwickelt sich somit infolge von Druck- und/oder Volumenbelastung eine Dysfunktion des RV. In bisherigen Studien wurde gezeigt, dass bei nicht dilatierten Trikuspidalklappenanus und RV nur eine geringe Wahrscheinlichkeit zur Entstehung einer TI besteht.^{11,12}

Der RV besitzt weniger Muskelmasse als der linke Ventrikel, daher reagiert die systolische RV-Funktion sensitiver auf Volumenveränderungen.¹³ Jedoch kann sich der RV besser an Vorlast- (v. a. Volumenüberladung) als an Nachlasthöhung anpassen.¹⁴ Bei primär myokardialen Erkrankungen als Ursache der funktionellen TI (z. B. ischämischer Infarkt des RV) kommt es zur Dysfunktion der Kontraktilität, sodass die Auswurfleistung abnimmt und folglich der linke Ventrikel eine geringere Vorlast besitzt und ein verringertes systolisches Output resultiert.

1.1.4 Prävalenz der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die TI ist eine weit verbreitete Herzklappenerkrankung, 65-85% der Population können betroffen sein.^{15,16} Eine minimale oder geringgradig ausgeprägte TI kann als Normalvariante angesehen werden und löst in der Regel selten symptomatische Beschwerden aus. Daher werden milde Schweregrade der TI meist nebenbefundlich diagnostiziert. Aufgrund der sekundären Genese der funktionellen TI werden die Prävalenzen häufig in Studien in Bezug auf die Primärerkrankung angegeben.

Anhand der Framingham Heart Studie¹⁵ aus dem Jahr 1999 konnte mithilfe von Farbdoppler-Echokardiographie-Befunden von 3589 Erwachsenen eine Prävalenz der TI eruiert werden. Laut den Studienergebnissen wurde eine mindestens geringgradige TI in 14,8% der Männer und 18,4% der Frauen nachgewiesen. Das Vorkommen einer Insuffizienz der Trikuspidalklappe ist altersabhängig mit Zunahme im Alter. Bei 70-83-Jährigen konnte eine Prävalenz eines leichtgradigen Insuffizienzstadium von 25,8% bei Männern und 23,9% bei Frauen nachgewiesen

werden. Eine moderate bis schwere TI lag bei 0,3-1,5% der Männer und 0,5-5,6% der Frauen vor. Ein Zusammenhang mit der Zunahme des Schweregrades konnte neben dem höheren Alter auch für das weibliche Geschlecht und dem Body-Maß-Index festgestellt werden.

Eine 2019 veröffentlichte Studie von Topilsky et al¹⁷ wertete echokardiographische Daten aus den Jahren 1990-2000 von 21020 Patienten hinsichtlich des Vorliegens einer höhergradigen TI aus. Bei 1095 Patienten (ca. 5%) konnte eine mittel- bis hochgradige TI festgestellt werden. Hierbei wurden 1024 Insuffizienzen der Trikuspidalklappe (94%) als funktioneller Genese beschrieben. Diese Daten ähneln den Aussagewerten der Framingham Heart Studie.

Aktuellere Daten liefert eine Studie von Benfari et al¹⁸ aus dem Jahr 2019. In einem Kollektiv von 13026 Patienten mit eingeschränkter Linksherzfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 50%) konnten bei 88% eine funktionelle TI diagnostiziert werden. Hierbei zeigten 33% eine minimale Ausprägung der Insuffizienz, 32% eine leichtgradige TI sowie insgesamt 23% einen mittel- bis hochgradigen Schweregrad.

In der Literatur werden Prävalenzangaben zur funktionellen TI häufig im Patientenkollektiv mit Mitralklappenerkrankungen untersucht. Bei ca. einem Drittel der Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz liegt eine mindestens mittelgradige TI vor.^{2,19,20}

1.1.5 Schweregradeinteilung der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Nach der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)²¹, die zur Bewertung in der Studie genutzte Fassung aus dem Jahr 2017, sollte die Evaluation sowie Einteilung der TI nach Schweregraden mittels Echokardiographie erfolgen. Die genauen echokardiographischen Parameter werden im entsprechend gekennzeichneten Kapitel nachfolgend detailliert beschrieben. Im klinischen Alltag wird nach den Kriterien der ESC eine dreistufige Einteilung in leicht, moderat/mittel und schwer genutzt.

Hahn und Zamorano²² empfehlen eine weitere Unterteilung der schweren TI in schwer, massiv und sintflutartig/“torrential“. Damit kann die Einschätzung nach einer Korrektur der Insuffizienz und deren Erfolg bei schwergradigen TIs besser beurteilbar bzw. vergleichbarer gemacht werden. Der Goldstandard zur Erfassung der Volumina des rechten Ventrikels ist die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT). Im klinischen Alltag ist die Echokardiographie jedoch schneller und kostengünstiger verfügbar, sodass diese wesentlich häufiger angewandt wird.

1.1.6 Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die hauptsächlich durchgeführte Intervention an der Trikuspidalklappe aufgrund einer schweren Insuffizienz ist laut den bisherigen europäisch und amerikanisch veröffentlichten Leitlinien die operative Korrektur.^{21,23} Zur Evaluierung der Durchführung einer Operation an der Trikuspidalklappe ist das Wissen über weitere Klappenvitien essenziell. Eine isolierte Operation allein an der Trikuspidalklappe ist aufgrund der meist sekundär bedingten TI sowie einer erhöhten Letalitätsrate postoperativ kritisch zu betrachten und wird in der Regel nur bei Patienten mit schwerer symptomatischer primärer Insuffizienz ohne schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion empfohlen. Neben der Funktion des rechten und linken Ventrikels sind weitere Parameter wie das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie sowie die Anulusgröße ausschlaggebend zur Entscheidung für oder gegen eine operative Maßnahme. Zunächst wird in der Regel ein konservatives Procedere mit diuretischer Medikation versucht. Sollten operationswürdige Vitien der Aorten- oder Mitralklappe vorliegen, wird ein Kombinationseingriff mit Durchführung einer Trikuspidalklappenrekonstruktion empfohlen. Eine Rekonstruktion ist einem Klappenersatz aufgrund besserer Überlebensraten in Studien zu bevorzugen. Der Grenzwert des Anulusdiameters der Trikuspidalklappe zur Abwägung einer Operationsindikation beträgt ≥ 40 mm oder > 21 mm/m² in der zweidimensionalen Echokardiographie.^{21,23} Wenn eine linksseitige Klappenoperation indiziert und der Trikuspidalklappenannulus dilatiert ist, kann auch eine gering- bis mittelgradige TI eine Operationsindikation für einen Kombinationseingriff sein.

In einer Studie von Dreyfus et al⁶ wurden 311 Patienten mit chronisch hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und Indikation zur operativen Versorgung eingeschlossen. Intraoperativ wurde der Durchmesser des Trikuspidalklappenannulus gemessen und bei einem Durchmesser ≥ 70 mm eine Trikuspidalklappenannuloplastie durchgeführt. Bei 88% der Patienten mit intraoperativ nachweisbarer Dilatation des Trikuspidalklappenannulus wurde in der präoperativ durchgeführten Echokardiographie die TI nur als mild bis leichtgradig eingestuft. Aufgrund dieser Ergebnisse schlussfolgerten die Autoren, dass die Einschätzung des Trikuspidalklappenannulus für eine Festlegung bezüglich der Operationsindikation ausschlaggebender sein sollte als allein die Schweregradeinteilung der TI, wenn eine Operation an der linken Herzseite geplant ist.

In den letzten Jahren wurden neue interventionelle Methoden zur Reparatur der TI im Rahmen von klinischen Studien getestet. Frau Hahn fasste in einem Paper 2017 die wichtigsten zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Transkatheter-Klappenreparaturen zusammen.²⁴ Über die Effektivität der Verfahren konnten, aufgrund der limitierten Patientenzahl in den Studien, nur begrenzte Aussagen getroffen werden. 2022 veröffentlichte die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) ein Positionspapier, in dem die interventionellen Therapieversuche in drei Gruppen

eingeteilt wurden.²⁵ Eine Möglichkeit ist die direkte Verbesserung der Segelkoaptation durch eine sog. Edge-to-edge-Reparatur mithilfe eines Clip-Systems. Wie beim bereits etablierten MitraClip werden zwei Segelklappen miteinander verbunden und somit der Insuffizienzgrad reduziert. Aktuell gibt es zwei in Deutschland zugelassene Systeme für das Edge-to-Edge-Verfahren. Seit April 2020 ist das TriClip™-System (Abbott Vascular, Chicago, IL, USA) CE-zertifiziert, im Mai 2020 wurde das PASCAL™-System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) zugelassen. Ein weiterer interventioneller Therapieansatz ist die transvenöse Implantation eines Anuloplastiesystems, welches die Anulusgröße verkleinert. Durch diese indirekte Verbesserung der Segelkoaptation nimmt die Undichtigkeit der Herzklappe ab. Das Cardioband (Edwards Lifesciences) ist aktuell das einzige CE-zertifizierte Produkt²⁶ dieser Behandlungskategorie. Die dritte Therapieoption ist die heterotope Klappenimplantation in die Venae cavae im Mündungsbereich zum rechten Vorhof. Dadurch wird der rechte Herzvorhof ventrikularisiert und es resultiert ein geringerer Rückstrom in den Körper, wodurch die Vorlast sinkt. Hierfür ist das TricValve-Verfahren (P+F Products + Features GmbH, Wessling, Deutschland) 2021 CE-zertifiziert worden, bei dem zwei Transkatheterklappen in die Vena cava superior und inferior implantiert werden. Ebenfalls 2021 erhielt das Tricento-System (Medira AG, Balingen, Deutschland) die CE-Zertifizierung, bei dem ein klappentragender Stent im Mündungsbereich beider Venae cavae in den rechten Vorhof implantiert wird. 2023 wurde die erste orthotop kathetergestützt zu implantierende Trikuspidalklappenprothese CE-zertifiziert, das Evoque-System von Edwards Lifesciences.

1.2 Bildgebung der Trikuspidalklappe und des rechten Herzens

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist die Standarddiagnostik zur genauen Evaluierung von Klappenvitien.²¹ Vor allem im klinischen Alltag ist die 2D-Echokardiographie die am meisten und kostengünstig durchgeführte Diagnostik. Unter Zuhilfenahme von Doppler-Bildgebungen kann die Flussgeschwindigkeit über einer Herzklappe visuell dargestellt werden. Obwohl die Durchführung einer 3D-Echokardiographie aussagekräftiger ist, wird sie bisher noch selten im klinischen Alltag integriert. Für einige Fragestellungen ist die Ergänzung um eine transösophageale Echokardiographie notwendig, zum Beispiel zur Detektion von Vegetationen an den Herzklappen. Mithilfe des kardialen MRT können die Strukturen im Herzen noch genauer dargestellt und gemessen werden. Jedoch ist diese Methode deutlich seltener verfügbar und mit erheblichem zeitlichem Aufwand sowie Kosten verbunden. Weiterhin kann ein kardiales MRT nicht bei Patienten mit kardialen Device durchgeführt werden. Auch wenn die neuen Geräte

häufig eine MRT-Fähigkeit besitzen, kann sich das implantierte Gerät negativ auf die Bildqualität und somit auf die Auswertung auswirken.

1.2.1 Die standardisierte transthorakale Echokardiographie

Nach dem Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie²⁷ der deutschen Gesellschaft für Kardiologie sollte eine standardisierte TTE-Untersuchung zur Dokumentation stattfinden. Diese beinhaltet die Darstellung der einzelnen morphologischen Strukturen des gesamten Herzens sowie der herznahen Gefäße und die Funktionen der einzelnen Strukturen und deren Interaktionen. Die standardisierten Schallfenster wie parasternal lange und kurze Achse sowie apikale Anlotung im Vier- und Zweikammerblick gehören bei jeder echokardiographischen Untersuchung dazu. Im subkostalen Schallfenster können alle vier Herzkammern sowie die Vena cava inferior zusätzlich dargestellt werden. Die Darstellung der Bilder im 2D-Modus sowie des M-Mode und Doppler-Untersuchungen helfen bei der genauen Evaluierung der Funktion der einzelnen Herzstrukturen. Anschließend sollten eine Befundung und Analyse der Ergebnisse nach den aktuellen Empfehlungen der nationalen und internationalen echokardiographischen Gesellschaften erfolgen.²⁸ Notwendig sind die Analysen der Dimensionen aller Herzhöhlen, der Aortenwurzel und der Vena cava inferior, die Wanddicke beider Ventrikel, die globale und regionale Funktion beider Ventrikel, die Morphologie und Funktion aller Herzklappen, die systolische und diastolische Funktion beider Ventrikel, die peri- und parakardiale Morphologie und Funktion sowie strukturelle Veränderungen bei kongenitalen Fehlbildungen des Herzens. Je nach Fragestellung sollten auf entsprechende Bereiche besonderen Wert gelegt werden und ggf. weitere Bildgebungen erfolgen. Neuere Messungen wie z. B. die Strain-Analyse (genaue Erläuterung im Kapitel Messung der systolischen rechtsventrikulären Funktion) haben in den letzten Jahren vermehrt Einzug gehalten im klinischen Alltag zur Bestimmung der linksventrikulären Funktion sowie von regionalen Wandbewegungsstörungen.

1.2.2 2D-Echokardiographie des rechten Herzens

Die echokardiographischen Messungen am rechten Herzen beinhalten die Betrachtung des rechten Vorhofs sowie Ventrikel und der Trikuspidal- und Pulmonalklappe. Aufgrund der Lage des RV direkt hinter dem Sternum müssen verschiedene Schallfenster zur genauen Beurteilung genutzt werden.²⁹ Nach den amerikanischen und europäischen Leitlinien werden die Standard-Schallfenster wie links parasternale kurze und lange Achse, der apikale Vierkammerblick sowie die subkostale Anlotung als wichtig erachtet.³⁰ Spezifisch für die rechte Herzkammer sollte ein

modifizierter apikaler Vierkammerblick mit detaillierter Darstellung der rechten Herzhälfte genutzt werden, um Fehleinschätzungen bei den Messungen zu vermeiden. Hierbei sollte der Schallkopf nach lateral versetzt werden, um die RV-freie Wand darstellen zu können. Außerdem sollte der RV-Einflusstrakt von links parasternal exakt eingestellt werden und eine Einschätzung der Vena cava inferior von subkostal erfolgen.

Zur Beurteilung der Größe des rechten Ventrikels werden lineare Messungen des basalen und mittleren Durchmessers des RV sowie eine Längsmessung durchgeführt. Hierbei können Rückschlüsse auf eine RV-Dilatation gezogen werden. Eine genaue Volumenmessung sollte der Messung in der 3D-Echokardiographie vorbehalten bleiben. Neben der Größenmessung mittels linearer Parameter spielt die Messung der systolischen RV-Funktion eine wichtige Rolle. Aufgrund der Wichtigkeit dieses Themas für die vorliegende Arbeit wird dies im späteren Kapitel detailliert erläutert.

Zusätzlich zu den genauen Messungen der Größe und Funktion des RV ist eine erste visuelle Darstellung der Größen- und Druckverhältnisse zwischen linkem und rechtem Ventrikel im apikalen Vierkammerblick zur Ersteinschätzung bedeutsam. Aufgrund der höheren Druckverhältnisse im linken Ventrikel ist das interventrikuläre Septum im Normalbefund Richtung RV verschoben. Bei einer Volumenbelastung des RV, zum Beispiel bei einer TI, kommt es zur Verschiebung des interventrikulären Septum Richtung linken Ventrikel, sodass dieser sich D-förmig enddiastolisch darstellt. Bei einer Druckbelastung, zum Beispiel auf Grund einer pulmonalen Hypertonie, kommt es zur Abflachung des interventrikulären Septums während des gesamten Herzzyklus.³¹

Die Trikuspidalklappe wird ebenfalls mittels parasternaler und subkostaler Schallfenster und dem apikalen Vierkammerblick evaluiert. Mithilfe von Farbdoppler-Messungen kann eine visuelle Darstellung einer Klappeninsuffizienz erfolgen. Es sollte auf die anatomischen Verhältnisse und Auffälligkeiten der Trikuspidalklappe und deren drei Klappensegel geachtet werden, um bei einer Insuffizienz zwischen primärer und sekundärer Genese unterscheiden zu können. Erscheint die Trikuspidalklappe im Ausmaß ihrer Insuffizienz in der transthorakalen Beurteilung relevant und behandlungsbedürftig, ist eine transösophageale echokardiographische Untersuchung zur differenzierten Beurteilung der Morphologie und Pathologie der Insuffizienz zwingend notwendig. In der transthorakalen 2D-Echokardiographie können ferner nicht alle drei Klappensegel gleichzeitig dargestellt werden. Eine Erweiterung um eine 3D-Echokardiographie ist hier in gegebenen Fällen ratsam. Im parasternalen Langachsenschnitt des rechtsventrikulären Einflusstrakts wird im nahen Blickfeld das anteriore Klappensegel sichtbar, auf Höhe des

Koronarsinusostium das septale Segel und beim Schwenken des Echoschallkopfes nach kaudal und nach rechts das posteriore Segel (Abbildung 2).

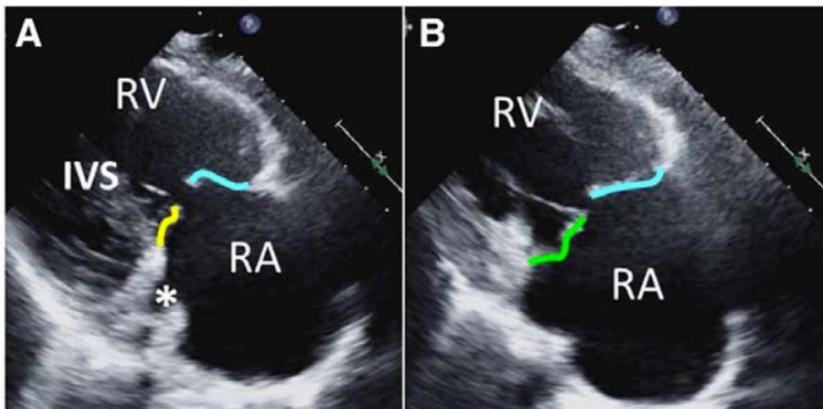


Abbildung 2 - Parasternaler Langachsenschnitt des rechtsventrikulären Einflusstraktes (gelb – septales Trikuspidalklappensegel, blau – anteriores Trikuspidalklappensegel, grün – posteriores Trikuspidalklappensegel, * - Koronarsinusostium, IVS – Interventrikularseptum, RV – rechter Ventrikel, RA – rechter Vorhof). Quelle (mit Genehmigung durch Wolters Kluwer Health Inc.): Hahn RT. State-of-the-Art Review of Echocardiographic Imaging in the Evaluation and Treatment of Functional Tricuspid Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(12):e005332.

In der parasternal kurzen Achse auf Höhe der Aortenklappe kommt das anteriore Klappensegel zur Darstellung, bei Sichtbarwerden des linksventrikulären Ausflusstraktes wird anliegend an die RV-freie Wand das posteriore Klappensegel sichtbar und gelegentlich das septale Segel.

Im apikalen Vierkammerblick kann das septale Klappensegel am Septum anliegend beurteilt werden. Je nachdem welche Ebene getroffen ist, kann das anteriore oder posteriore Klappensegel betrachtet werden. Wenn die Aorta im apikalen Vierkammerblick darstellbar ist, dann wird das anteriore Segel an der RV-freien Wand sichtbar. Bei Darstellung des Koronarsinus ist das posteriore Klappensegel zu erkennen (Abbildung 3).³²

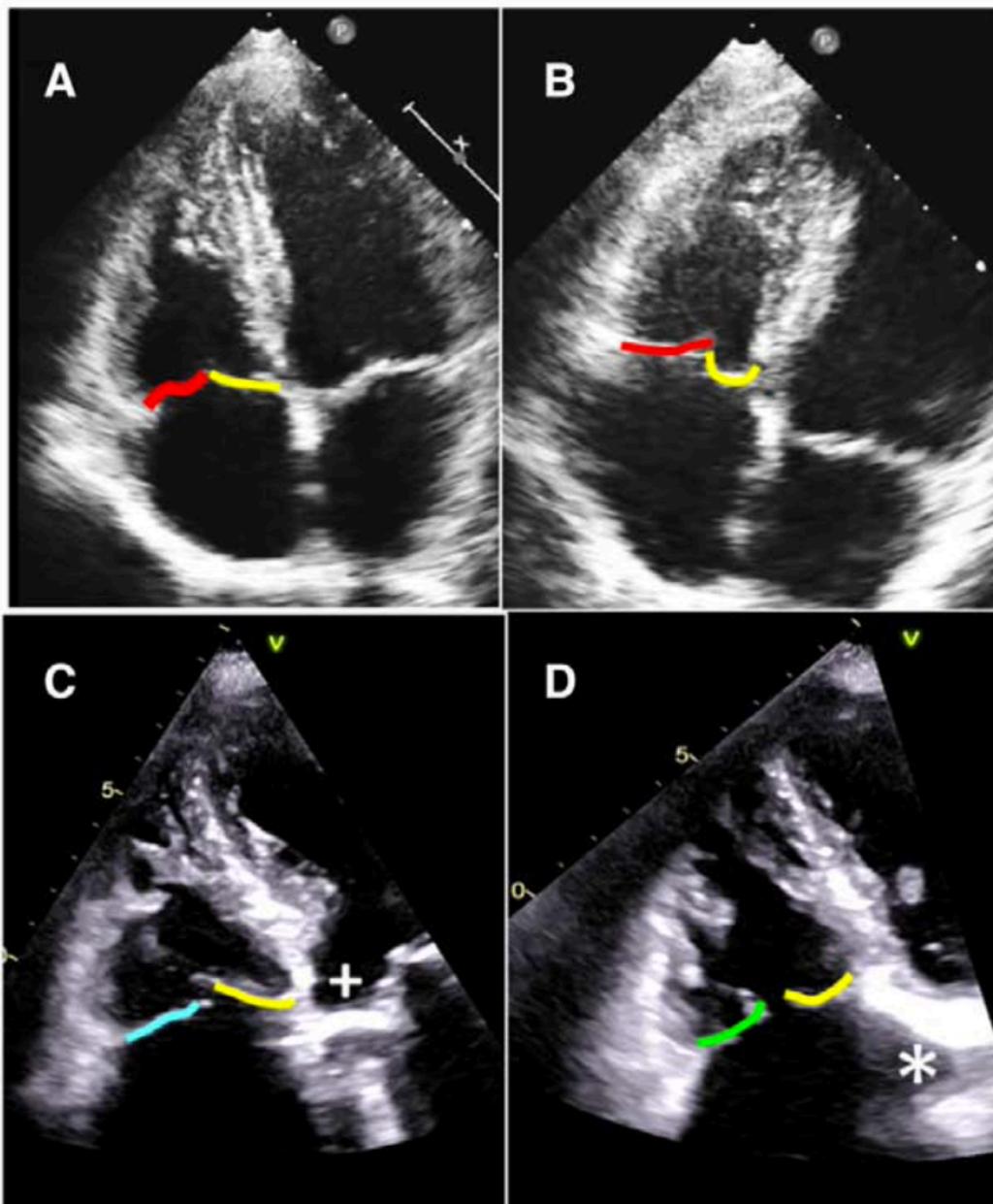


Abbildung 3 – Apikaler Vierkammerblick mit Fokus auf den rechten Ventrikel (gelb – septales Trikuspidalklappensegel, rot – anteriores oder posteriores Trikuspidalklappensegel, blau – anteriores Trikuspidalklappensegel, grün – posteriores Trikuspidalklappensegel, + - Aorta, * - Koronarsinustium). Quelle (mit Genehmigung durch Wolters Kluwer Health Inc.): Hahn RT. State-of-the-Art Review of Echocardiographic Imaging in the Evaluation and Treatment of Functional Tricuspid Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(12):e005332.

Bei Vorliegen einer Insuffizienz der Trikuspidalklappe sollte diese in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt werden. Hierbei kommen verschiedene Messparameter zur Anwendung.³³ Eine qualitative Einschätzung kann mittels Farbdoppler-Jet vorgenommen werden. Hierbei werden zentrale von exzentrischen Jets unterschieden. Da diese Methode visuell eingeschätzt wird und somit untersucherabhängig ist, sollte sie nicht allein zur Schweregradeinteilung genutzt werden. Die Jetfläche kann bei Vorliegen eines zentralen Jets leicht über- und bei einem exzentrischen Jet unterschätzt werden. Semi-quantitative

Messmöglichkeiten sind die Bestimmung der Vena contracta (VC) und des proximalen isovelocity surface area (PISA)-Radius im apikalen Vierkammerblick mitsystolisch. Die VC ist der proximale Jetdurchmesser des Insuffizienzjets direkt auf Klappenebene. Bei exzentrischem Jet hat diese Messung nur eine eingeschränkte Aussagekraft. PISA ist eine sog. Flusskonvergenz-Methode, bei der der proximale Farb-Jetdurchmesser bis zum Farbumschlag des Regurgitationsjets gemessen wird. Im Farbdoppler werden die Flussgeschwindigkeiten und die Flussrichtungen mittels unterschiedlicher Farbtöne wiedergegeben. Flussgeschwindigkeiten oberhalb der Sample-Rate (sog. Nyquistlimits) können farblich nicht eindeutig zugeordnet werden. Daher sollte eine Anpassung des Nyquistlimits bei der Auswertung erfolgen.

Die Messung des effective regurgitant orifice (ERO), also die Messung der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche, ist eine quantitative Messmethode, welche aus dem Wert des PISA-Radius und der Fläche des Regurgitationsflusses im kontinuierlichen Doppler (CW-Doppler) berechnet wird. Hiermit kann eine schwere TI von leichteren Schweregraden unterschieden werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Abklärung des Schweregrades einer TI ist die Messung des Lebervenenfluss im subkostalen Schallfenster. Bei einer schweren TI kommt es zu einer systolischen Flussumkehr in den Lebervenen, welche echokardiographisch darstellbar ist.

Neben den oben beschriebenen Messparameter zur Klassifizierung der TI, ist die Messung des Trikuspidalklappenannulus zur Einschätzung der Schwere der Klappeninsuffizienz und der weiteren Therapieplanung wichtig. Bei einem (end-)diastolischen Durchmesser des Annulus $> 35\text{-}40$ mm muss von einer Dilatation des Trikuspidalklappenannulus ausgegangen werden, was auf eine schwere TI hindeutet.^{23,33}

Die Größe des Trikuspidalklappenannulus und somit auch das Ausmaß einer TI kann abhängig vom Volumenstatus fluktuieren.² Daher sollten bei Darstellung einer mehr als leichten Insuffizienz weitere Volumen-unabhängigere Messungen, wie die Messung der RV-Funktion und des pulmonal-arteriellen Drucks, erfolgen.

Der systolische pulmonal-arterielle Druck (SPAP) sollte bei der echokardiographischen Beurteilung des RV laut den europäischen Leitlinien mitbestimmt werden.³⁴ Die maximale Geschwindigkeit über dem Jet der TI wird mittels der Bernoulli-Gleichung errechnet. Zur Abschätzung des SPAP wird der Druck im rechten Herzvorhof dazu addiert. Hierüber können dann Rückschlüsse über das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie erfolgen. Liegt eine erhöhter SPAP vor, kann zur weiteren Abklärung der pulmonalen Hypertonie eine Rechtsherzkatheteruntersuchung folgen.

1.2.3 Messung der systolischen rechtsventrikulären Funktion

Wichtige Aussagen über den RV können mithilfe von echokardiographischen Parametern zur Messung der systolischen RV-Funktion getroffen werden, wobei das kardiale MRT den Goldstandard zur Bewertung der Funktion des rechten Ventrikel darstellt.²¹ In den europäischen und amerikanischen Leitlinien über die echokardiographischen Messungen am rechten Ventrikel^{30,35} werden die Messwerte Right ventricular index of myocardial performance (RIMP), Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), DTI-Derived Tricuspid Lateral Annular Systolic Velocity (S'), Fractional area change (FAC) und die neuere Methodik der RV-Strain-Messung für wichtig erachtet.

Mithilfe des RIMP (auch Tei-Index genannt) kann die globale RV-Funktion dargestellt werden, jedoch ist der Messwert bei unregelmäßigem Herzzyklus wie Vorhofflimmern oder Extrasystolie nicht auswertbar.

Bei der TAPSE kann mithilfe der M-Mode-Messung entlang des lateralen Trikuspidalklappenannulus Rückschlüsse über die longitudinale RV-Funktion gestellt werden. Diese Messmethode ist allerdings winkel- und volumenabhängig. Außerdem steht hierbei die Bewegung eines einzelnen kleinen Segmentes repräsentativ für die Funktion einer sehr komplexen Anatomie des rechten Ventrikels.

Die Gewebedoppler-Messung des lateralen Trikuspidalklappenannulus (S') hat eine ähnliche Aussagekraft mit den Vor- und Nachteilen der TAPSE, da sie die maximale Geschwindigkeit im basalen Segment der Lateralwand des rechten Ventrikels mit dem Trikuspidalklappenannulus misst. Die FAC-Messung im 2D-Modus ist die aktuell empfohlene Methode zur Bestimmung der globalen systolischen RV-Funktion und korreliert mit der systolischen RV-Ejektionsfraktion, welche im kardialen MRT gemessen werden kann.³⁵ Diese Methode ist ebenfalls volumen- und winkelabhängig.

Eine neuere Methode zur Messung der globalen und auch regionalen systolischen RV-Funktion ist die Strain-Analyse. Diese wird bereits häufiger im klinischen Alltag zur Bewertung der globalen systolischen Funktion im linken Ventrikel sowie von regionalen Wandbewegungsstörungen genutzt. Mithilfe der Strain-Messung kann die myokardiale Verformung der Herzwand bildlich dargestellt werden.³⁶ Es wird die fraktionelle Veränderung in der Länge eines myokardialen Segments gemessen. Die Größenangabe der Längenveränderung wird in Prozent angegeben. Positive Werte sprechen für eine Verlängerung, negative Prozentzahlen für eine Verkürzung im entsprechenden Bereich. Es kann die Messung eines sogenannten Principal Strain, d. h. eine lokale Veränderung eines einzelnen Segmentes oder ein

Global Strain, d. h. ein Mittelwert des gesamten Myokards bzw. mehrerer Segmente durchgeführt werden. Beim Global Strain unterscheidet man die longitudinale, radiale/transversale sowie zirkumferenzielle Messung. Es kann mithilfe der Doppler-Messung oder mittels Speckle-Tracking eine Analyse durchgeführt werden. Während bei der Doppler-Darstellung lediglich eine eindimensionale Auswertung durchgeführt wird und viel Erfahrung bei der richtigen Durchführung notwendig ist, macht die Speckle-Tracking-Methode eine zwei- oder dreidimensionale Auswertung möglich. Beim Speckle-Tracking werden Myokardreflexionsmuster von Standbild zu Standbild räumlich verfolgt und mittels Bildverarbeitungstechnik analysiert. Zur Bestimmung der RV-Funktion sollte die Messung entlang der RV-freien Wand durchgeführt werden, da die Bewegung am interventrikulären Septum vom linken Ventrikel mit beeinflusst wird. Die systolische Funktion des linken Ventrikels hätte somit Auswirkung auf das Ergebnis. Da die RV-freie Wand vor allem aus longitudinalen Fasern besteht³⁷, ist es empfehlenswert zur Bestimmung der systolischen RV-Funktion die longitudinale Strain-Messung zu nutzen. Bei einer normalen Funktion des RV ist ein typischer Gradient mit Abnahme der Geschwindigkeit von der Basis zur Spitze zu sehen. Wenn eine Dysfunktion des rechten Ventrikels vorliegt, nimmt die longitudinale Geschwindigkeit aufgrund der Faserreduktion ab.³⁶ Im Gegensatz zu den vorher genannten Messparametern ist dieses Verfahren nicht winkel- und volumenabhängig. Diese Methodik hat jedoch den Nachteil, dass sie sehr stark von der Bildqualität und weiterer Artefakte beeinflusst werden kann und eine spezielle Software benötigt wird. Die Ergebnisse sind geräteabhängig und ein einheitlicher universeller Grenzwert konnte bisher aufgrund geringer Datenlage noch nicht festgelegt werden. Die Analyse der Daten erfolgt im Nachgang der echokardiographischen Untersuchung am Patienten und kann somit zu einem späteren Zeitpunkt je nach spezifischer Fragestellung nachgemessen werden. In einer kleinen Studie mit 63 Patienten haben Focardi et al 2015 die echokardiographischen Messwerte für die systolische RV-Funktion (FAC, TAPSE, RV-Longitudinal-Strain) mit dem Goldstandard des kardialen MRTs verglichen.³⁸ Hierbei zeigten sich bei einer eingeschränkten RV-Ejektionsfraktion im MRT alle echokardiographischen Parameter signifikant erniedrigt. Die aussagekräftigsten Werte zur echokardiographischen Einschätzung der systolischen RV-Funktion konnten mithilfe des RV-longitudinalen-Strain entlang der RV-freien Wand erhoben werden.

1.3 Prognose bei Trikuspidalklappeninsuffizienz

Obwohl eine geringgradig ausgeprägte TI durchaus als physiologisch anzusehen ist, zeigen sich in der Literatur Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen höhergradiger Insuffizienz der

Trikuspidalklappe und erhöhter Mortalität.^{18,39} Eine höhergradige TI wird häufig nicht optimal therapiert, wodurch die Prognose sowie die Lebensqualität des betroffenen Patienten mit beeinflusst wird.

Eine vielfach zitierte Studie von Nath et al⁴⁰ aus dem Jahr 2004 mit 5223 auswertbaren Echokardiographien zeigte ein Ein-Jahres-Überleben von 92% bei fehlender TI, 90% bei milder Form, 79% bei mittelgradiger Ausprägung und 64% bei schwerer Klappeninsuffizienz. Dieser Befund der erhöhten Mortalität bei mittel- bis hochgradiger funktioneller TI konnte nach statistischer Auswertung als unabhängig vom pulmonal-arteriellen Druck und der systolischen linksventrikulären Ejektionsfraktion herausgestellt werden.

Da jedoch die funktionelle TI mit weiteren kardialen oder pulmonalen Komorbiditäten assoziiert ist, können diese die Überlebensrate mit beeinflussen. Bei vorliegenden Klappenvitien in der linken Herzhälfte kann eine Behebung der Ursache ein besseres Überleben trotz weiterhin vorhandener TI erreicht werden.⁴¹

Eine Studie von Prihadi et al⁴² von 2019 untersuchte Patienten mit signifikanter funktioneller TI als Einschlusskriterium hinsichtlich echokardiographischer Parameter zur Bestimmung der systolischen RV-Funktion und deren prognostischen Auswirkungen. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 2,8 Jahren haben nur noch knapp die Hälfte der Patienten gelebt (453 Überlebende, 443 Nicht- Überlebende). Ein pathologischer Strain zeigte sich mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, wohingegen für die Messwerte TAPSE und FAC dieser Zusammenhang statistisch nicht nachgewiesen werden konnte.

Auch in weiteren Studien mit kardiovaskulär oder pulmonal vorerkrankten Patienten ohne TI als Einschlusskriterium konnte eine pathologische Strain-Messung des rechten Ventrikels mit einer statistisch signifikanten schlechteren Prognose nachgewiesen werden.⁴³⁻⁴⁹ Die Strain-Analyse zeigte sich hierbei stets als besserer Vorhersagewert als andere echokardiographische Parameter der RV-Funktionsbestimmung.

Die Bestimmung der systolischen RV-Funktion hat somit eine wichtige Vorhersagekraft für die Prognose der Patienten mit TI.

1.4 Studienziel

Bisher wurden einige Studien zur Bestimmung der Prognose von Patienten mit höhergradiger TI durchgeführt. Die Datenlage ist uniform, dass eine höhergradige TI mit einer schlechteren Langzeitprognose einhergeht. Die Unterschiede in den bisherigen Studien lagen meist bei den genutzten echokardiographischen Parametern zur Festlegung des Schweregrades der

Klappeninsuffizienz sowie der Bestimmung der systolischen RV-Funktion. Aktuelle Studien belegen die Wichtigkeit der Strain-Messung für die Prognose bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder bei reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion sowie bei schweren Formen der TI, wobei vergleichende Aussagen zu Standardparametern meist fehlen.

Bei vielen Patienten liegt oftmals nebenbefundlich eine leichtgradige TI vor, welche ebenfalls die Prognose, bei Vorliegen einer Dysfunktion des RV, mit beeinflussen kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Prävalenz der verschiedenen Schweregrade der funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz und deren prognostische Relevanz zu untersuchen. Echokardiographische Standardparameter (FAC + TAPSE) wurden in ihrer prognostischen Aussagekraft mit der von neueren Parametern wie der Strain-Messung verglichen. Unabhängige Risikofaktoren sowie der prädiktive Wert echokardiographischer Parameter für die Zwei-Jahresmortalität sollten ermittelt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten von 1656 Patienten mit mindestens zwei vollständigen echokardiographischen Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankenhaus der Immanuel-Albertinen Diakonie Bernau Herzzentrum Brandenburg analysiert. Die echokardiographischen Messungen erfolgten zwischen 2010 und 2016.

Einschlusskriterien waren eine auswertbare Schallqualität mit mehreren echokardiographischen Schallfenstern zur Beurteilung des RV und der Trikuspidalklappe. Bei Vorliegen einer TI musste diese als funktioneller Genese ersichtlich und die Überlebensdaten zu denjenigen Patienten ermittelbar sein. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Untersuchungen volljährig sein.

Im weiteren Verlauf wurde eine zeitliche Eingrenzung von zwei Jahren für die Nachbeobachtungsmessung gewählt und somit konnte eine Patientenanzahl von 1089 in die Auswertung mit einbezogen werden.

Die Studie wurde vom lokalen Ethikkomitee des Bundeslandes Brandenburg (AS 155(bB)/2017) genehmigt. Die Durchführung erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki. Die Richtlinien zur Durchführung einer beobachtenden Studie fanden Anwendung.⁵⁰

2.2 Datensammlung

Die benötigten Daten zu den jeweiligen Patienten wurden retrospektiv aus dem Krankenhausinformationssystem erhoben und zu einer Datenbank zusammengeführt. Die Auswertung der echokardiographischen Bilder erfolgte ebenfalls retrospektiv.

2.2.1 Demographische und klinische Daten

Für die initial 1656 Patienten wurde eine Datenbank mit verschiedenen demographischen und klinischen Daten angelegt. Die Baseline-Charakteristika wurden im Zeitraum der ersten echokardiographischen Messung erhoben. Unter anderem wurden allgemeine Daten wie das Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI) vermerkt. In der Nachverfolgung konnten Informationen über das Todesdatum eingeholt werden. Mithilfe von Arztbriefen wurden Komorbiditäten wie weitere kardiologische Nebenerkrankung (u. a. chronische koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern, arterieller Hypertonus, Dyslipidämie) und Diabetes mellitus sowie eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und chronische Niereninsuffizienz notiert. Ebenfalls wurde auf das Vorliegen eines implantierten kardiologischen Devices geachtet.

Die Einnahme von wichtigen diuretischen Medikamenten, nach unseren Angaben aus bisherigen Epikrisen, gingen ebenfalls in die Datenbank mit ein. Klinische Daten wie die Einschätzung der Belastbarkeit nach der New York Heart Association (NYHA-Klassifikation) zur Zeit der ersten Messung und Daten über spätere kardiale Dekompensationen sowie Hospitalisierungen wurden erhoben. Bei Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz wurden die Informationen über eine durchgeführte dauerhafte Dialyse mit einbezogen.

Neben diesen Daten wurden auch Baseline-Werte für verschiedene Laborbefunde erhoben. Als wichtige herzspezifische Werte wurden dabei das N-terminale pro Brain Natriuretic Peptide (NTproBNP) und Elektrolyte wie Kalium und Natrium und der Troponin-Wert als herzmuskelspezifischer Marker erachtet. Für eine laborchemische Definition einer Herzinsuffizienz mittels erhöhtem NTproBNP > 125 pg/ml wurden die aktuell gültigen Grenzwerte der ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2016 genutzt.⁵¹

Zur Einschätzung der Nierenfunktion wurden Kreatinin, Harnstoff und die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) erhoben. Weitere notierte Laborbefunde waren Bilirubin, Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, C-Reaktives Protein (CRP), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Hämoglobin, HbA1c sowie die Leukozyten und Lymphozyten.

Für die Definition einer chronischen Niereninsuffizienz wurde der Grenzwert der errechneten glomerulären Filtrationsrate von < 60 ml/min/1,73 m² nach der Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) genutzt^{52,53}, unabhängig von der Genese der Nierenschädigung.

2.2.2 Echokardiographische Daten

Die echokardiographischen Bilder wurden im Klinikalltag an den handelsüblichen echokardiographischen Geräten von ausgebildetem medizinischem Personal aufgezeichnet. Für diese Studie wurden GE-Vingmed, Vivid E7 und E9, Horton Norway, genutzt. Die standardisierte echokardiographische Untersuchung des Herzens beinhaltete eine zweidimensionale transthorakale Bildgebung mit Nutzung der gepulsten Doppler-Darstellung (PW-Doppler), der kontinuierlichen Doppler-Darstellung (CW-Doppler) und des Farbdoppler.

Die Durchführung sowie die Festlegung der Grenzwerte der entsprechenden Parameter zur Evaluierung der Herzkammern erfolgte nach den Richtlinien der amerikanischen und europäischen Gesellschaften für Echokardiographie.³⁵ Die Originaldaten wurden im Verlauf von geschultem ärztlichem Personal reevaluiert. Bilder von einem Patienten zu den unterschiedlichen

Zeitpunkten wurden von einem Arzt ausgewertet. Die auswertenden Kollegen waren bezüglich des Endpunktes verblindet. Zur Analyse wurde das EchoPAC-System Version 202 genutzt. Die systolische linksventrikuläre Funktion wurde mittels linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) bestimmt. Biplane Berechnung nach Simpson und visuelle Messungen gingen hierbei in die Beurteilung mit ein. Zur Einschätzung der linken Herzkammer wurden die endsystolischen und enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels in der parasternalen langen Achse gemessen. Die Größe des linken Vorhofs, des rechten Vorhofs sowie des rechten Ventrikels wurden ebenfalls erfasst. Die Bewertung des SPAP und somit Rückschlüsse über das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie wurden nach der europäischen Leitlinie³⁴ mithilfe der Messung der maximalen Geschwindigkeit über den TI-Jet im CW-Doppler getroffen. Neben der Trikuspidalklappe wurde auch eine Insuffizienz oder Stenose der Aorten- und Mitralklappe mithilfe visueller, semi-quantitativer und quantitativer Messungen beurteilt.

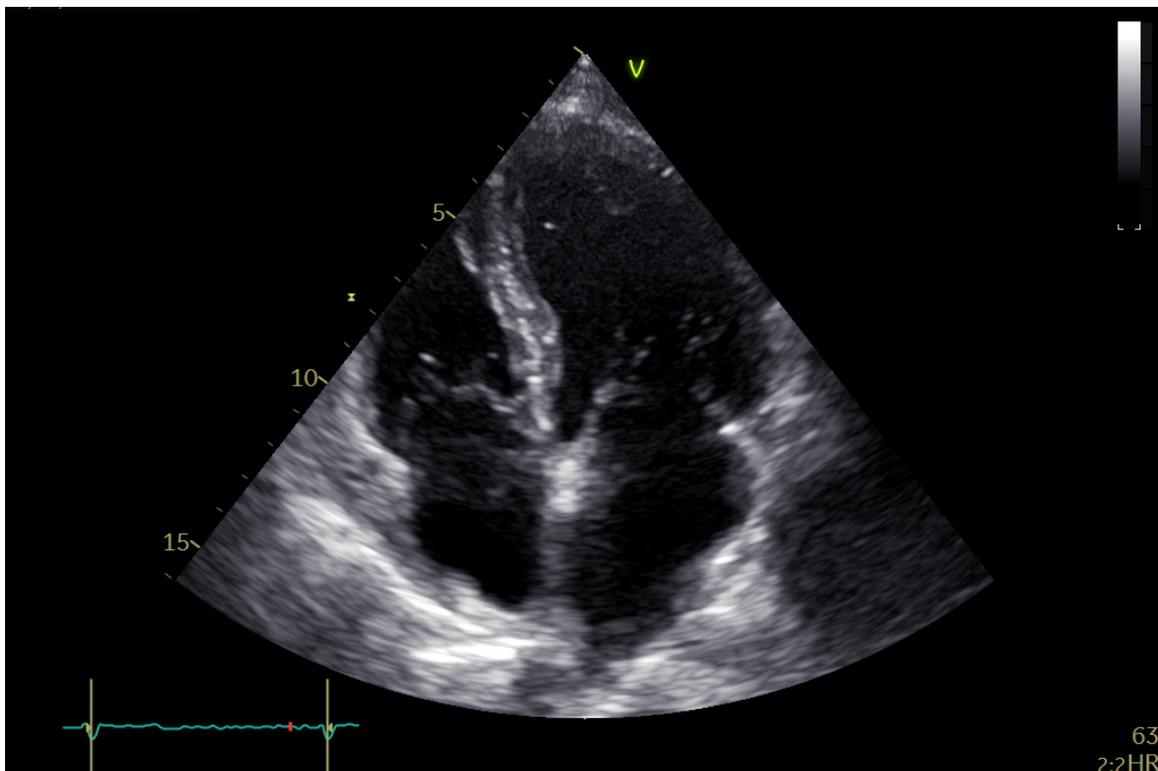


Abbildung 4 - Apikaler Vierkammerblick

Die TI wurde gemäß den gültigen amerikanischen und europäischen Richtlinien anhand mehrerer Parameter im apikalen Vierkammerblick (Abbildung 4) in vier Schweregrade eingeteilt: Keine Insuffizienz, leichtgradige Insuffizienz, mittelgradige Insuffizienz und hochgradige Insuffizienz.^{23,31,54} Die Nachmessungen der bis 2016 eingeschlossenen echokardiographischen Untersuchungen begannen zu Beginn des Jahres 2017. Der bereits in der Einleitung erwähnte neue Unterteilungsansatz der hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz von Hahn und Zamorano²²

fand in der Beurteilung aufgrund des späteren Erscheinens im Jahr 2017 keine Anwendung in der vorliegenden Arbeit, zumal dieser bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht offiziell in den Leitlinien aufgenommen wurde.

Die qualitative Bewertung mittels Farbdoppler-Messung sowie die semi-quantitativen Messungen der Vena contracta und PISA-Methode fanden Beachtung. Die Messung der Vena contracta erfolgte durch Messung der Breite des Regurgitationsjets direkt in der Trikuspidalklappenebene (Abbildung 5). Bei der PISA-Methodik wurde mittystolisch, nach Anpassung des Nyquist-Limits, der Radius des Regurgitationsjets in Richtung rechten Ventrikel ausgemessen (Abbildung 6). Die maximale Geschwindigkeit des TI-Jets (TI Vmax) wurde mithilfe des CW-Doppler gemessen (Abbildung 7). Die ERO konnte dann aus PISA und der Fläche des Regurgitationsflusses im CW-Doppler berechnet werden.

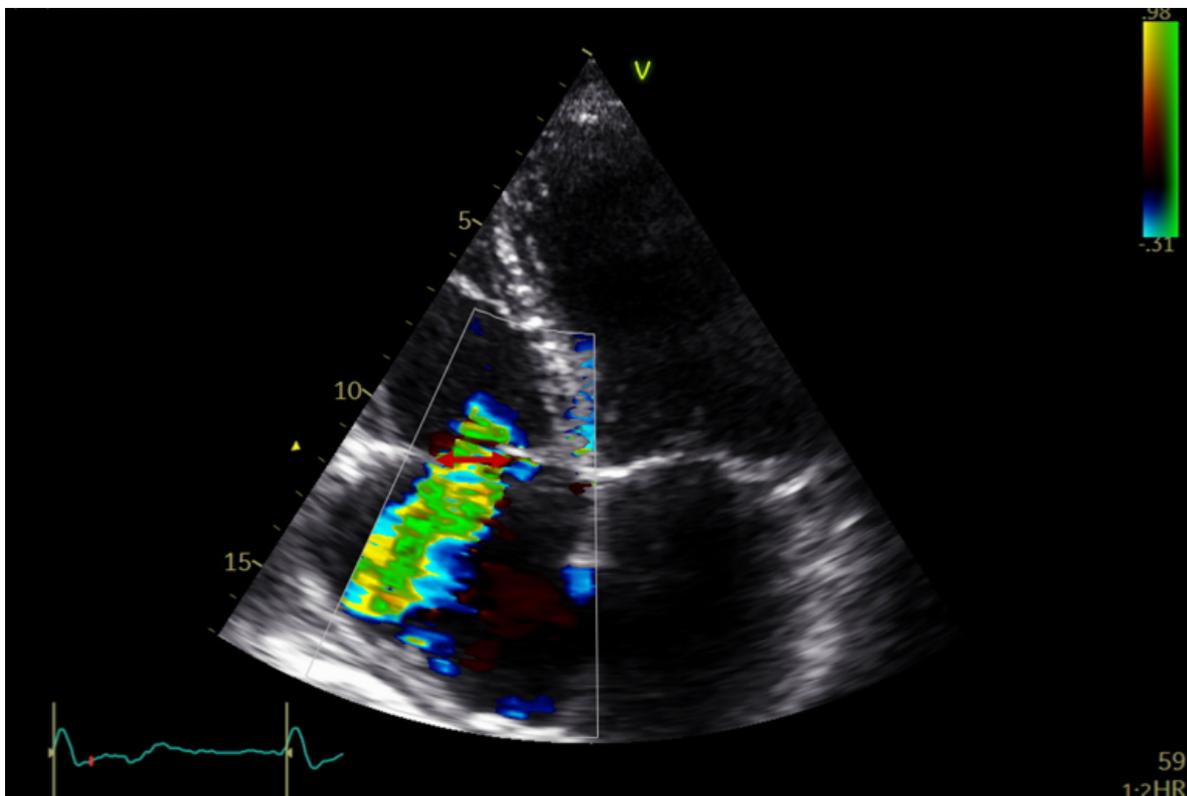


Abbildung 5 - Visuelle Darstellung der Trikuspidalklappeninsuffizienz mittels Farbdoppler sowie Ausmessung der Vena contracta (roter Doppelpfeil)

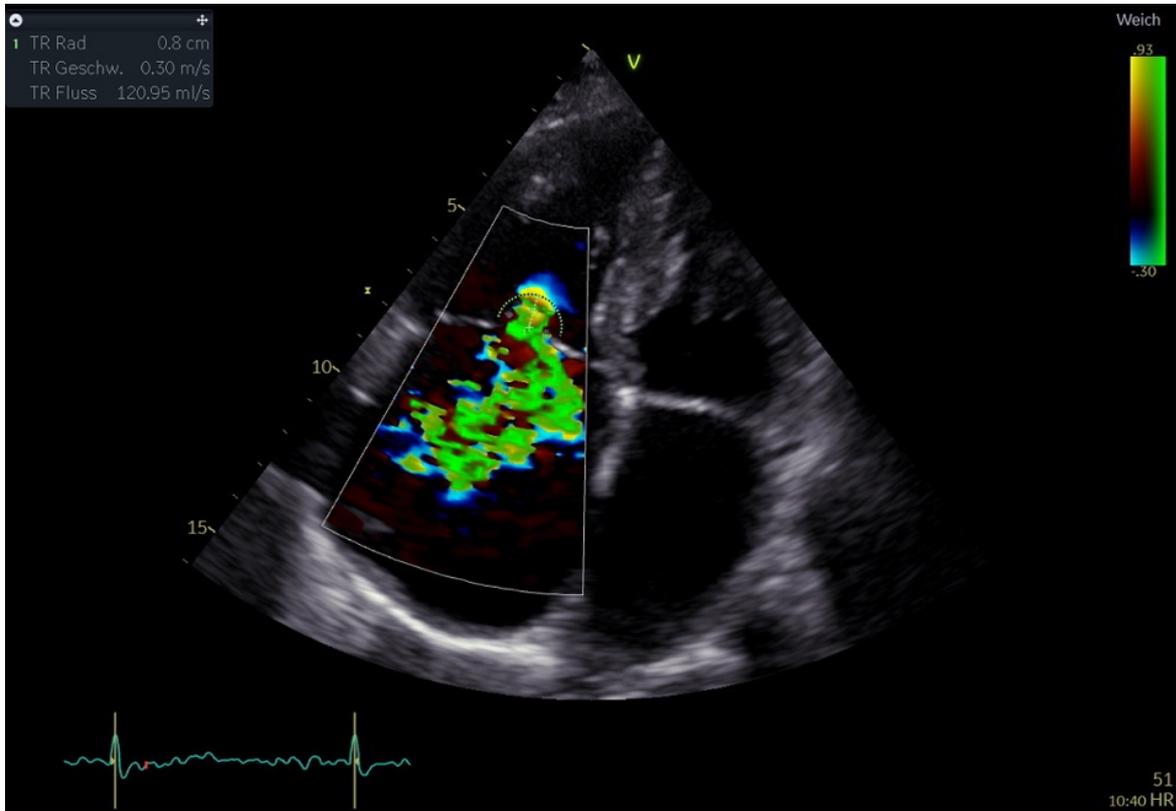


Abbildung 6 – PISA-Messung der Trikuspidalklappeninsuffizienz

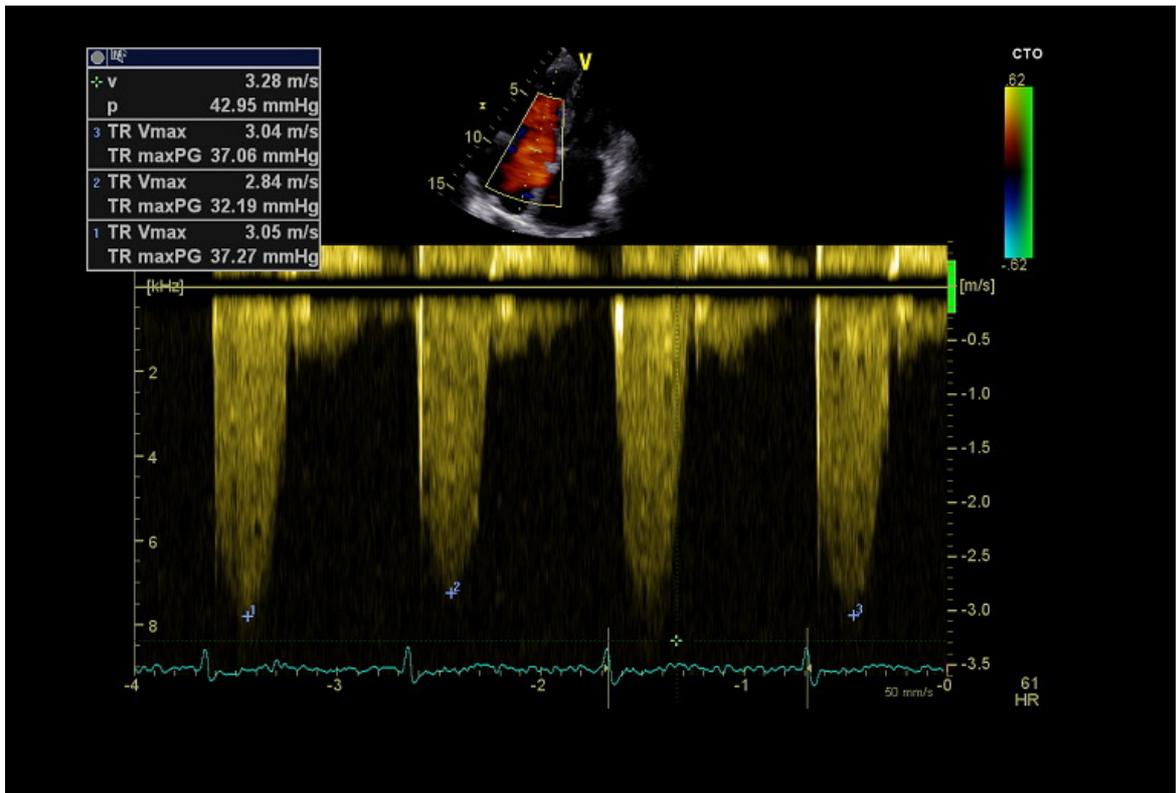


Abbildung 7 - Messung der maximalen Geschwindigkeit des TR-Jets mittels Farbdoppler

Zur Bewertung des rechten Ventrikels wurde der RV-fokussierte apikale Vierkammer-Blick genutzt und enddiastolisch der basale sowie mittcavitäre transversale und der longitudinale Durchmesser ermittelt (Abbildung 8).

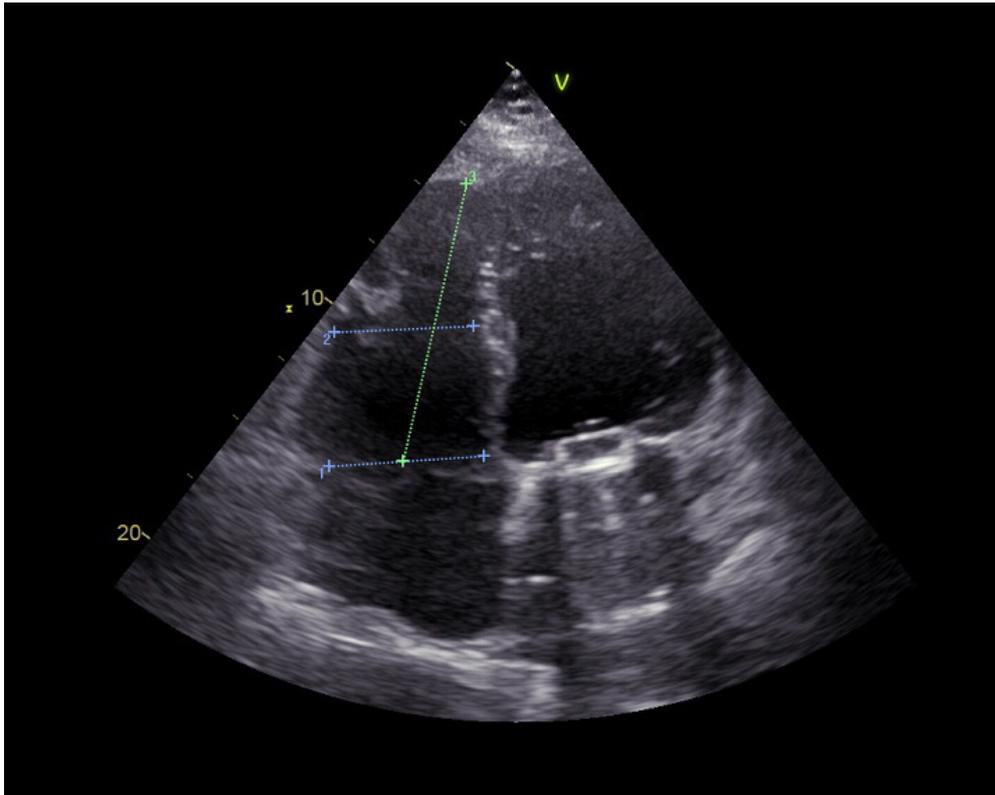


Abbildung 8 - Messung der RV-Diameter (basal, midcavitär, longitudinal)

Weiterhin wurde die Fläche des rechten Ventrikels im enddiastolischen und endsystolischen Status ermittelt und daraus die FAC berechnet (Abbildung 9).

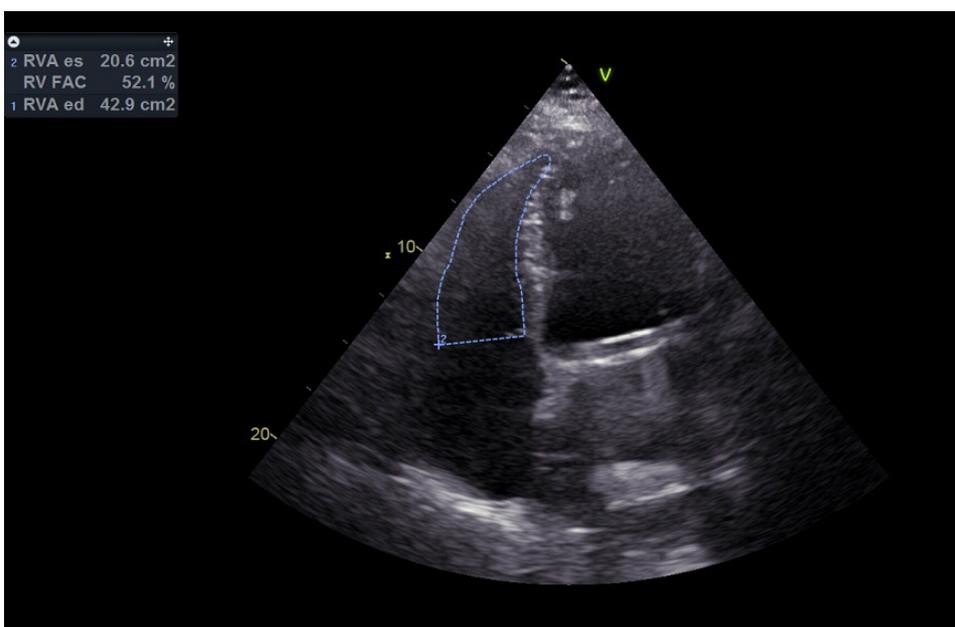


Abbildung 9 - Messung der FAC zur Bestimmung der systolischen RV-Funktion

Neben der RV-FAC als Parameter für die systolische Funktion des rechten Ventrikels wurde die TAPSE aus den vorhandenen Bildern im apikalen Vierkammerblick gemessen. Hierbei wurde mithilfe des M-Mode entlang des lateralen Trikuspidalklappenannulus die Messung zwischen Enddiastole und Gipfel der Systole durchgeführt und somit die TAPSE ermittelt (Abbildung 10).

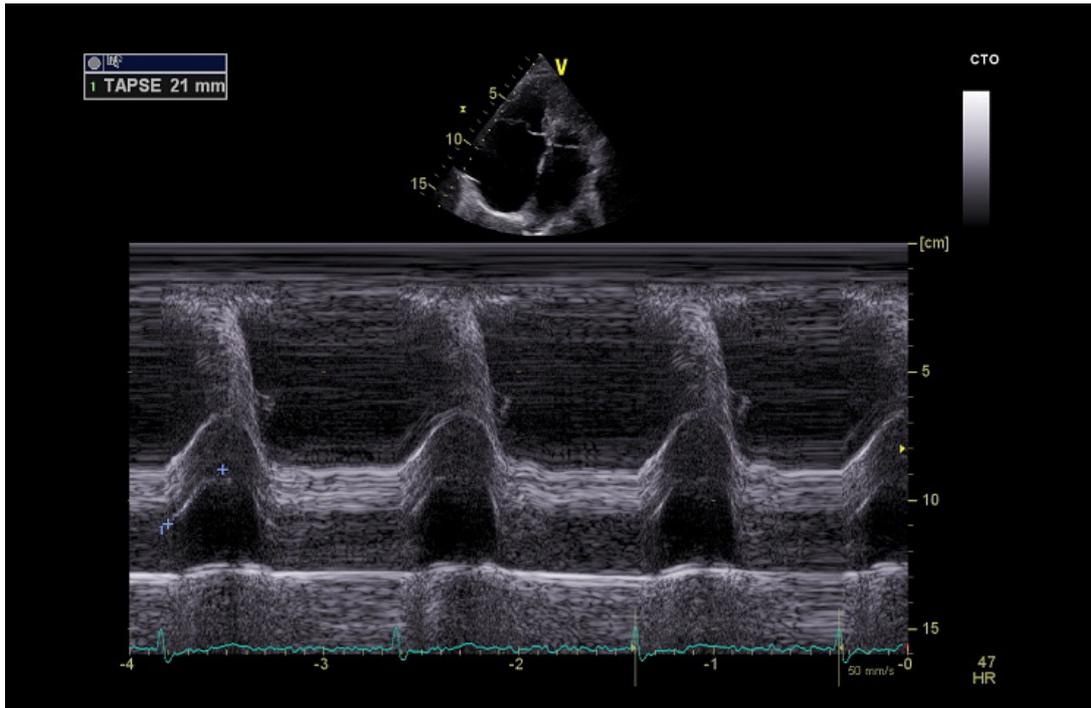


Abbildung 10 - Messung der TAPSE zur Bestimmung der systolischen RV-Funktion

Für die Durchführung der Strain-Messung wurde die Q-Analyse im apikalen Vierkammerblick genutzt, fokussiert im zweidimensionalen Bild auf den rechten Ventrikel (Abbildung 11). Nach Anpassung der Myokard-Grenzen und Sicherstellung der ausreichenden Schallqualität für die Messung, erfolgte die automatische Berechnung mithilfe des Softwareprogrammes. Neben der Kalkulation des totalen RV-Strain wurden die Werte für den longitudinalen Strain der RV-freien Wand (RV-FWLS) ermittelt.

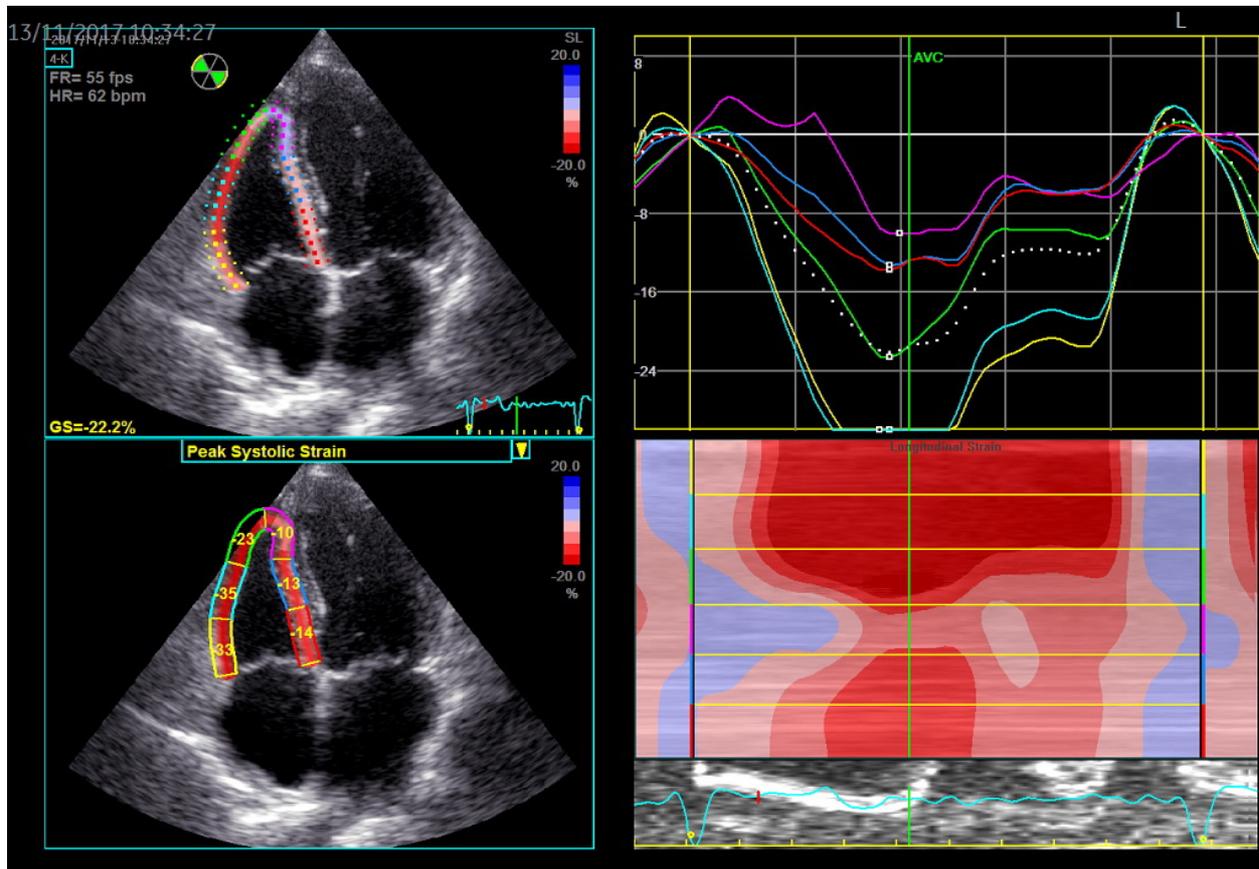


Abbildung 11 - Messung des RV-Strain zur Bestimmung der systolischen rechtsventrikulären Funktion

Da die Auswertung der echokardiographischen Aufzeichnungen retrospektiv erfolgte, konnten die Messparameter RV-FAC, TAPSE und RV-FWLS aufgrund teilweise eingeschränkter Schallqualität nicht für alle initial eingeschlossenen Patienten erhoben werden.

2.2.3 Überlebensdaten

Die Daten über die Aussagen zum Überleben wurden mithilfe der Krankenhausdatenbank und Telefoninterviews mit Hausärzten erhoben. Die Patienten wurden bezüglich der Gesamtmortalität nachverfolgt. Aufgrund des großen Zeitraumes der Nachverfolgung sowie unterschiedlicher Abstände zwischen erster und zweiter Messung, erfolgte im Verlauf zur besseren Vergleichbarkeit der Entschluss zur Eingrenzung auf einen Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren.

Abbildung 12 fasst die Verteilung der eingeschlossenen Patientenzahl anhand der erhobenen Daten zusammen.

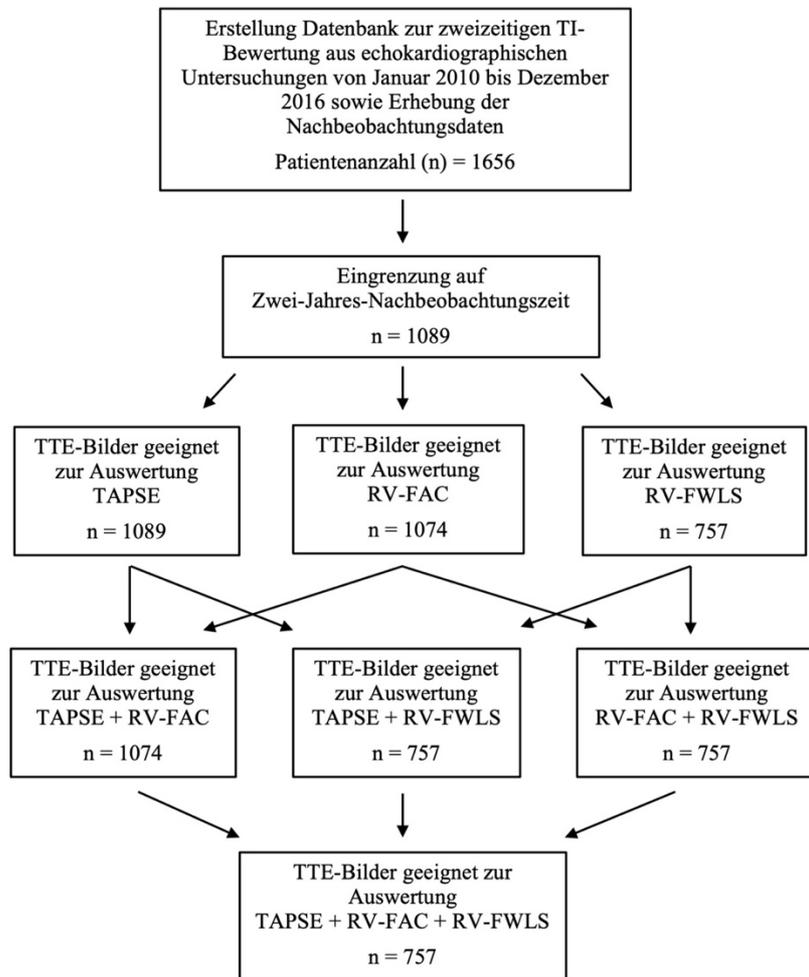


Abbildung 12 - Flussdiagramm zur Darstellung der eingeschlossenen Patientenanzahl

2.3 Statistik

Statistische Analysen wurden mithilfe des Statistik-Programmes SPSS Statistics Version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2019) durchgeführt.

Quantitative fortlaufende Variablen mit Normalverteilung wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben, nicht-normalverteilte Variablen mittels Median mit Angabe des Interquartilsabstands (IQR). Kategoriale Variablen wurden in absoluten Zahlen und/oder Prozentangaben ausgedrückt. Als statistischen Test zur Beschreibung der Unterschiede zwischen den Gruppen wurden der t-Test für unverbundene Stichproben, Mann-Whitney-U Test und der Chi-Quadrat Test genutzt. Zur Beschreibung der Stärke des Zusammenhangs zwischen den normalverteilten Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson angewandt.

Univariable Analysen wurden zur Bestimmung der Assoziation zwischen demographischen und echokardiographischen Parametern sowie den Komorbiditäten mit der Zwei-Jahres-Gesamtmortalität herangezogen. Diese Variablen schlossen ein: RV-FWLS, TAPSE, RV-FAC, LVEF < 50%, Aortenklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, TR Vmax als Vorhersagewert

für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie, Alter und Geschlecht. Variablen aus der univariablen Analyse mit p-Wert $< 0,2$ wurden in einer multivariablen Analyse für die Zwei-Jahres-Gesamtmortalität mittels Cox-Regression herangezogen. Diese Variablen waren RV-FWLS, TAPSE, RV-FAC, LVEF $< 50\%$, Aortenklappenstenose, Alter und Geschlecht. Die Ergebnisse werden mittels angepassten Hazard Ratios dargestellt.

Für die Bestimmung der optimalen Grenzwerte bezüglich der Sensitivität und Spezifität der echokardiographischen Parameter der systolischen rechtsventrikulären Funktion (RV-FWLS, TAPSE und RV-FAC) kamen Receiver operator characteristics (ROC) mit Berechnung der Area under the curve (AUC) zur Anwendung. Hierbei wurden folgende optimale Grenzwerte zur Beschreibung einer RV-Dysfunktion festgelegt: RV-FWLS $\geq -18\%$, TAPSE $< 18,5$ mm, RV-FAC $< 35\%$.

Zur Darstellung des Überlebens wurden Kaplan-Meier-Kurven genutzt.

Zur Identifizierung des besten Prädiktionsmodells fanden die Reklassifizierungsmodelle Category free net reclassification improvement (cfNRI) und Integrated discrimination improvement (IDI) Anwendung. Dabei wurde das initiale Modell der alleinigen Einschätzung des Schweregrades der TI um die Messung der echokardiographischen Parameter für die Bestimmung der systolischen RV-Funktion (TAPSE, RV-FAC und RV-Strain) erweitert und eine Veränderung (Verbesserung/Verschlechterung des Modells) angegeben.

Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Demographische Daten

Insgesamt konnten 1089 Patienten eingeschlossen werden. Die demographischen Daten sind in Tabelle 1 ersichtlich. Das Durchschnittsalter lag bei 72,7 Jahren \pm 10,6 Jahren. In der Patientenpopulation waren mehr Männer als Frauen eingeschlossen worden (58,6% vs. 41,4%). Der BMI war im Durchschnitt leicht erhöht und zeigt somit eine vor allem übergewichtig dominierte Studienpopulation (BMI 27,9kg/m² \pm 5,0). Nach zwei Jahren konnten 923 Patienten als Überlebende detektiert werden, wohingegen 166 Patienten im Verlauf der zwei Jahre verstorben sind (entspricht 15,2%). Die 166 Verstorbenen waren signifikant älter als die 923 Patienten, die den eingeschlossenen Studienzeitraum überlebten ($p < 0,001$).

Tabelle 1 - Demographische Daten

	Gesamtpopulation n = 1089	Überlebende n = 923	Nicht-Überlebende n = 166	p-Wert
Alter [Jahre]	72,7 \pm 10,6	71,9 \pm 10,8	76,8 \pm 8,3	< 0,001
Geschlecht [% männlich]	58,6	58,4	59,4	0,864
BMI [kg/m²]	27,9 \pm 5,0	27,9 \pm 5,1	28,0 \pm 4,9	0,848

3.1.2 Echokardiographische Charakteristiken

Eine leichtgradige TI konnte bei 667 von 1089 eingeschlossenen Patienten echokardiographisch nachgewiesen werden (61,2%). Bei 213 Patienten war eine mittelgradige Ausprägung der TI ersichtlich (19,6%) und bei 58 Patienten ein hochgradiger Schweregrad (5,3%). 151 Patienten zeigten keine echokardiographischen Anzeichen einer TI (13,9%). Somit konnte in 86,1% der Patienten eine Insuffizienz der Trikuspidalklappe unterschiedlicher Schweregrade nachgewiesen werden. Die Hälfte der Studienpopulation (50,8%) wies eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion mit LVEF < 55% auf. Vor allem eine hochgradig eingeschränkte systolische Linksherzfunktion mit einer LVEF < 35% zeigte sich in knapp ein Viertel der gesamten Studienpopulation (24,6%). Die Mehrzahl der Patienten wies eine normwertige Größe des rechten Ventrikels und Vorhofs auf, jedoch konnte in 35,7% ein vergrößerter rechter Vorhof im Vergleich zu 19,3% Patienten mit vergrößertem rechtem Ventrikel nachgewiesen werden. Eine vergrößerte Fläche des linken Vorhofs konnte bei mehr als zwei Drittel der Patienten gemessen werden

(69,5%). Bei der Untersuchung weiterer Linksherzvitien konnte in der Mehrzahl der Fälle eine Mitralklappeninsuffizienz (90,5%) sowie eine Aortenklappeninsuffizienz (53%) aufgezeigt werden. Bei circa einem Viertel zeigte sich eine Aortenklappenstenose (26,8%). In knapp der Hälfte der Patienten scheint eine pulmonale Hypertonie nach echokardiographischen Kriterien möglich bis wahrscheinlich zu sein (48,3%). Die genauen Daten der echokardiographischen Charakteristiken der Gesamtpopulation sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 - Echokardiographische Charakteristiken

	Gesamtpopulation n = 1089
Trikuspidalklappeninsuffizienz [%] keine leichtgradig mittelgradig hochgradig	13,9 61,2 19,6 5,3
Systolische LV-Funktion [%] normal (LVEF \geq 55%) leichtgradig eingeschränkt (LVEF 45–54%) mittelgradig eingeschränkt (LVEF 35–44%) hochgradig eingeschränkt (LVEF < 35%)	49,2 12,3 13,9 24,6
Größe rechter Ventrikel [%] normal (EDA \leq 20 cm ²) leichtgradig dilatiert (EDA > 20–25 cm ²) mittelgradig dilatiert (EDA > 25–30 cm ²) hochgradig dilatiert (EDA > 30 cm ²)	80,7 12,0 5,5 1,7
Größe rechter Vorhof [%] normal (\leq 18 cm ²) leichtgradig dilatiert (> 18–27 cm ²) mittelgradig dilatiert (> 27–35 cm ²) hochgradig dilatiert (> 35 cm ²)	64,3 19,9 10,2 5,6
Größe linker Vorhof [%] normal (\leq 20 cm ²) leichtgradig dilatiert (> 20–30 cm ²) mittelgradig dilatiert (> 30–40 cm ²) hochgradig dilatiert (> 40 cm ²)	30,5 34,0 22,9 12,5
Mitralklappeninsuffizienz [%] keine leichtgradig mittelgradig hochgradig	9,5 56,3 24,5 9,7
Mitralklappenstenose [%] keine leichtgradig mittelgradig hochgradig	92,5 5,3 1,7 0,5

Fortsetzung Tabelle 2 – Echokardiographische Charakteristiken

	Gesamtpopulation n = 1089
Aortenklappeninsuffizienz [%]	
keine	47,0
minimal	20,1
leichtgradig	27,6
mittelgradig	4,8
hochgradig	0,4
Aortenklappenstenose [%]	
keine	73,2
leichtgradig	8,5
mittelgradig	6,2
hochgradig	12,1
Pulmonal-arterielle Hypertonie [%]	
unwahrscheinlich	51,7
möglich	26,5
wahrscheinlich	21,8

Abk.: EDA – Enddiastolische Fläche, LVEF - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

3.1.3 Relevante Nebenerkrankungen

Bezüglich kardiovaskulärer Komorbiditäten konnten in 92,1% der Patientenpopulation ein arterieller Hypertonus sowie in 69,5% eine Dyslipidämie ermittelt werden. Mehr als die Hälfte der Patienten litten nebenbefundlich an einer koronaren Herzerkrankung (58,8%) sowie an Vorhofflimmern (50,8%). Ein kardiales Device (Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator ICD, Herzschrittmacher, kardiale Resynchronisationstherapie CRT plus Defibrillator- oder Herzschrittmacherfunktion sowie subkutaner ICD) war zu Beginn der echokardiographischen Messungen in einem Drittel der Patienten vorhanden (36,4%). An einer COPD waren lediglich 14,9% der Patienten erkrankt. Tabelle 3 stellt die relevanten Nebenerkrankungen detaillierter dar.

Tabelle 3 - Relevante Nebenerkrankungen

	Gesamtpopulation
Arterieller Hypertonus [%] (n = 1084)	92,1
Dyslipidämie [%] (n = 1084)	69,5
Koronare Herzerkrankung [%] (n = 1084)	58,8
Koronare Ein-Gefäßerkrankung	16,1
Koronare Zwei-Gefäßerkrankung	13,4
Koronare Drei-Gefäßerkrankung	29,2

Fortsetzung Tabelle 3 - Relevante Nebenerkrankungen

	Gesamtpopulation
Vorhofflimmern [%] (n = 1084)	50,8
paroxysmal	18,3
persistierend	10,2
permanent	22,3
Chronische Niereninsuffizienz [%] (n = 1082)	45,9
eGFR 30 – 60 ml/min	37,5
eGFR < 30 ml/min	8,4
Diabetes mellitus Typ 2 [%] (n = 1084)	34,2
Implantiertes kardiales Device [%] (n = 1084)	36,4
ICD	8,4
Herzschrittmacher	14,8
CRT-D	11,2
CRT-P	1,9
Subkutaner ICD	0,1
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung COPD [%] (n = 1084)	14,9

ICD – Implantierbarer Cardioverter Defibrillator, CRT-D – kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillatorfunktion, CRT-P – kardiale Resynchronisationstherapie mit Herzschrittmacherfunktion

3.1.4 Relevante Laborbefunde

Der mediane NTproBNP-Wert zum Zeitpunkt der ersten echokardiographischen Messung lag bei 2107 pg/ml (IQR 3991), die eGFR bei $64,2 \pm 26,9$ ml/min. Die Werte sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4 - Relevante Laborbefunde

	Gesamtpopulation n = 1082
NTproBNP [pg/ml]	2,107 IQR 3,991
Kreatinin [μmol/l]	$96,2 \pm 60,1$
CKD-EPI eGFR [ml/min]	$64,2 \pm 26,9$
Harnstoff [mmol/l]	$8,8 \pm 5,0$
Hämoglobin [mmol/l]	$7,9 \pm 1,1$

3.2 Vergleich Überlebende versus Nicht-Überlebende

Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug 672 Tage mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von 663 – 681 Tagen.

In der Gruppe der Nicht-Überlebenden konnte ein signifikant höherer Anteil an höhergradigen TIs festgestellt werden. Nicht-Überlebende besaßen eine signifikant niedrigere LVEF, vergrößerte Flächen des RV sowie des rechten und linken Vorhofs. Diese Patientengruppe wies ein signifikant höheres Vorliegen von höhergradigen Mitralklappeninsuffizienzen und Aortenklappenstenosen auf. Das mögliche sowie wahrscheinliche Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie zeigte sich bei den Nicht-Überlebenden signifikant erhöht.

Nebenerkrankungen wie koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern, chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und COPD traten bei den Nicht-Überlebenden signifikant häufiger auf als bei der überlebten Patientengruppe. Für arteriellen Hypertonus, Dyslipidämie und das Vorliegen eines implantierten kardialen Device konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Die laborchemischen Untersuchungsergebnisse NTproBNP und Kreatinin waren signifikant erhöht in dem Patientenkollektiv, welche während des Nachbeobachtungszeitraum verstarben. Eine Gegenüberstellung von Überlebenden und Nicht-Überlebenden ist in Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5 - Vergleichswerte Überlebende vs. Nicht-Überlebende

	Überlebende	Nicht-Überlebende	p-Wert
Echokardiographische Charakteristiken (n = 1089)			
Trikuspidalklappeninsuffizienz [%]			< 0,001
keine	15,3	6,0	
leichtgradig	62,9	51,8	
mittelgradig	17,4	31,3	
hochgradig	4,3	10,8	
Systolische LV-Funktion [%]			< 0,001
normal (LVEF \geq 55%)	52,3	31,9	
leichtgradig eingeschränkt (LVEF 45–54%)	11,3	18,1	
mittelgradig eingeschränkt (LVEF 35–44%)	12,9	19,3	
hochgradig eingeschränkt (LVEF < 35%)	23,5	30,7	
Größe rechter Ventrikel [%]			< 0,001
normal (EDA \leq 20 cm ²)	83,0	68,1	
leichtgradig dilatiert (EDA > 20–25 cm ²)	10,6	19,9	
mittelgradig dilatiert (EDA > 25–30 cm ²)	4,9	9,0	
hochgradig dilatiert (EDA > 30 cm ²)	1,5	3,0	

Fortsetzung Tabelle 5 - Vergleichswerte Überlebende vs. Nicht-Überlebende

	Überlebende	Nicht-Überlebende	p-Wert
Echokardiographische Charakteristiken (n = 1089)			
Größe rechter Vorhof [%] normal ($\leq 18 \text{ cm}^2$) leichtgradig dilatiert ($> 18-27 \text{ cm}^2$) mittelgradig dilatiert ($> 27-35 \text{ cm}^2$) hochgradig dilatiert ($> 35 \text{ cm}^2$)	67,7 18,4 9,5 4,2	45,2 28,3 13,9 12,7	< 0,001
Größe linker Vorhof [%] normal ($\leq 20 \text{ cm}^2$) leichtgradig dilatiert ($> 20-30 \text{ cm}^2$) mittelgradig dilatiert ($> 30-40 \text{ cm}^2$) hochgradig dilatiert ($> 40 \text{ cm}^2$)	33,3 33,9 21,7 11,1	15,2 34,5 29,7 20,6	< 0,001
Mitralklappeninsuffizienz [%] keine leichtgradig mittelgradig hochgradig	10,5 58,8 21,9 8,8	3,6 42,2 39,2 15,1	< 0,001
Mitralklappenstenose [%] keine leichtgradig mittelgradig hochgradig	92,6 5,2 1,8 0,3	91,6 6,0 1,2 1,2	0,628
Aortenklappeninsuffizienz [%] keine minimal leichtgradig mittelgradig hochgradig	46,7 20,4 27,6 3,9 1,4	48,8 18,7 27,9 4,8 0	0,725
Aortenklappenstenose [%] keine leichtgradig mittelgradig hochgradig	75,2 8,7 5,3 10,8	66,5 7,8 10,8 14,9	0,045
Pulmonal-arterielle Hypertonie [%] unwahrscheinlich möglich wahrscheinlich	56,7 25,2 18,1	24,1 33,7 42,2	< 0,001
Relevante Nebenerkrankungen			
Koronare Herzerkrankung [%] (n = 1084) Koronare Ein-Gefäßerkrankung Koronare Zwei-Gefäßerkrankung Koronare Drei-Gefäßerkrankung	58,0 16,8 13,5 27,7	63,0 12,7 12,7 37,6	0,035

Fortsetzung Tabelle 5 - Vergleichswerte Überlebende vs. Nicht-Überlebende

	Überlebende	Nicht-Überlebende	p-Wert
Relevante Nebenerkrankungen			
Vorhofflimmern [%] (n = 1084)	48,5	63,6	< 0,001
paroxysmal	18,5	17,0	
persistierend	10,6	7,8	
permanent	19,4	38,8	
Chronische Niereninsuffizienz [%] (n = 1082)	42,3	66	< 0,001
eGFR 30 – 60 ml/min	35,9	46,7	
eGFR < 30 ml/min	6,4	19,3	
Diabetes mellitus Typ 2 [%] (n = 1084)	32,8	42,4	0,020
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung COPD [%] (n = 1084)	13,6	21,8	0,009
Arterieller Hypertonus [%] (n = 1084)	91,7	93,9	0,864
Dyslipidämie [%] (n = 1084)	68,4	75,2	0,098
Implantiertes kardiales Device [%] (n = 1084)	37,5	30,6	0,937
ICD	8,6	7,2	
Herzschrittmacher	15,3	12,0	
CRT-D	11,4	10,2	
CRT-P	2,1	1,2	
Subkutaner ICD	0,1	0	
Relevante Laborbefunde (n = 1082)			
NTproBNP [pg/ml]	1887 IQR 3,579	4571 IQR 8,237	< 0,001
Kreatinin [μmol/l]	92,6 ± 56,2	115,5 ± 77,7	0,001
CKD-EPI eGFR [ml/min]	66,5 ± 26,7	51,4 ± 23,9	< 0,001
Harnstoff [mmol/l]	8,3 ± 4,4	11,8 ± 6,8	< 0,001
Hämoglobin [mmol/l]	7,9 ± 1,1	7,4 ± 1,1	< 0,001

Abk.: EDA – Enddiastolische Fläche, LVEF - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ICD – Implantierbarer Cardioverter Defibrillator, CRT-D – kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillatorfunktion, CRT-P – kardiale Resynchronisationstherapie mit Herzschrittmacherfunktion

3.3 Prävalenz der rechtsventrikulären Dysfunktion

Anhand der mithilfe einer ROC Analyse ermittelten Grenzwerte (höchste Sensitivität und Spezifität) der echokardiographischen Parameter zur Bestimmung der RV-Funktion konnten die in Tabelle 6 gezeigten Prävalenzen ermittelt werden. Die Gesamtzahlen der auswertbaren Echokardiographien variierten aufgrund der Bildqualität und der aufgezeichneten Schallfenster für die jeweiligen echokardiographischen Parametern (vergleiche Abbildung 12). Die drei gewählten Parameter erzielten unterschiedliche Aussagen über die Häufigkeit des Vorliegens einer RV-Dysfunktion. Die Prävalenzen bei den echokardiographischen Standardparametern TAPSE und RV-FAC ähnelten sich (41,3% und 42,4%), im Gegensatz zu einer geringeren Prävalenz bei Nutzung der neueren Methode RV-FWLS (36,9%). Die Gesamtzahl für die Bestimmung RV-FWLS war ebenfalls deutlich niedriger als bei TAPSE und RV-FAC (757 Patienten vs. 1089 bzw. 1074 Patienten). Endpunkt war das Zwei-Jahres-Überleben.

Tabelle 6 - Prävalenz der systolischen rechtsventrikulären Dysfunktion

Echokardiographische Parameter für RV-Dysfunktion	Patientenanzahl/Gesamtzahl	Prozentsatz [%]
TAPSE < 18,5 mm	450/1089	41,3
RV-FAC < 35 %	462/1074	42,4
RV-FWLS \geq -18 %	279/757	36,9

Beim Vergleich der Daten der Überlebenden gegenüber den Nicht-Überlebenden konnte ein signifikanter Unterschied für alle drei echokardiographischen Parameter berechnet werden (siehe Tabelle 7). Die im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums verstorbenen Patienten zeigten pathologische Mittelwerte im Sinne einer systolischen RV-Dysfunktion im Gegensatz zu dem Patientenkollektiv der Überlebenden.

Tabelle 7 - Vergleich rechtsventrikuläre Dysfunktion bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden

Echokardiographischer Parameter	Gesamtpopulation	Überlebende	Nicht-Überlebende	p-Wert
TAPSE [mm] (n = 1089)	20,2 \pm 4,4	20,8 \pm 4,4	16,8 \pm 2,8	< 0,001
RV-FAC [%] (n = 1074)	35,4 \pm 12,4	36,2 \pm 11,9	31,4 \pm 13,9	< 0,001
RV-FWLS [%] (n = 757)	-20,2 \pm 7,4	-21,6 \pm 6,9	-13,5 \pm 8,2	< 0,001

3.4 Langzeitüberleben

3.4.1 Überleben bei Trikuspidalklappeninsuffizienz

Das Langzeitüberleben für die unterschiedlichen TI-Schweregrade sind mithilfe der Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 13 bildlich dargestellt. Je höher das Ausmaß der TI, desto schlechter die Überlebenswahrscheinlichkeit im Nachbeobachtungszeitraum. Vor allem die mittelschweren und schweren Ausprägungen der Insuffizienz gehen mit einer erhöhten Mortalität einher. Jedoch ist bereits bei geringgradiger TI eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zum normalen Trikuspidalklappenschluss ersichtlich. Während bei normaler Trikuspidalklappenfunktion 93,4% der Patienten überlebten, verringerte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit bei leichtgradiger TI auf 87,1%, bei mittelgradiger TI bereits auf 75,6% und bei hochgradiger TI auf nur noch 69%. Bei einem Log-Rank $p < 0,001$ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Prognose auf das Überleben bei den unterschiedlichen Schweregrade vor.

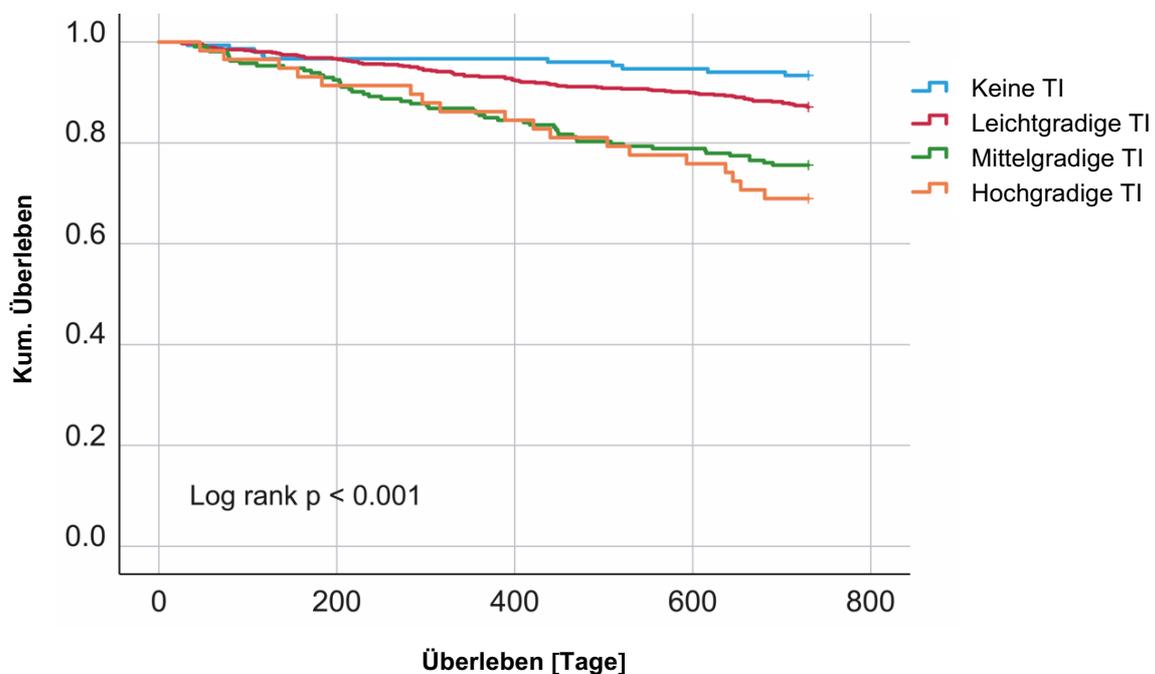


Abbildung 13 - Kaplan-Meier-Analyse des Zwei-Jahres-Überleben der einzelnen Schweregrade der Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI)

3.4.2 Überleben bei rechtsventrikulärer Dysfunktion

3.4.2.1 Alle Schweregrade der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die bildliche Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebensanalysen von allen eingeschlossenen Patienten (d. h. mit und ohne Vorliegen einer TI) in Bezug zur RV-Funktion wird in den Abbildungen 14 - 16 verdeutlicht. Es ist ersichtlich, dass eine RV-Dysfunktion (in diesem Studiendesign bei RV-FWLS \geq -18 % bzw. TAPSE < 18,5 mm bzw. FAC < 35 %) mit einer statistisch signifikant verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht ($p < 0,001$). Nach zwei Jahren ergibt sich für einen eingeschränkten RV-FWLS eine Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 65,2%. Hingegen überlebten etwa drei Viertel der Patienten mit eingeschränkter TAPSE bzw. RV-FAC den eingeschlossenen Nachbeobachtungszeitraum (75,6% bzw. 76%). Die ähnlichen Ergebnisse im Langzeitüberleben bei reduzierter systolischer RV-Funktion anhand der Messung der TAPSE und des RV-FAC sind in den Kaplan-Meier-Kurven deutlich ersichtlich. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Vorliegen einer RV-Dysfunktion im gesamten Patientenkollektiv liegt, anhand aller drei gemessenen echokardiographischen Parameter, bei mehr als 90%.

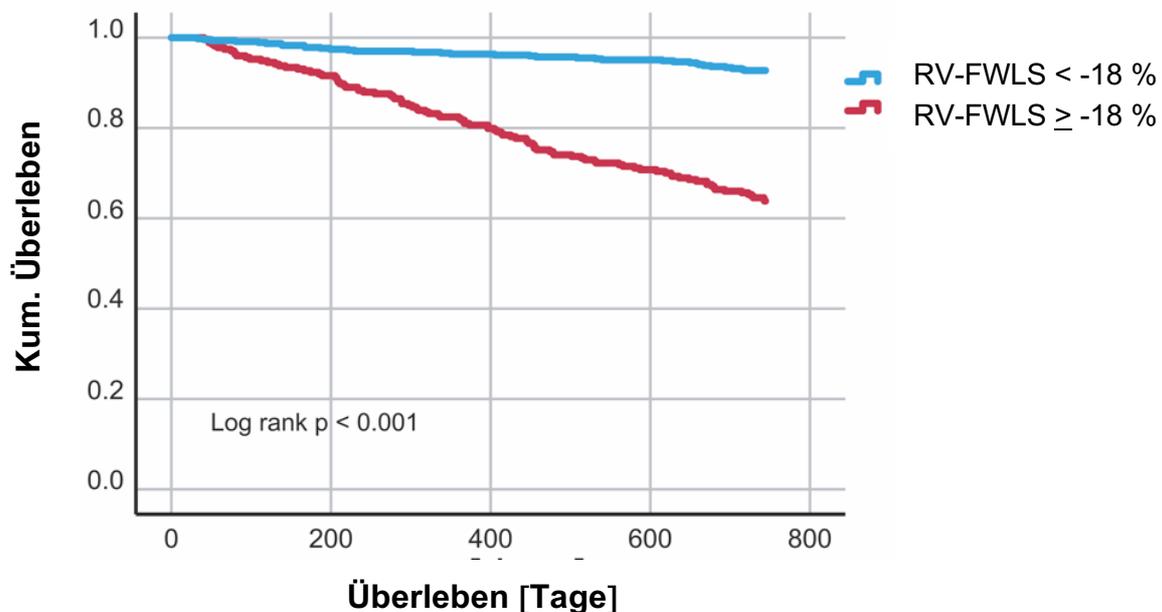


Abbildung 14 - Kaplan-Meier-Analyse für Zwei-Jahres-Überleben in der Gesamtpopulation (n=757) in Bezug zur Strain-Messung der freien rechtsventrikulären Wand (RV-FWLS). Eine Dysfunktion des rechten Ventrikels liegt bei RV-FWLS \geq -18 % vor.

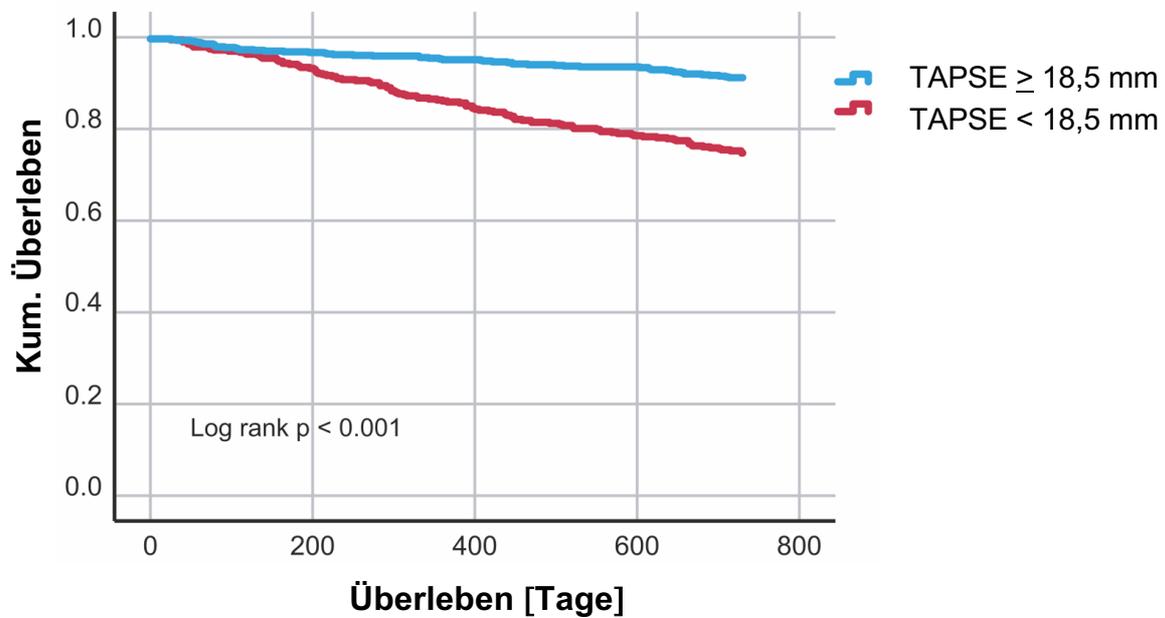


Abbildung 15 - Kaplan-Meier-Analyse für Zwei-Jahres-Überleben in der Gesamtpopulation ($n = 1089$) in Bezug zur TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion). Eine Dysfunktion des rechten Ventrikels liegt bei einer TAPSE $< 18,5$ mm vor.

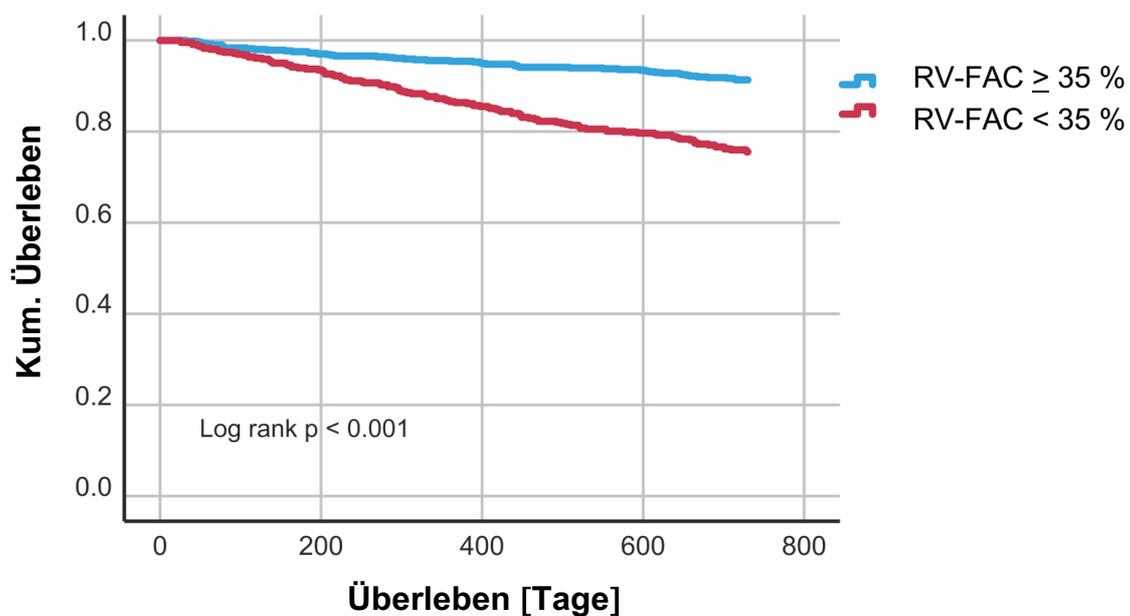


Abbildung 16 - Kaplan-Meier-Analyse für Zwei-Jahres-Überleben in der Gesamtpopulation ($n = 1074$) in Bezug zum RV-FAC (rechtsventrikuläre Fractional Area Change). Eine Dysfunktion des rechten Ventrikels liegt bei einem RV-FAC < 35 % vor.

3.4.2.2 Vergleich der unterschiedlichen Schweregrade der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Beim Vergleich der Schweregrade der TI und dem Vorliegen einer RV-Dysfunktion anhand der Messung des RV-FWLS in Bezug auf das Langzeitüberleben sind Unterschiede ersichtlich (siehe Abbildung 17 und 18). Obwohl die Überlebenswahrscheinlichkeit der mittel- bis hochgradigen TI

deutlich zur fehlenden bzw. leichtgradigen TI reduziert ist (55,7% vs. 71,1%), zeigt sich jedoch bereits eine Absenkung der Kaplan-Meier-Kurve bei der fehlenden bzw. leichtgradigen TI mit Vorliegen einer RV-Dysfunktion im Vergleich zur normalen systolischen RV-Funktionsfähigkeit (94% Überlebenswahrscheinlichkeit bei normwertigem RV-FWLS). Dies macht die Auswirkung der Messung der systolischen RV-Funktion vor allem mittels Strain-Messung im Hinblick auf eine Prognosestellung für Patienten mit leichtgradigem TI-Schweregrad deutlich.

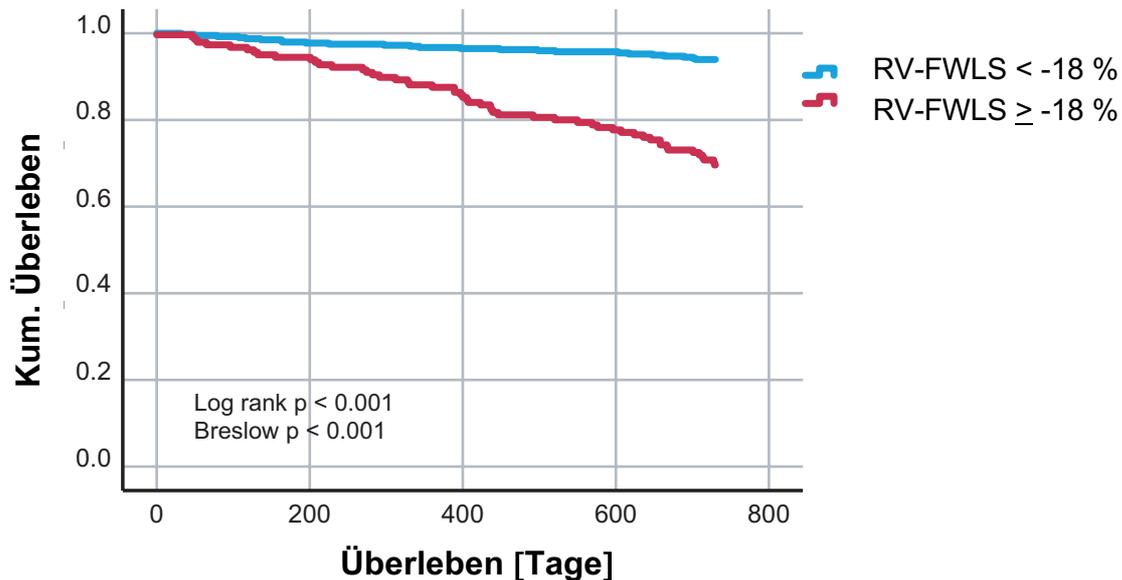


Abbildung 17 - Kaplan-Meier-Analyse für Zwei-Jahres-Überleben bei Patienten mit fehlender bis leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz in Bezug zur Strain-Messung der freien rechtsventrikulären Wand (RV-FWLS). Eine Dysfunktion des rechten Ventrikels liegt bei einem RV-Strain $\geq -18\%$ vor.

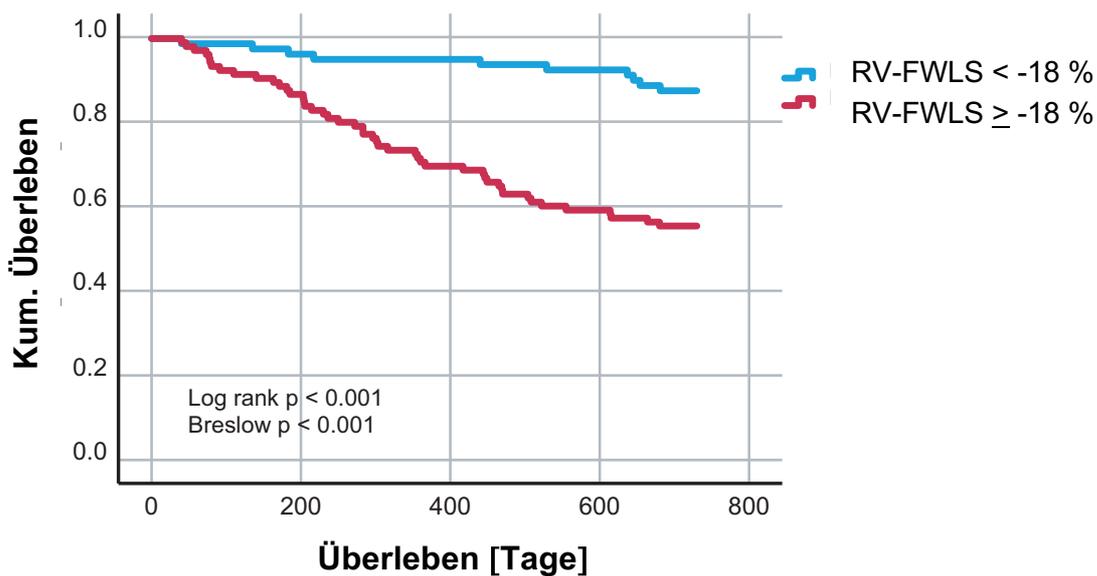


Abbildung 18 - Kaplan-Meier-Analyse für Zwei-Jahres-Überleben bei Patienten mit mittel- bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz in Bezug zur Strain-Messung der freien rechtsventrikulären Wand (RV-FWLS). Eine Dysfunktion des rechten Ventrikels liegt bei einem RV-Strain $\geq -18\%$ vor.

3.4.3 Vergleich der echokardiographischen Parameter der rechtsventrikulären Funktion

Die drei gewählten echokardiographischen Parameter zur Bestimmung der systolischen Funktion des RV ergeben unterschiedliche Ergebnisse für die Häufigkeit des Vorliegens einer Funktionsstörung des RV in der Studienpopulation. Die entsprechenden Grenzwerte wurden mittels ROC-Analyse ermittelt. Weiterhin verdeutlicht die ROC-Kurve die unterschiedliche Sensitivität und Spezifität zwischen den Parametern in Bezug auf die Vorhersagekraft der Zwei-Jahres-Mortalität (siehe Abbildung 19). Alle drei Parameter haben einen signifikanten Einfluss auf die Prognose. Weiterhin ist ersichtlich, dass die RV-FWLS-Messung höhere Werte für Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu den Standardparametern TAPSE und RV-FAC erzielt.

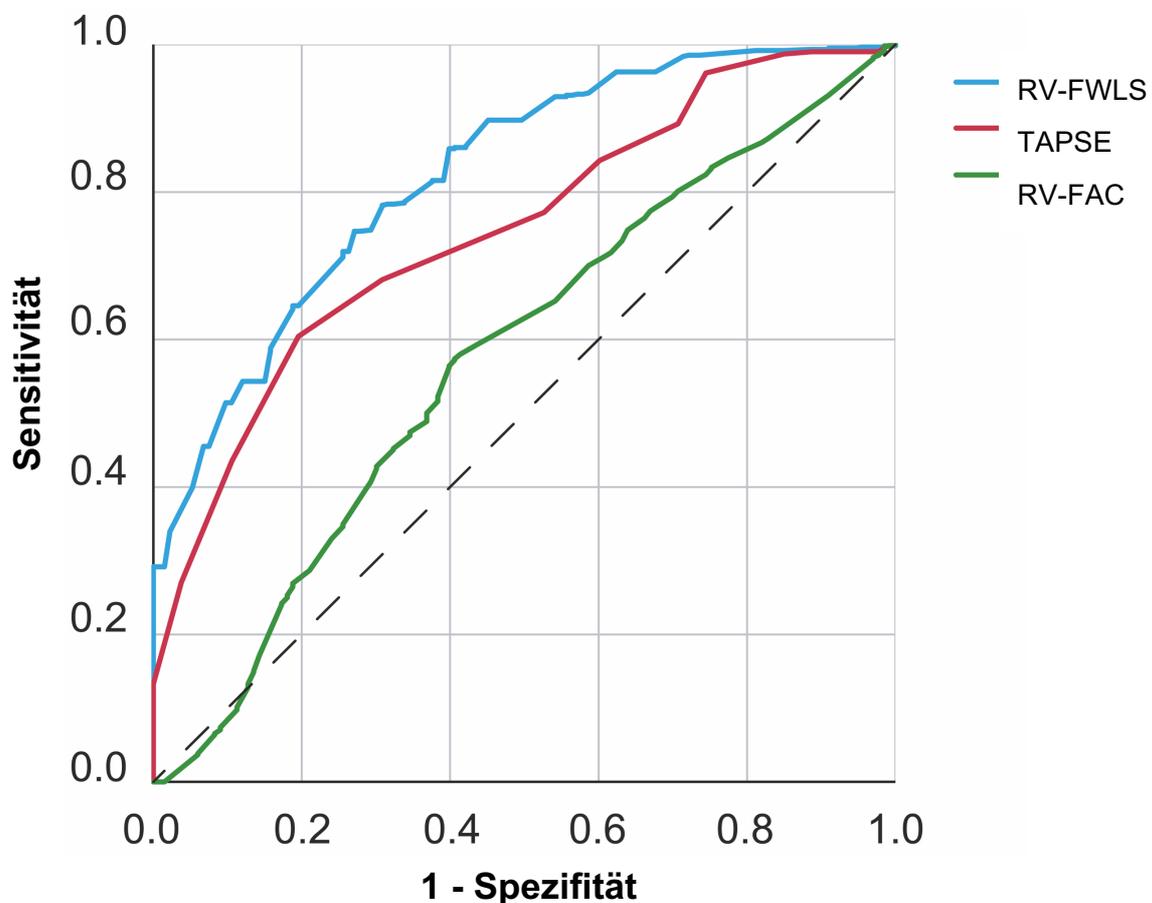


Abbildung 19 - ROC-Kurve für RV-FWLS (rechtsventrikuläre Strainmessung der freien Wand), TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) und RV-FAC (rechtsventrikuläre Fractional Area Change). Als Endpunkt wurde die Zwei-Jahres-Mortalität eingesetzt.

Die Ermittlung der AUC verdeutlicht diese Ergebnisse. Der RV-FWLS zeigt eine bessere Vorhersagekraft in Bezug auf die Zwei-Jahres-Mortalität als TAPSE und RV-FAC mit einer AUC von 0,823 (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 - ROC-Analyse für RV-Free Wall Longitudinal Strain (RV-FWLS), TAPSE und RV-FAC. Als Endpunkt wurde die Zwei-Jahres-Mortalität eingesetzt.

	AUC	Statistische Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
RV-FWLS (n = 757)	0,823	< 0,001	0,786	0,860
TAPSE (n = 1089)	0,776	< 0,001	0,740	0,812
RV-FAC (n = 1074)	0,569	0,012	0,514	0,624

Nach Anpassung der kardialen und nicht-kardialen Risikofaktoren mittels Cox-Regressionsanalyse zeigen sich RV-FWLS sowie TAPSE und RV-FAC als unabhängig assoziiert mit der Zwei-Jahres-Gesamtmortalität (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 - Cox-Regressionsanalyse für echokardiographische Parameter zur Bestimmung der systolischen RV-Funktion in Hinblick auf Zwei-Jahres-Gesamtmortalität in Patientenpopulation mit allen Schweregraden der Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Variable	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
RV-FWLS	1,130	1,099	1,160	< 0,001
TAPSE	1,131	1,085	1,175	< 0,001
RV-FAC	1,015	1,001	1,029	0,036

In Bezug auf die alleinige Bestimmung des Schweregrades der TI besitzt eine zusätzliche Messung der systolischen RV-Funktion mittels der drei gewählten echokardiographischen Parameter eine bessere prognostische Aussagekraft, graphisch dargestellt in Abbildung 20. Der höchste AUC-Wert wurde für die Messung der TI plus des RV-FWLS ermittelt (AUC 0,842), sodass der Vorhersagewert dieser Messungen für die Prognose denen der TAPSE und des RV-FAC übersteigt. Des Weiteren ist der AUC-Wert für TI plus RV-FWLS-Bestimmung höher als für die alleinige RV-FWLS-Messung ohne Beachtung des TI-Schweregrades (vergleiche Tabelle 8: AUC alleiniger RV-FWLS von 0,823).

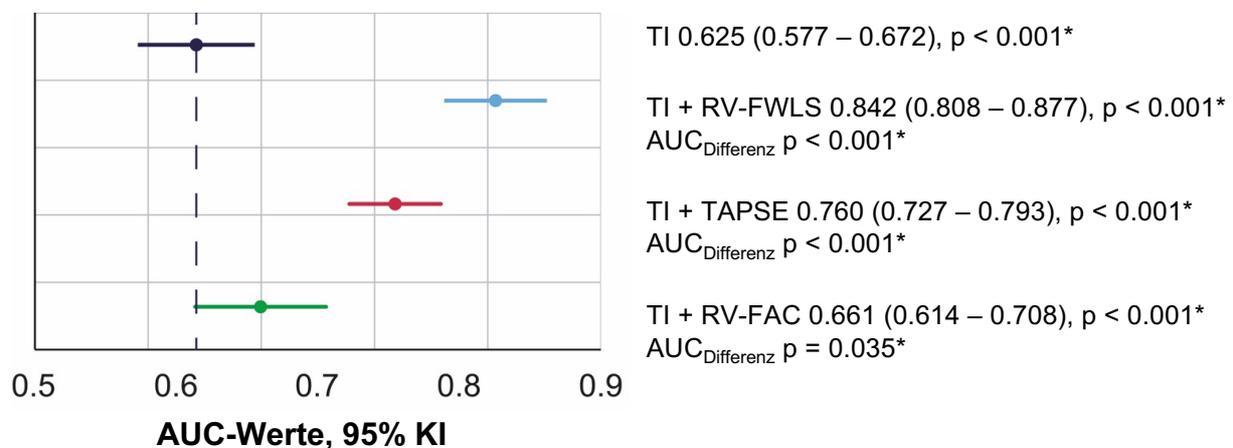


Abbildung 20 - AUC für Vorhersagewert der Trikuspidalklappeninsuffizienz allein und in Kombination mit den gewählten echokardiographischen Parametern. (TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz, RV-FWLS – Strain an rechtsventrikulärer freier Wand, TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, RV-FAC – rechtsventrikuläre Fractional Area Change)

Mithilfe einer Reklassifizierungsanalyse für das Überleben sowie Auftreten von Ereignissen kann der unterschiedliche prognostische Stellenwert des jeweiligen Parameters zur Bestimmung der systolischen RV-Funktion hervorgehoben werden (siehe Tabelle 10). Eine Verbesserung des Basismodells mit alleiniger Bestimmung des TI-Schweregrades kann durch zusätzliche Messung des RV-FWLS oder der TAPSE mit statistisch signifikantem Unterschied erfolgen. Mithilfe der Messung der RV-FAC kann eine verbesserte Vorhersage für Ereignisse erreicht werden, jedoch nicht für Nicht-Ereignisse.

Bei dem Vergleich der AUC des erweiterten Prädiktionsmodells mit Bestimmung der systolischen RV-Funktion zum Basismodell zeigt den größten Anstieg für den RV-FWLS im Vergleich zur TAPSE oder RV-FAC ($AUC_{\text{Differenz}} \text{ RV-FWLS } 0,218$ vs. $C_{\text{Differenz}} \text{ TAPSE } 0,135$ vs. $C_{\text{Differenz}} \text{ RV-FAC } 0,035$). Jedoch zeigten sich insgesamt alle drei Parameter signifikant besser in der Vorhersagekraft als die alleinige TI-Schweregradbestimmung.

Tabelle 10 - Reklassifizierungsanalyse mittels Category Free Net Reclassification Improvement (cfNRI) und Integrated Discrimination Improvement (IDI) des Basismodells der alleinigen TI-Schweregradbestimmung gegenüber des Erweiterungsmodells der TI-Schweregradbestimmung plus echokardiographische Messung der systolischen rechtsventrikulären Funktion. Endpunkt war die Zwei-Jahres-Gesamtmortalität.

	RV-FWLS (n = 757)		TAPSE (n = 1089)		RV-FAC (n = 1074)	
	Abschätzung (95% KI)	p-Wert	Abschätzung (95% KI)	p-Wert	Abschätzung (95% KI)	p-Wert
cfNRI _{Ereignis}	0,549 (0,407 - 0,691)	< 0,001	0,313 (0,169 - 0,458)	< 0,001	0,277 (0,131 - 0,423)	< 0,001
cfNRI _{Nicht-Ereignis}	0,353 (0,279 - 0,426)	< 0,001	0,309 (0,247 - 0,370)	< 0,001	0,033 (-0,032 - 0,098)	0,3192
cfNRI	0,901 (0,742 - 1,061)	< 0,001	0,622 (0,465 - 0,779)	< 0,001	0,310 (0,150 - 0,470)	< 0,001
IDI _{Ereignis}	0,199 (0,163 - 0,235)	< 0,001	0,069 (0,050 - 0,088)	< 0,001	0,016 (0,005 - 0,026)	0,003
IDI _{Nicht-Ereignis}	-0,015 (-0,026 - -0,004)	< 0,001	-0,012 (-0,019 - -0,006)	< 0,001	-0,001 (-0,004 - -0,002)	0,720
IDI	0,184 (0,146 - 0,221)	< 0,001	0,057 (0,037 - 0,077)	< 0,001	0,015 (0,004 - 0,026)	0,006
AUC _{Differenz}	0,218 (0,170 - 0,265)	< 0,001	0,135 (0,095 - 0,174)	< 0,001	0,035 (0,002 - 0,067)	0,035

Es besteht eine signifikante Interaktion zwischen dem Schweregrad der TI und dem RV-FWLS ($p < 0,001$), jedoch nicht zwischen TI-Schweregrad und TAPSE ($p = 0,361$) oder RV-FAC ($p = 0,533$).

3.4.4 Unabhängige Risikofaktoren für Überlebenswahrscheinlichkeit bei Trikuspidalklappeninsuffizienz

Neben der Bestimmung der systolischen RV-Funktion wurden weitere Risikofaktoren für die Beeinflussung der Überlebenswahrscheinlichkeit auf ihre statistische Signifikanz überprüft. In die multivariable Analyse für das Langzeitüberleben mithilfe der Cox-Regressionsmethode gingen die echokardiographischen Parameter LVEF und Vorliegen einer Aortenklappenstenose sowie Alter und Geschlecht mit ein. Hierbei zeigten sich anhand der Hazard Ratio das Alter sowie das Vorliegen einer Aortenklappenstenose und eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion als unabhängige Risikofaktoren für die Prognose bei Patienten mit TI

unterschiedlichen Schweregrades. Diese Faktoren konnten als statistisch signifikant eingestuft werden. In Tabelle 11 sind die genauen Werte dargestellt.

Patienten mit einer eingeschränkten LVEF < 50% haben ein dreifach höheres Risiko für eine erhöhte Mortalität als die Patienten mit normaler linksventrikulärer Pumpfunktion.

Für das weibliche Geschlecht besteht eher ein prognostisch günstiger Zusammenhang für das Überleben bei einem Hazard Ratio von 0,745. Dies ist jedoch nicht als statistisch signifikant einzustufen.

Tabelle 11 - Cox-Regressionsanalyse für kardiale und nicht-kardiale Risikofaktoren in Hinblick auf Zwei-Jahres-Gesamtmortalität in Patientenpopulation mit allen Schweregraden der Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Variable	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Weibliches Geschlecht	0,745	0,516	1,076	0,117
Alter	1,038	1,017	1,059	< 0,001
Aortenklappenstenose	1,299	1,110	1,521	0,001
LVEF < 50 %	3,320	2,157	5,110	< 0,001

4 Diskussion

4.1 Prävalenz der verschiedenen Schweregrade der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Bereits in der 1999 veröffentlichten Framingham Heart Study mit 3589 Patienten wurde das häufige Auftreten einer TI beobachtet, 65-85% der Population können laut den Ergebnissen davon betroffen sein, wobei vor allem leichte Varianten der Insuffizienz aufgezeigt wurden.¹⁵ Die in der vorliegenden Studie ermittelten 86% stimmen hierbei überein, bei nur etwa einem Drittel an eingeschlossenen Patienten. Neuere Daten bestätigen bei einem großen Patientenkollektiv das gehäufte Auftreten einer funktionellen TI, vor allem bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion.^{18,55} Studienvergleiche können jedoch nur eingeschränkt erfolgen, da sich die echokardiographischen Auswertungskriterien bezüglich der Schweregradeinteilung der TI unterscheiden. In früheren Studien wurden vor allem qualitative Messungen genutzt, welche in der Regel subjektiv sind und somit untersucherabhängig anders beurteilt werden können. In den neueren Studiendesigns der letzten Jahre wurde vermehrt auf eine objektivere Auswertung Wert gelegt und daher die semiquantitativen Messmethoden bevorzugt. Die in diesem Studiendesign verwendeten quantitativen und semiquantitativen echokardiographischen Messungen sollen die Nachteile der einzelnen Methoden minimieren.

Das Auftreten einer leichtgradigen Ausprägung der Insuffizienz bei fast zwei Drittel der Patienten geben auch andere Studien an.^{40,55} Jedoch sind in den Patientenkollektiven hier ebenfalls vor allem Patienten mit eingeschränkter LVEF und/oder weiteren Klappenvitien als Einschlusskriterien gewählt worden. In der hier vorliegenden Patientenpopulation liegen bei der Hälfte der Patienten eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion vor, was die Prävalenz sicher erhöht. Die Daten zeigen aber auch, dass Patienten mit normaler LVEF nicht selten eine TI aufweisen.

Da eine funktionelle TI per definitionem sekundär auftritt, werden die Prävalenzangaben in Bezug zu den jeweiligen vorliegenden primären Grundleiden angegeben. Pathophysiologisch besteht der Zusammenhang dahingehend, dass es durch eine eingeschränkte systolische LV-Funktion oder Linksherzvitien zu einer postkapillären pulmonalen Druckerhöhung kommt mit folgender Druck- und im weiteren Verlauf eine Volumenbelastung des RV mit konsekutiver RV-Dilatation, TK-Ringdilatation und letztendlich die TI entsteht.

Die Assoziation des häufigen Auftretens einer TI bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz konnte in einer Reihe von Studien aufgezeigt werden.^{2,19,20,56} Das Vorliegen einer Mitralklappeninsuffizienz bei 90% der Patienten in dieser Studienpopulation und die hohe Prävalenz der TI unterstreichen diese Assoziation, wobei sie mit einem höheren Grad der Mitralklappeninsuffizienz stärker wird. Als zweite Herzklappe, deren Erkrankung sekundär eine

funktionelle TI verursachen kann, ist die Aortenklappe. Aortenklappeninsuffizienzen und -stenosen sind ebenfalls häufig auftretende Vitien in der Allgemeinbevölkerung. Mehr als ein Viertel der Patienten mit Aortenklappenitium zeigen höhergradige TI-Schweregrade, aber auch leichte Formen sind nachzuweisen.^{41,57} In dieser Studienpopulation konnten Vitien der Aortenklappe nebenbefundlich festgestellt werden, hierbei überwiegte die Anzahl der Insuffizienzen denen der Stenose.

4.2 Prognostische Relevanz der Trikuspidalklappeninsuffizienz entsprechend der unterschiedlichen Schweregrade

Aufgrund der sekundären Genese der funktionellen TI sind die primäre kardiale Erkrankung bzw. weitere Nebenerkrankungen mit ausschlaggebend für die Prognose. Studien bei Patienten mit eingeschränkter systolischer LVEF als Einschlusskriterium zeigten bereits eine höhere Mortalität nach einem Jahr⁵⁵ als die Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in diesem Studiendesign, in der knapp die Hälfte der Patienten eine normwertige systolische linksventrikuläre Pumpfunktion aufweisen. Weiterhin verstarben mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten bei Benfari et al¹⁸ in dem Nachbeobachtungszeitraum von vier Jahren bei einem Patientenkollektiv mit eingeschränkter LVEF, während in der vorliegenden Studie nach zwei Jahren noch 85% der Patienten lebten. Vergleichbar sind jedoch die Prävalenz der TI von 88% bei Benfari et al und 86% im vorliegenden Studienkollektiv. Ebenfalls überlebten nur die Hälfte der eingeschlossenen Patienten bei Prihadi et al⁴² in einem Patientenkollektiv von mindestens mittelgradiger TI nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,8 Jahren. Dies ist nur eingeschränkt mit unseren Daten vergleichbar, bei Einschluss aller Schweregrade der Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Die Daten belegen, dass die Mortalität mit dem Schweregrad der funktionellen TI ansteigt,^{18,39} und dies, wie in diesen Ergebnissen bestätigt, mit statistischer Signifikanz⁴¹ sowie unabhängig von der systolischen linksventrikulären Funktion.^{40,55,58}

Nath et al⁴⁰ beschreiben in einem größerem Patientenkollektiv einen Zusammenhang zwischen einer mittel- bis hochgradigen TI und schlechter Prognose. Eine geringere TI-Schweregradausprägung habe laut deren Ergebnisse keinen Effekt auf das Überleben. Hingegen waren in dem Studiendesign 98% Männer vertreten und die Ergebnisse sind auf Grund der allein qualitativen Bestimmung des TI-Schweregrades bei Nath et al nur eingeschränkt mit unseren vergleichbar.

Topilsky et al³⁹ vertreten die Ansicht, dass leichte Formen der TI kein höheres Mortalitätsrisiko besitzen als minimale Ausprägungen der Insuffizienz, wobei nur ein kleines Patientenkollektiv (n = 353) mit isolierter TI zur Auswertung herangezogen wurden. In dem Studiendesign dürften keine

weiteren kardialen Nebenerkrankungen wie eine eingeschränkte LVEF oder weitere Klappenvitien vorhanden sein. Mit den Werten bei funktioneller TI ist dies jedoch aufgrund deren sekundären Genese nur bedingt vergleichbar.

Es erfolgte hier keine Auswertung des Zusammenhangs der Schnelligkeit der Progression der TI und deren prognostische Auswirkungen, was Einfluss auf die Auswertung hätte, da eine schnelle TI-Entwicklung mit einer erhöhten Mortalität einhergehen soll.⁵⁹

4.3 Vergleich der Aussagekraft sowie des Vorhersagewertes der echokardiographischen Parameter der rechtsventrikulären Funktion

Der Goldstandard zur Bestimmung der systolischen rechtsventrikulären Funktion ist bisher laut den Leitlinien des ESC die kardiale MRT-Untersuchung.²¹ Jedoch konnten schon in mehrere Studien aufgezeigt werden, dass auch echokardiographische Parameter wie TAPSE, RV-FAC und die neuere Methode der Strain-Messung auf eine eingeschränkte Funktion des RV hinweisen können und mit den Werten des kardialen MRT korrelieren.^{38,43,60,61} Hierbei konnte an kleinen Patientengruppen für die Strain-Messung die engste Korrelation im Vergleich zu den konventionellen Parametern wie TAPSE und RV-FAC nachgewiesen werden.^{38,43} Die RV-Strain-Messung scheint sensitiver für die Bestimmung der myokardialen Dysfunktion des RV zu sein, da bereits in frühen Stadien der RV-Dysfunktion pathologische Strain-Werte gemessen werden können.^{60,61}

Die höhere Sensitivität und Spezifität des RV-FWLS in der Bestimmung der systolischen RV-Funktion im Vergleich zu den konventionellen Parametern TAPSE und RV-FAC werden auch in anderen Studien wiedergegeben.^{45,47-49,62} In den beschriebenen Studien wurden vor allem Patientengruppen mit pulmonaler arterieller Hypertonie untersucht. In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie zeigten nur knapp die Hälfte der Patienten eine erhöhten SPAP. Bei der Insuffizienz der Trikuspidalklappe spielt der Blutrückstrom mit Pendelvolumen und somit Volumenbelastung eine wichtige Rolle. Da die konventionellen echokardiographischen Parameter TAPSE und RV-FAC volumenabhängig sind, können die Werte nur eine eingeschränkte Aussagekraft bei einer funktionellen TI liefern, weil diese die RV-Funktion unter Umständen überschätzen können. Dies ist ein weiterer Punkt, der für die Anwendung des RV-Strain zur Beurteilung der systolischen RV-Funktion bei einer TI spricht, da dieser unabhängig vom Rückfluss der TI durch Messung der RV-Deformation bestimmt wird.^{63,64}

Benfari et al.¹⁸ beschreiben in ihrer Studie bei über 13000 Patienten mit reduzierter LVEF keine Interaktion zwischen funktioneller TI und RV-Dysfunktion. Jedoch wurden keine Angaben dazu

gemacht, mit welchen genauen Parametern die systolische RV-Funktion oder die TI-Schweregrade gemessen wurden. Am ehesten scheinen semiquantitative Werte genutzt worden zu sein.

Neben der Festlegung, welche echokardiographischen Parameter genutzt werden sollen zur Bestimmung der RV-Funktion, ist auch die Festlegung der Grenzwerte der einzelnen Parameter nicht uniform. Die europäischen und amerikanischen Leitlinien sehen andere Grenzwerte vor, als in dieser Studie genutzt wurden.³⁵ Die hier mittels C-Statistiken ermittelten optimalen Grenzwerte für TAPSE (<17 mm vs. < 18,5 mm) und RV-FWLS (> -20% vs. > -18%) weichen knapp ab, die RV-FAC stimmen überein (< 35%). Wie bereits beschrieben, sind die Ergebnisse der Strain-Messung abhängig von dem genutzten Softwaresystem und daher werden die Grenzwerte in den unterschiedlichen Studiendesigns anders gewählt. Aus diesem Grund ist ein Vergleich von Studien mit dem Thema der Strain-Messung nur bedingt miteinander möglich.

Die echokardiographische Strain-Messung wurde in den letzten Jahren vermehrt zur Einschätzung der systolischen RV-Funktion eingesetzt. Einige Studien schreiben einem pathologischen Strain-Wert eine signifikant schlechtere Prognose zu im Vergleich zu einem Patientenkollektiv mit normwertiger RV-Funktion gemessen am RV-Strain.^{42,44,45,47-49,62}

In der hier vorliegenden Studie konnten für alle drei untersuchten echokardiographischen Parameter zur Bestimmung der RV-Dysfunktion ein signifikanter Einfluss auf die prognostische Aussagekraft eruiert werden. Bei unterschiedlichen Patientenkollektiven konnte für die RV-FAC ebenfalls eine signifikante Assoziation mit der Prognose festgestellt werden.^{45,49,65} Die echokardiographische Messung der RV-Dysfunktion mittels TAPSE stellte indes in anderen Studien meist keinen signifikanten Zusammenhang bei der Prognosestellung fest, jedoch mit Hinweisen auf eine erhöhten Gesamtmortalität.^{45,47,62}

Über den Vorteil der Messung des RV-FWLS zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit sind sich die meisten Studienergebnisse einig, bei jedoch sehr vielen kleineren und/oder speziellen Kohorten.^{42,44,45,47} Eine pathologische Strain-Messung soll demnach mit einem zwei- bis dreifach erhöhtem Mortalitätsrisiko einhergehen.^{47,49} Hierbei ist ebenfalls wieder auf die unterschiedlich gewählten Grenzwerte der echokardiographischen Parameter hinzuweisen.

Somit verdeutlichen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die aufgestellte Behauptung der besseren Vorhersagekraft des RV-FWLS für das Überleben der betroffenen Patienten im Gegensatz zu den Standard-Parametern RV-FAC und TAPSE.

In den gewählten Vergleichsstudien waren vor allem Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion eingeschlossen. Lediglich Prihadi et al⁴² verglichen die verschiedenen echokardiographischen Parameter für die RV-Funktion bei Patienten

mit TI als Einschlusskriterium. Sie bezogen sich jedoch nur auf Patienten mit signifikanter TI, definiert als mittel- bis hochgradige Ausprägungen der Insuffizienz. Hierbei stellten sie fest, dass eine pathologische Strain-Messung mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, im Gegensatz zu pathologischen Werten des RV-FAC und der TAPSE. In diesem Studiendesign waren alle Schweregrade der TI einbezogen worden, was die unterschiedlichen Studienergebnisse erklären lässt.

Zhang et al⁴⁶ verglichen die Prognose-Einschätzung der unterschiedlichen Möglichkeiten der Strain-Messung (longitudinal vs. zirkumferenziell vs. radial) des linken Ventrikels bei Patienten mit primärer chronischer Herzinsuffizienz. Hierbei zeigten sie bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von vier Jahren auf, dass ein pathologischer longitudinaler Strain-Messwert signifikant mit einer ungünstigen Prognose einhergeht. Für die radiale Strain-Messung konnte dies nicht nachgewiesen werden. Dies spricht für die Verwendung einer longitudinalen Strain-Messung für die Einschätzung der ventrikulären systolischen Funktion.

Im Gegensatz zu den Studienergebnissen von Benfari et al¹⁸, welche keine Interaktion bei Patienten mit reduzierter LV-Funktion zwischen funktioneller TI und RV-Dysfunktion nachweisen konnten, legen die Daten dieser Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen TI-Schweregrad und RV-Strain-Messung dar. Im Methodikteil der Studie von Benfari et al wird jedoch lediglich eine Einteilung in leichte, moderate und schwere RV-Dysfunktion erwähnt. Es wird nicht ersichtlich, welche echokardiographischen Parameter mit welchen Grenzwerten zur Bestimmung der systolischen RV-Funktion genutzt wurden. In der vorliegenden Studie konnte keine signifikante Beziehung zwischen TI-Schweregrad und TAPSE oder RV-FAC aufgezeigt werden.

4.4 Unabhängige Risikofaktoren für die Zwei-Jahres-Mortalität

Mittels Cox-Regressionsanalyse konnten die systolische LV-Funktion sowie Alter und Vorliegen einer Aortenklappenstenose als unabhängige Risikofaktoren für die Beurteilung der Gesamtmortalität mit statistischer Signifikanz nachgewiesen werden. Für den weiblichen Teil der Studiengruppe zeigte sich eine günstigere Prognose in Hinblick auf das Überleben, jedoch ohne statistisch signifikanten Zusammenhang.

Koelling et al⁵⁵ berichteten bereits 2002 davon, dass eine verminderte systolische LV-Funktion und das Vorliegen einer TI als voneinander unabhängige Risikofaktoren für das Überleben zu werten sind.

Prihadi et al⁵⁹ setzten ihren Studienschwerpunkt zwar auf den Einfluss des Zeitraumes einer TI-Progression auf das Überleben mit Nachweis einer erhöhten Gesamtmortalität bei zeitlich

schneller Verschlechterung des TI-Schweregrades. Jedoch konnten das Alter sowie die systolische LV-Funktion ebenfalls als unabhängige Risikofaktoren für die Gesamtmortalität aufgezeigt werden.

4.5 Neue Erkenntnisse durch die vorliegende Studie

In der vorliegenden Studie konnte die Wichtigkeit bereits geringgradiger Schweregrade der TI auf die prognostische Aussagekraft verdeutlicht werden. Bisher wurde sich in Studien vor allem auf die höhergradigen Schweregrade fokussiert. Jedoch zeigen die Ergebnisse, dass leichtgradige Insuffizienzen viel häufiger in dem Patientenkollektiv auftreten und die Prognose in Bezug auf die 2-Jahres-Mortalität bereits in diesem Stadium signifikant verringert ist. Ein wichtiger Aspekt bei der Betreuung von Patientin mit lediglich als geringgradig eingestuften TI-Ausmaß.

Durch den Einschluss von Patienten ohne Vorliegen einer TI und deren Nachbeobachtung kann ein guter Vergleich mit den unterschiedlichen Schweregraden der TI vorgenommen werden.

Bereits etablierte echokardiographische Parameter zur Bestimmung der systolischen RV-Funktion (TAPSE und RV-FAC) mit neueren Methoden (RV-Strain) zu vergleichen, mit Hinweis einer besseren prognostischen Aussagekraft für die Strain-Messung, verdeutlicht die Wichtigkeit zur Etablierung neuer Messparameter in der klinischen Praxis. Alle drei untersuchten Parameter haben bei pathologischen Werten einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten, mit Verdeutlichung eines verringerten Überlebens bei pathologischen Messwerten des RV-FWLS.

Zudem konnte aufgezeigt werden, dass für die Beurteilung der Prognose bei TI mehrere Faktoren mit einbezogen werden müssen, in diesem Fall beinhaltet dies zusätzlich zur Beurteilung des Schweregrades der TI die Einschätzung der systolischen RV-Funktion.

Durch Etablierung unabhängiger Risikofaktoren für die Zwei-Jahresmortalität in dem Patientenkollektiv mit statistischer Signifikanz für das Alter sowie einer eingeschränkten systolischen LV-Funktion und das Vorliegen weiterer Klappenvitien wie einer Aortenklappenstenose, verdeutlicht das multifaktorielle Geschehen sowie die Relevanz des Verständnisses der sekundären Genese der funktionellen TI.

4.6 Studienstärken und Limitationen

Die Kohortengröße von 1089 eingeschlossenen Patienten umfasst im Vergleich zu anderen Studien eine große Anzahl von auswertbaren Messwerten. Bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren kann eine aussagekräftige Deutung für die Mortalitätsentwicklung gestellt werden.

Da mehrere ausgebildete ärztliche Kollegen die Messauswertungen vorgenommen haben, kann von einer objektiveren Aussagekraft ausgegangen werden.

Jedoch ist die vorliegende Studie retrospektiv angelegt worden und die Patienten wurden an einem Klinikum mit kardiologischem Schwerpunktbereich rekrutiert, sodass ein Abbild der Allgemeinbevölkerung nur eingeschränkt möglich ist.

Bei einer funktionellen TI bestehen Komorbiditäten, welche die Entwicklung der TI bedingen. Diese Komorbiditäten können die Prognose mit beeinflussen und dadurch die Ergebnisse verfälschen. Über eine alleinige TI und deren Outcome gibt es aktuell nur wenige Studien. Da jedoch die funktionelle TI die häufigere Form ist, sind die Komorbiditäten bei einer Vielzahl der Patienten mit TI relevant und für die Prognosestellung mit zu berücksichtigen.

Über den Volumenstatus sowie der klinischen Standardparameter wie Herzfrequenz und Blutdruck zum Zeitpunkt der echokardiographischen Untersuchung sind keine Angabe zu machen. Da eine TI volumenabhängig ist, kann die Bewertung des Schweregrades durch eine Volumenüberladung zum Zeitpunkt der Untersuchung die Ergebnisse beeinflussen. Da jedoch die RV-Strain-Messung ein volumenunabhängiger Parameter ist, sollte der Volumenstatus auf diesen Messwerten keinen wesentlichen Einfluss haben. Des Weiteren verändert sich die Form und Größe des Trikuspidalklappenannulus während des Herzzyklus und das Ausmaß des TI-Schweregrades ist abhängig von der Atmung.^{66,67} Eine Aussage über den jeweiligen Zeitpunkt des Atemzyklus kann keine Aussage gemacht werden.

Die Standards zur Evaluierung der TI sind weniger robuste Parameter als die zur Beurteilung der Mitral- oder Aortenklappe. Durch die Nutzung semi-quantitativer und quantitativer Messmethoden soll die TI-Graduierung jedoch valider erfolgen.

In dieser Studie wurden Patienten eingeschlossen, welche bereits vor Beginn der Untersuchungen ein kardiales Device implantiert bekommen hatten. Anhand der echokardiographischen Bilder konnte ersichtlich werden, dass diese nicht die Ursache für die Entstehung einer TI waren. Daher wurden bei diesen Patienten eine funktionelle TI als Diagnose festgelegt und in die Studie mit aufgenommen. Zwar kann das Vorhandensein eines Kabels im rechten Ventrikel die Entwicklung einer TI mit beeinflussen, in dieser Patientenpopulation war dies aber nicht ausschlaggebend für die Entstehung der TI.

Durch die retrospektive Analyse der echokardiographischen Aufnahmen konnten, aufgrund teilweise eingeschränkter Bildqualitäten vor allem mit Fokus auf die rechte Herzseite, nicht für alle Untersuchungsaufnahmen alle Parameter für die systolische RV-Funktion ausgewertet werden. Vor allem für eine Einschätzung des RV-FWLS ist eine gute Bildqualität Voraussetzung für ein valides Ergebnis. Daher konnten für die Messung des RV-FWLS weniger Aufnahmen

herangezogen werden als für TAPSE und RV-FAC. Zur Beurteilung des rechten Ventrikels ist eine eingeschränkte Bildqualität zum Nachteil der Ergebnisse. Zur Bestimmung des RV-FWLS muss die myokardiale Begrenzung des Ventrikels genau aufgezeichnet werden. Durch Trabekularisierung oder den Anschnitt von Papillarmuskeln kann die genaue Abgrenzung erschwert werden.

Die echokardiographischen Untersuchungen fanden im klinischen Alltag statt, mit unterschiedlichen Schwerpunkten der Untersuchungen. Da die Untersuchung der rechten Herzhälfte bisher selten im Fokus bei einer allgemeinen echokardiographischen Beurteilung des Herzens stand, außer die Fragestellung ist darauf ausgerichtet, wird meist ein apikaler Vierkammerblick zur Beurteilung der Trikuspidalklappe genutzt. Ein RV-fokussierter Vierkammerblick war in den meisten retrospektiv auszuwertenden Aufnahmen nicht vorhanden. Unterschiedliche Grenzwerte für die Bestimmung des RV-Strain machen eine Vergleichbarkeit sowie Festlegung von definitiven pathologischen Grenzwerten schwierig. Die amerikanischen sowie europäischen Leitlinien von 2015 sprechen sich für einen pathologischen Grenzwert des RV-FWLS von $>-20\%$ aus.³⁵

Die genauen Umstände bzw. Todesursachen wurden nicht dokumentiert, lediglich das Versterben an sich innerhalb des Zwei-Jahres-Nachbeobachtungszeitraumes.

4.7 Klinische Auswirkungen

Eine Insuffizienz der Trikuspidalklappe ist ein häufig vorkommendes Herzvitium. Mit den Ergebnissen der in dieser Arbeit beschriebenen Studie, konnten bereits bei leichtgradigen Ausprägungen der TI Einschränkungen der systolischen RV-Funktion nachgewiesen werden.

Eine eingeschränkte systolische Funktion des RV geht wiederum mit einer verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit für den betroffenen Patienten einher. Dies macht deutlich, dass eine echokardiographische Evaluierung der systolischen RV-Funktion bei Patienten mit allen Schweregraden der TI von Bedeutung ist. Eine engmaschige Überwachung mit regelmäßigen Nachbeobachtungen sollte für Patienten mit eingeschränkter RV-Funktion erfolgen.

Wie in dieser Arbeit hervorgehoben, scheint die Messung des RV-FWLS ein valider und sensitiver Parameter zur echokardiographischen Beurteilung der systolischen RV-Funktion. Des Weiteren bestätigen die Ergebnisse, dass ein eingeschränkter Messwert des RV-FWLS ein potenzieller Risikofaktor für ein verringertes Langzeitüberleben ist, bereits in dem Patientenkollekt mit leichtgradiger TI. Durch die bessere Vorhersagekraft des RV-FWLS im Gegensatz zu RV-FAC und TAPSE, sollte über eine mehrheitliche Verwendung der Strain-Messung im klinischen Alltag nachgedacht werden.

Ein optimaler Zeitpunkt zur operativen oder interventionellen Behandlung einer TI, welche nicht mit anderen behandlungsbedürftigen Klappenvitien einhergeht, ist bisher nicht festgelegt. Klar wird mit dieser Arbeit jedoch, dass bereits eine leichtgradige TI regelmäßig beobachtet werden und bei einer individuellen Therapieplanung für den Patienten mit bedacht werden müsste. Durch die neuen Möglichkeiten der interventionellen Behandlung der TI sollte in der Zukunft über eine frühzeitigere Korrektur der Insuffizienz diskutiert werden, die mit potenziell weniger Risiken im Vergleich zu einer konventionellen Operation an der Trikuspidalklappe einhergeht. Weitere Studien sind hierfür nötig.

4.8 Fazit

Die Beurteilung der systolischen RV-Funktion bei Patienten mit TI jeden Schweregrades ist ein wichtiger Prädiktor zur Einschätzung des weiteren Überlebens. Die Messung des RV-FWLS scheint eine erfolgsversprechende Methode mit prognostischer Aussagekraft zu sein und den Standardparametern RV-FAC und TAPSE überlegen.

5 Zusammenfassung

Diese retrospektiv durchgeführte Kohortenanalyse mit eingeschlossenen Daten von 1089 Patienten mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren beinhaltet echokardiographische Daten von 2010 bis 2016. Neben demographischen und klinischen Informationen wurden echokardiographische Parameter zur Einschätzung des Schweregrades der TI sowie der rechtsventrikulären systolischen Funktion gesammelt. Hierbei wurden die Standardparameter TAPSE und RV-FAC mit der neueren Methode der Strain-Messung des rechten Ventrikels verglichen und statistisch bezüglich der Mortalität aufgearbeitet. In der eingeschlossenen Patientenpopulation konnte das Vorliegen einer TI mit einer Prävalenz von 86% nachgewiesen werden, wobei eine leichtgradige TI bei 61% und eine mittel- bis hochgradige TI bei einem Viertel der Patientengruppe gemessen werden konnte. Einen vergrößerten RV wiesen ca. ein Fünftel der Patientenpopulation auf. Von den eingeschlossenen 1089 Patienten mit und ohne TI überlebten 85% den 2-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum. In dem verstorbenen Patientenkollektiv konnten signifikant mehr und höhergradige Insuffizienzen der Trikuspidalklappe sowie eine Vergrößerung der RV-Fläche aufgezeigt werden. Statistisch signifikante Unterschiede konnten zwischen den verschiedenen Schweregraden der TI und deren Zwei-Jahres-Überleben berechnet werden. Während bei normalem Trikuspidalklappenschluss das Überleben bei 93% lag, sank der Wert bereits bei leichtgradiger TI auf 87% und bei mittel- bis hochgradigen Formen unter 75%. Bei der echokardiographischen Bestimmung einer RV-Dysfunktion zeigten die Standardparameter TAPSE und RV-FAC eine nahezu gleiche Prävalenz von 41% bzw. 42%, während die Prävalenz bei Messung des RV-FWLS bei 37% lag. Wiederum zeigte sich, dass nach zwei Jahren weniger Patienten überlebten, die eine pathologische Messung des RV-FWLS aufwiesen. Alle drei echokardiographischen Parameter haben einen signifikanten Einfluss auf die Prognose. Für die Strain-Messung mittels RV-FWLS zeigte sich jedoch eine bessere prognostische Aussagekraft als für die Standardparameter TAPSE und RV-FAC. Die Bestimmung der RV-Funktion scheint, unabhängig von den drei gewählten echokardiographischen Parametern, bei Patienten mit Vorliegen einer TI für die Prognosebeurteilung aussagekräftiger als die alleinige Schweregradbeurteilung zu sein. Bereits bei leichter Ausprägung der TI zeigte sich bei einer eingeschränkten systolischen RV-Funktion, ausgehend von der Messung des RV-FWLS, eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als bei normaler Funktion des RV. Als weitere unabhängige Risikofaktoren für die Beurteilung der Gesamtmortalität konnten das Alter sowie das Vorliegen einer Aortenklappenstenose und einer eingeschränkten systolischen linksventrikulären Funktion detektiert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Schmitz F. Brusthöhle - Herz und Herzbeutel. In: *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag; 2007:576-580.
2. Rogers JH, Bolling SF. The Tricuspid Valve: current perspective and evolving management of tricuspid regurgitation. *Circulation*. 2009;119(20):2718-2725.
3. Pellikka P. Tricuspid, Pulmonic and Multivalvular Disease. In: *Braunwald's Heart Disease*. Vol 11. Elsevier Inc.; 2019:3635-3642.
4. Peters K. Trikuspidalklappenfehler. In: *Herzkrankheiten*. Springer-Verlag; 2004:729-731.
5. Prihadi EA, Delgado V, Leon MB, Enriquez-Sarano M, Topilsky Y, Bax JJ. Morphologic Types of Tricuspid Regurgitation Characteristics and Prognostic Implications. *Jacc Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):491-499.
6. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KMJ, Bahrami T. Secondary Tricuspid Regurgitation or Dilatation: Which Should Be the Criteria for Surgical Repair? *Ann Thorac Surg*. 2005;79(1):127-132.
7. Fukuda S, Saracino G, Matsumura Y, et al. Three-Dimensional Geometry of the Tricuspid Annulus in Healthy Subjects and in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation. *Circulation*. 2006;114(1_suppl):I-492-I-498.
8. Ton-Nu TT, Levine RA, Handschumacher MD, et al. Geometric Determinants of Functional Tricuspid Regurgitation. *Circulation*. 2006;114(2):143-149.
9. Shiran A, Sagie A. Tricuspid Regurgitation in Mitral Valve Disease Incidence, Prognostic Implications, Mechanism, and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5):401-408.
10. Spinner EM, Shannon P, Buice D, et al. In Vitro Characterization of the Mechanisms Responsible for Functional Tricuspid Regurgitation. *Circulation*. 2011;124(8):920-929.
11. Sagie A, Schwammenthal E, Padiyal L, Prada JAV de, Weyman AE, Levine RA. Determinants of functional tricuspid regurgitation in incomplete tricuspid valve closure: Doppler color flow study of 109 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:446-453.
12. Ubago JL, Figueroa A, Ochoteco A, Colman T, Duran RM, Duran CG. Analysis of the amount of tricuspid valve annular dilatation required to produce functional tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol*. 1983;52:155-158.
13. Antunes MJ, Rodríguez-Palomares J, Prendergast B, et al. Management of tricuspid valve regurgitation: Position statement of the European Society of Cardiology Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(6):1022-1030.
14. Rana B, Robinson S, Francis R, et al. Tricuspid regurgitation and the right ventricle: risk stratification and timing of intervention. *Echo Res Pract*. 2019;6(1):R25-R39.

15. Singh J, Evans J, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1999;83(6):897-902.
16. Taramasso M, Vanermen H, Maisano F, Guidotti A, Canna GL, Alfieri O. The Growing Clinical Importance of Secondary Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(8):703-710.
17. Topilsky Y, Maltais S, Inojosa JM, et al. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *Jacc Cardiovasc Imaging.* 2019;12(3):433-442.
18. Benfari G, Antoine C, Miller WL, et al. Excess Mortality Associated With Functional Tricuspid Regurgitation Complicating Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2019;140(3):196-206.
19. Mauro MD, Bezante GP, Baldassarre AD, et al. Functional tricuspid regurgitation: an underestimated issue. *Int J Cardiol.* 2013;140(3):707-715.
20. Koren O, Darawsha H, Rozner E, Benhamou D, Turgeman Y. Tricuspid regurgitation in ischemic mitral regurgitation patients: prevalence, predictors for outcome and long-term follow-up. *Bmc Cardiovasc Disor.* 2021;21(1):199.
21. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-2791.
22. Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *European Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2017;18(12):1342-1343.
23. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):2438-2488.
24. Hahn R. Current transcatheter devices to treat functional tricuspid regurgitation with discussion of issues relevant to clinical trial design. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(3):240-247.
25. Möllmann H, Bardeleben RS von, Dreger H, et al. Trikuspidalklappeninsuffizienz. *Die Kardiologie.* 2022;16(5):372-382.
26. Vogelhuber J, Öztürk C, Weber M, Nickenig G. Trikuspidalinsuffizienz: Die vernachlässigte Klappe. *Deutsches Ärzteblatt - SUPPLEMENT: Perspektiven der Kardiologie.* 2020;117(15):18-26.
27. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, et al. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe.* 2020;14(5):396-431.
28. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European

Association of Cardiovascular Imaging. *European Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301-1310.

29. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006;92(suppl 1):i2.

30. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713.

31. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303-371.

32. Hahn RT. State-of-the-Art Review of Echocardiographic Imaging in the Evaluation and Treatment of Functional Tricuspid Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(12):e005332.

33. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611-644.

34. Huber G, Glaser F. Echokardiographie des rechten Herzens. *J Kardiol*. 2018;25(11-12):332-342.

35. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.

36. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(3):167-205.

37. Rushmer R, Crystal D, Wagner C. The functional anatomy of ventricular contraction. *Circ Res*. 1953;1(2):162-170.

38. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, et al. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *European Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):47-52.

39. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, et al. Clinical Outcome of Isolated Tricuspid Regurgitation. *Jacc Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1185-1194.

40. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):405-409.

41. Varadarajan P, Pai RG. Prognostic implications of tricuspid regurgitation in patients with severe aortic regurgitation: results from a cohort of 756 patients. *Interact Cardiovasc Th.* 2012;14(5):580-584.
42. Prihadi EA, Bijl P van der, Dietz M, et al. Prognostic Implications of Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain in Patients With Significant Functional Tricuspid Regurgitation. *Circulation Cardiovasc Imaging.* 2019;12(3):e008666.
43. Park JH, Negishi K, Kwon DH, Popovic ZB, Grimm RA, Marwick TH. Validation of Global Longitudinal Strain and Strain Rate as Reliable Markers of Right Ventricular Dysfunction: Comparison with Cardiac Magnetic Resonance and Outcome. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2014;22(3):113-120.
44. Guendouz S, Rappeneau S, Nahum J, et al. Prognostic Significance and Normal Values of 2D Strain to Assess Right Ventricular Systolic Function in Chronic Heart Failure. *Circ J.* 2012;76(1):127-136.
45. Antoni ML, Scherptong RWC, Atary JZ, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Function in Patients After Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation Cardiovasc Imaging.* 2010;3(3):264-271.
46. Zhang KW, French B, Khan AM, et al. Strain Improves Risk Prediction Beyond Ejection Fraction in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000550.
47. Haeck MLA, Scherptong RWC, Marsan NA, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Peak Systolic Strain in Patients With Pulmonary Hypertension. *Circulation Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):628-636.
48. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right Ventricular Strain for Prediction of Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2011;139(6):1299-1309.
49. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation Cardiovasc Imaging.* 2018;11(1):e006894.
50. Elm E von, Altman D, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1453-1457.
51. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
52. Levey A, Stevens L. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):622-627.
53. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-2100.

54. Members AF, Vahanian A, Alfieri O, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-2496.
55. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, Bach DS, Armstrong WF. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J*. 2002;144(3):524-529.
56. Goldstone AB, Howard JL, Cohen JE, et al. Natural history of coexistent tricuspid regurgitation in patients with degenerative mitral valve disease: Implications for future guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):2802-2810.
57. Génereux P, Pibarot P, Redfors B, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J*. 2017;38(45):3351-3358.
58. Bannehr M, Kahn U, Okamoto M, et al. Post-procedural tricuspid regurgitation predicts long-term survival in patients undergoing percutaneous mitral valve repair. *J Cardiol*. 2019;74(6):524-531.
59. Prihadi EA, Bijl P van der, GURSOY E, et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *Eur Heart J*. 2018;39(39):3574-3581.
60. Smolarek D, Gruchała M, Sobiczewski W. Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: The traditional and innovative approach. *Cardiol J*. 2017;24(5):563-572.
61. Longobardo L, Suma V, Jain R, et al. Role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography strain in the assessment of right ventricular systolic function and comparison with conventional parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;(30):937-946.
62. Kessel M van, Seaton D, Chan J, et al. Prognostic value of right ventricular free wall strain in pulmonary hypertension patients with pseudo-normalized tricuspid annular plane systolic excursion value. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;(32):905-912.
63. M L, P L, S S, et al. Two-dimensional strain - a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;(17):1021-1029.
64. Perk G, Tunick P, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography - from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;(20):234-243.
65. Zornoff LAM, Skali H, Pfeffer MA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1450-1455.
66. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KMJ, Dulguerov F, Alexandrescu C. Functional Tricuspid Regurgitation A Need to Revise Our Understanding. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(21):2331-2336.

67. Topilsky Y, Tribouilloy C, Michelena HI, Pislaru S, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. Pathophysiology of Tricuspid Regurgitation. *Circulation*. 2010;122(15):1505-1513.

7 Danksagungen

Ich möchte mich bei Dr. med. Marwin Bannehr für seine ausgezeichnete Unterstützung und sehr konstruktiven Hinweisen bedanken. Des Weiteren danke ich Dr. med. Ulrike Kahn und Maki Okamoto bei der Mithilfe der Nachmessung fehlender echokardiographischer Befunde. Besonderen Dank geht an Prof. Dr. Anja Haase-Fielitz, die mir als Betreuerin der Promotion jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand sowie Univ.-Prof. Dr. C. Butter, der mir als Chefarzt der Abteilung für Kardiologie die Möglichkeit gegeben hat, diese Dissertation durchzuführen.

Meiner Familie danke ich für die Unterstützung, den benötigten zeitlichen Rahmen aufbringen zu können, um mich ausreichend mit der Ausarbeitung des Dissertationsthemas auseinandersetzen zu können.

8 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Funktionelle Trikuspidalklappeninsuffizienz und rechtsventrikuläre Funktion im Hinblick auf das Überleben“

am Institut für Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung (ISMG)
mit Unterstützung durch Apl. Prof. Dr. Anja Haase-Fielitz

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Unterschrift

9 Darstellung des Bildungsweges

Schulische Ausbildung

08/1996 – 07/2002 Grundschule Klosterfelde

08/2002 – 07/2009 Barnim Gymnasium, Bernau – Allgemeine Hochschulreife

Studium

10/2009 Immatrikulation – Charité-Universitätsmedizin Berlin

Studienrichtung Humanmedizin

08/2011 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung – Charité-Universitätsmedizin Berlin

10/2015 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung – Charité-Universitätsmedizin Berlin

12/2016 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung – Charité-Universitätsmedizin Berlin

01/2017 Approbation

Berufliche Tätigkeit

Seit 04/2017 Assistenzärztin in der Abteilung für Kardiologie,
Immanuel Klinikum Bernau Herzzentrum Brandenburg
Universitätsklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg
Ladeburger Str. 17, 16321 Bernau bei Berlin