

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation echokardiographischer Parameter zur Früherkennung
eines Hedinger-Syndroms bei neuroendokrinen Tumoren

Evaluation of echocardiographic parameters for the early detection of
Hedinger syndrome in neuroendocrine tumors

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maximilian Richard Franke

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2023

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	6
II	Tabellenverzeichnis	9
III	Abbildungsverzeichnis	10
IV	Abstrakt/Abstract	11
1	Einleitung	15
1.1	Neuroendokrine Tumoren	15
1.1.1	Epidemiologie und Lokalisation	15
1.1.2	Klinische Manifestation	16
1.1.3	Pathophysiologie	17
1.1.4	Diagnostik	17
1.1.5	Therapieregime.....	18
1.2	Hedinger-Syndrom	19
1.2.1	Pathophysiologie	19
1.2.2	Inzidenz und Prävalenz	20
1.2.3	Kardial-morphologische Veränderungen	20
1.2.4	Echokardiographische Veränderungen	21
1.3	Echokardiographische Parameter zur Beschreibung des rechten Herzens	22
1.3.1	Echokardiographische Darstellung der Morphologie des rechten Herzens	22
1.3.1.1	Rechtsatriale Fläche (RA).....	22
1.3.1.2	Rechtsventrikuläre Dimensionen	22
1.3.2	Ausgewählte echokardiographische Parameter zu Beschreibung der rechtsventrikulären Funktion.....	23
1.3.2.1	TAPSE	23
1.3.2.2	Systolische Exkursionsgeschwindigkeit (RV-s').....	23
1.3.2.3	Rechtsventrikulärer Myocardial Performance Index (RVMPEI/ Tei-Index)	24
1.3.2.4	Geschwindigkeitszeitintegral des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT-VTI)	26

1.3.2.5	Rechtsventrikuläre 3D-Ejektionsfraktion	26
1.3.2.6	Rechtsventrikulärer 2D Strain.....	27
1.3.2.7	Rechtsventrikuläre fractional area change (RV-FAC).....	27
1.4	Rechtsventrikuläre Parameter bei kardialer Magnetresonanztomographie	28
1.4.1	Ausgewählte Parameter der rechtsventrikulären Funktion bei kardialer Magnetresonanztomographie	28
1.4.1.1	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion.....	28
2	Fragestellung.....	29
3	Methoden.....	30
3.1	Patient*innengruppe und Studiendesign.....	30
3.2	Echokardiographische Untersuchungen	31
3.2.1	Allgemeine Beurteilung des linken Herzens und der Routineparameter	31
3.2.2	Beurteilung der Herzklappen	32
3.2.3	Beurteilung des rechten Herzens und des rechtsventrikulären Ausflusstraktes	32
3.2.4	Beurteilung der rechtsventrikulären systolischen Funktion	34
3.3	Offline-Analyse	36
3.4	Statistische Auswertung	37
4	Ergebnisse	38
4.1	Beschreibung der Patient*innengruppe	38
4.1.1	Gesamtpatient*innenkohorte.....	38
4.1.2	Gruppe der Patient*innen mit neuroendokrinem Tumor ohne Hedinger-Syndrom.....	39
4.1.3	Gruppe der Patient*innen mit neuroendokrinem Tumor und Karzinoid-Syndrom	39
4.1.4	Beschreibung der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom.....	42
4.1.5	Fallbasierte Verlaufsbeschreibung der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom.....	45
4.1.5.1	Patient*innen mit Hedinger-Syndrom während der Basisuntersuchung	45
4.1.5.2	Patient*innen mit Entwicklung eines Hedinger-Syndroms während des Nachsorgeintervalls ..	52
4.2	Valvuläre Veränderungen	58
4.2.1	Gesamtpatient*innenkohorte.....	58
4.2.2	Gruppe der Patient*innen mit neuroendokrinem Tumor ohne Hedinger-Syndrom.....	58

4.2.3	Gruppe der Patient*innen mit neuroendokrinen Tumor und Karzinoid-Syndrom	60
4.2.4	Gruppe der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom.....	61
4.2.4.1	Gruppe aller Patient*innen mit Hedinger-Syndrom	61
4.2.4.2	Gruppe der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom bei der Basisuntersuchung	62
4.2.4.3	Gruppe der Patient*innen mit neudiagnostiziertem Hedinger-Syndrom bei Folgeuntersuchung	63
4.3	Veränderungen der Morphologie und Funktion des rechten Herzens.....	64
4.3.1	Gesamtkohorte	64
4.3.2	Gruppe der Patient*innen ohne Hedinger-Syndrom	64
4.3.3	Gruppe der Patient*innen mit Karzinoid-Syndrom	64
4.3.4	Gruppe der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom.....	64
5	Diskussion	74
5.1	Inzidenz und Prävalenz des Hedinger-Syndroms.....	74
5.2	Charakteristika der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom.....	76
5.2.1	Endokrine Parameter	76
5.2.2	Therapeutischer Einfluss	78
5.3	Echokardiographie	79
5.3.1	Morphologische Veränderungen.....	79
5.3.2	Verlauf der Klappenveränderungen	79
5.3.3	Rechtsatriale und -ventrikuläre Parameter	80
5.4	Alternative Bildgebungen	83
5.5	Laborchemische Parameter.....	85
6	Limitation.....	86
7	Ergebnisinterpretation und Ausblick.....	87
8	Literaturverzeichnis.....	88
9	Eidesstattliche Versicherung	99
10	Lebenslauf.....	101

11	Danksagung.....	104
12	Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....	106

I Abkürzungsverzeichnis

B-Mode	-	brightness modulation
CHD	-	Carcinoid heart disease/Hedinger-Syndrom
CT	-	Computertomographie
cCT	-	kardiale Computertomographie
cMRT	-	kardiale Magnetresonanztomographie
CUP	-	cancer unknown primary
CW	-	continuous wave
D	-	Tag
EF	-	Ejektionsfraktion
EPO	-	Erythropoetin
ET	-	Ejektionszeit
FUO	-	Fieber unklarer Genese (fever unknown origin)
IVRT	-	isovolumetrische Relaxationszeit
IVCT	-	isovolumetrische Kontraktionszeit
Ki-67	-	Kiel-Antigen Nr. 67
LV	-	linksventrikuläre
M-Mode	-	Motion-Mode
Mo	-	Monat
MRT	-	Magnetresonanztomographie
mTor-Inhibitor	-	mammalian Target of Rapamycin-Inhibitor
NET	-	neuroendokriner Tumor
NTproBNP	-	N-terminales pro Brain natriuretic peptide

PET	-	Positronenemissionstomographie
PET/CT	-	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
PISA	-	proximaler isovelocity surface area
PRRT	-	peptidvermittelte Radiorezeptortherapie
PW	-	pulsed wave
RA	-	rechtes Atrium
RA area	-	rechtsatriale Fläche
RD1	-	rechtsventrikulärer basal-cavitärer Diameter
RD2	-	rechtsventrikulärer mid-cavitärer Diameter
RD3	-	rechtsventrikulärer longitudinaler Diameter
RIMP/Tei-Index/ MPEI	-	rechtsventrikulärer myokardialer Performance Index
RV	-	rechtsventrikuläre
RVEF	-	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVFAC	-	rechtsventrikuläre fractional area change
RVOT	-	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
RVOT-VTI	-	Geschwindigkeitszeitintegral des rechtsventrikulären Ausflusstrakts
RV-s'	-	Excursion systolic velocity
SIRT	-	selektive interne Radiotherapie
SPECT	-	Single Photon Emissions Computertomographie
SSA	-	Somatostatinrezeptoranalagon
TACE	-	transarterielle Chemoembolisations
TAE	-	transarterielle Embolisation
TAPSE	-	trikuspidal annular plane systolic excursion
TGFβ1	-	transforming growth factor β1
VEGF	-	vascular endothelia growth factor

Wo	-	Wochen
2D	-	zweidimensional
2D-STE	-	zweidimensionale speckle tracking Echokardiographie
3D	-	dreidimensional
3D-LVEF	-	dreidimensionale linksventrikuläre Ejektionsfraktion
3D-RVEF	-	dreidimensionale rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
5-HIES	-	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT _{2B} -Rezeptor	-	Serotoninrezeptor 2b
⁶⁸ Ga-SSA-PET/CT	-	Gallium-markierten Somatostatinanaloga PET-CT

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unspezifische Symptome bei NET und ihre Häufigkeit	16
Tabelle 2: Charakteristika der Patient*innen der Gesamtkohorte und der Patient*innen mit Karzinoid-Syndrom	39
Tabelle 3: Charakteristika der Patient*innen ohne Hedinger-Syndrom.....	41
Tabelle 4: Charakteristika der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom	43
Tabelle 5: Übersicht der echokardiographischen Parameter der Gesamtkohorte	65
Tabelle 6: Übersicht der echokardiographischen Parameter der Patient*innen mit NET ohne Hedinger-Syndrom.....	66
Tabelle 7: Statistische Auswertung der normalverteilten echokardiographischen Parameter in der Gruppe der Patient*innen ohne Hedinger-Syndrom	67
Tabelle 8: Statistische Auswertung der nicht normalverteilten echokardiographischen Parameter in der Gruppe der Patient*innen ohne Hedinger-Syndrom.....	68
Tabelle 9: Übersicht der echokardiographischen Parameter der Patient*innen mit NET und Karzinoid-Syndrom.....	69
Tabelle 10: Übersicht der echokardiographischen Parameter aller Patient*innen mit Hedinger-Syndrom	70
Tabelle 11: Übersicht der echokardiographischen Parameter der Patient*innen mit Erstdiagnose	71
Tabelle 12: Übersicht der echokardiographischen Parameter der Patient*innen mit Erstdiagnose	72

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Echokardiographische Messung der rechtsatrialen Fläche	33
Abbildung 2: Echokardiographische Messung der rechtsventrikulären Diameter	34
Abbildung 3: Echokardiographische Messung TAPSE.....	35
Abbildung 4: Echokardiographische Messung von RV-s' und Tei-Index.....	36
Abbildung 5: Darstellung eines hochgradigen Koaptationsdefekts und fixierter Segel bei Patient P02 während der Basisuntersuchung.....	47
Abbildung 6: Darstellung der Dilatation des rechten Atriums bei Patient P02 während der Basisuntersuchung.....	48
Abbildung 7: Darstellung der Messung des Tei-Index von Patient P02 während der Basisuntersuchung.....	49
Abbildung 8: Darstellung der Messung des Tei-Index von Patientin P03 während der Basisuntersuchung.....	51
Abbildung 9: Darstellung der Messung des Tei-Index von Patientin P03 während der Folgeuntersuchung	52
Abbildung 10: Darstellung einer leichtgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz von Patient P05 während der Basisuntersuchung	55
Abbildung 11: Darstellung einer mittelgradiger Trikuspidalklappensinsuffizienz bei Patient* P05 während der Folgeuntersuchung im Rahmen eines Hedinger-Syndroms	56
Abbildung 12: Valvuläre Veränderung der Gesamtpatient*innenkohorte	58
Abbildung 13: Valvuläre Veränderung der Gruppe der Patient*innen ohne Hedinger-Syndrom	59
Abbildung 14: Valvuläre Veränderung Gruppe der Patient*innen mit Karzinoid-Syndrom	60
Abbildung 15: Valvuläre Veränderung der Gruppe aller Patient*innen mit Hedinger-Syndrom.....	61
Abbildung 16: Valvuläre Veränderungen der Gruppe der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom bei der Basisuntersuchung.....	62
Abbildung 17: Valvuläre Veränderungen der Gruppe der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom bei der Folgeuntersuchung	63

IV Abstrakt/Abstract

Hintergrund

Neuroendokrine Tumoren sind seltene Neoplasien, die neuroendokrin aktive Substanzen ausschütten. Diese können ein Karzinoid-Syndrom auslösen. Dabei kann es in seltenen Fällen zu einem Hedinger-Syndrom kommen, welches vorrangig mit Klappenveränderungen des rechten Herzens einhergeht. Zur Inzidenz und Prävalenz des Hedinger-Syndroms gibt es in der Literatur schwankende Angaben. Außerdem konnten bisher noch keine prädisponierenden echokardiographischen Parameter identifiziert werden, die auf die Entstehung eines Hedinger-Syndroms hinweisen.

Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, die Häufigkeit des Hedinger-Syndroms bei Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren (NET) zu ermitteln und mit den Daten aus der Literatur zu vergleichen. Gleichzeitig soll untersucht werden, inwiefern sich echokardiographische Messwerte bei neuroendokrinen Tumoren verändern und so möglicherweise als Parameter auf das Auftreten eines Hedinger-Syndroms hinweisen könnten.

Methode

Es wurden prospektiv 47 konsekutive Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren eingeschlossen, die zur echokardiographischen Untersuchung im Zeitraum von Oktober 2013 bis Mai 2017 zugewiesen und nach 9 bis 18 Monaten nachuntersucht wurden. Bei allen Patient*innen erfolgten zwei standardisierte echokardiographische Untersuchungen sowie die Erfassung demographischer und tumorspezifischer Parameter.

Ergebnisse

Insgesamt konnten 47 Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren in die Studie eingeschlossen werden (26/47 [55%] männlich und 21/47 [45%] weiblich, durchschnittliches Lebensalter bei Studieneintritt 61 Jahre [min. 29 Jahre, max. 82 Jahre]). Der durchschnittliche Zeitraum zwischen den echokardiographischen Untersuchungen betrug 386 Tage (Minimalzeit: 273 Tage bis Maximalzeit: 593 Tage). Die Prävalenz für das Hedinger-Syndrom betrug zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung in der Gesamtkohorte 6,4% (3/47) und bei Patient*innen mit Karzinoid-Syndrom 10% (3/30). Bei der Folgeuntersuchung zeigte sich eine Häufigkeit in der Gesamtkohorte

von 12,8% (6/47) und in der Subgruppe mit Karzinoid-Syndrom von 20% (6/30) entsprechend einer jährlichen Inzidenz von 6,8%. Eine multivariable Analyse der echokardiographischen Parameter ergab nur bezüglich des longitudinalen Diameters des rechten Ventrikels einen signifikanten Unterschied zwischen Basis- und Folgeuntersuchung. Außerdem lag der Tei-Index in der Gesamtkohorte im hochnormalen Bereich.

Schlussfolgerung

Die Prävalenz des Hedinger-Syndroms lag in der Gesamtkohorte niedriger als in der Literatur beschrieben, während die Inzidenz vergleichbar mit Angaben aus neueren Studien war. In der Subgruppe mit Karzinoid-Syndrom lagen die Prävalenzen und Inzidenzen im Bereich der Literaturangaben. Es konnten keine prognostischen echokardiographischen Parameter für das Auftreten eines Hedinger-Syndroms festgestellt werden. Es bedarf weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen, die den Stellenwert neuerer echokardiographischer Methoden oder der kardialen MRT untersuchen.

Background

Neuroendocrine tumors (NET) are rare neoplasms that produce neuroendocrine active substances which can trigger a carcinoid syndrome. In some cases, this can lead to a carcinoid heart syndrome (Hedinger syndrome) which is primarily characterized by valvular right heart disease. There is conflicting data on the incidence and prevalence of Hedinger syndrome. Up to now, no prognostic echocardiographic parameter has been identified which could help identify patients at risk of developing Hedinger syndrome.

Question

The aim of this study was to determine the prevalence and incidence of Hedinger syndrome in contemporary NET patients. In addition, we sought to investigate if echocardiographic parameters could prognosticate the development of a Hedinger syndrome.

Methods

We prospectively included 47 consecutive NET patients who were referred for echocardiography between October 2013 and May 2017. All patients underwent follow-up-examination after 9 to 18 months. Additionally, demographic and tumor specific parameters were recorded.

Results

47 patients with a neuroendocrine tumor could be included in this study (26/47 [55%] male; 21/47 [45%] female; average age at baseline examination 61 years [minimum 29 years, maximum 82 years]). The average time between the two echocardiographic examinations was 386 days (range 273-593 days). At the baseline examination, the prevalence of Hedinger syndrome was 6.4% (3/47) in the overall cohort and 10% (3/30) in the group of patients with carcinoid syndrome. In the follow-up examinations, the prevalence in the overall cohort was 12.8% (6/47) and 20% (6/30) in the sub cohort of patients with carcinoid syndrome indicating an annual incidence of 6,8%. In a multivariate analysis of the echocardiographic parameters there was a significant difference of the longitudinal diameter of the right ventricle between the baseline and follow-up examinations. Additionally, we observed that the Tei-Index was in the upper range of normal in the overall cohort and all subgroups.

Conclusion

The prevalence of the Hedinger syndrome in the overall cohort was lower than described in previous studies while the incidence was similar to data from newer studies. In the sub-cohort of patients with carcinoid syndrome, the prevalence was similar to that described in literature. We could not detect any prognostic echocardiographic parameters for the development of a Hedinger syndrome. Further studies may be needed to investigate the usefulness of MRI-parameters of the right ventricle or newer methods like 2D strain echocardiography for the diagnosis and early detection of Hedinger syndrome.

1 Einleitung

1.1 Neuroendokrine Tumoren

Neuroendokrine Tumoren (NET) entstehen aus Zellen, deren Ursprung im neuroendokrinen Zellsystem zu finden ist. Diese Zellen haben sowohl die Charakteristika und Morphologie von endokrinen als auch neuronalen Zellen und können neuroendokrin aktive Substanzen bilden und sezernieren (1, 2).

1.1.1 Epidemiologie und Lokalisation

Neuroendokrine Tumoren (NET) treten äußerst selten auf. In einer Studie aus dem Jahr 2004, in der neuroendokrine Tumoren in den Jahren von 1973 bis 1997 beobachtet wurden, ergab sich eine Prävalenz für das Auftreten von neuroendokrinen Tumoren von 3,84/100 000 im Jahr 1997 (3). Die Inzidenzrate lag im Jahr 1973 bei 1,09/100 000 und im Jahr 2004 bei 5,25/100 000 pro Jahr (4). In Schweden konnte zwischen 1960 bis 2005 eine Inzidenz von 1,12/100 000 pro Jahr beobachtet werden (5). Neuroendokrine Tumoren können in fast allen Organen des Körpers vorkommen. Dabei sind die Tumoren am häufigsten im bronchialen und gastrointestinalen System sowie im Pankreas zu finden (4). Die neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes wurden historisch von Williams und Sandler anhand ihrer embryologischen Herkunft in Tumoren des Vorderdarms (Pankreas, Magen, Teile des Duodenums), Mitteldarms (ab Mittduodenum, Jejunum bis Colon transversum rechts) und des Hinterdarms (Colon transversum links bis Rektum) klassifiziert (6). Klassischerweise metastasieren neuroendokrine Tumoren regional lymphonodulär, hepatisch, oder ossär, wobei dies vor allem für Tumoren des Mitteldarms gilt (1). Die am häufigsten zu beobachtende Metastase ist dabei die Lymphknotenmetastase. Die Leber ist das häufigste solide Organ, welches von einer Metastasierung betroffen ist (7).

1.1.2 Klinische Manifestation

Klinische Symptome bei der Erstdiagnose von neuroendokrinen Tumoren treten bei mehr als 80% der Patient*innen auf. Hierbei können unspezifische und spezifische Symptome, die durch die hormonelle Hypersekretion verursacht werden, auftreten. Unspezifische Symptome sind in 70% der Fälle zu beobachten, spezifische Symptome in 30% der Fälle (8).

Eine Übersicht der unspezifischen Symptome bei neuroendokrinen Tumoren ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Unspezifische Symptome bei NET und ihre Häufigkeit (5, 8)

Symptom	Häufigkeit in %
Abdominelle Schmerzen	50-78,8
Gewichtsverlust	24-36
Dünndarmobstruktion	17,7-35
Fatigue	16,7
Gastrointestinale Blutungen	10,3-14
Nachtschweiß	7,9
Ikterus	4,4
Fieber unklarer Genese	2,5
Tastbarer Tumor	2,6

Mit einem Anteil von 71% manifestieren sich die spezifischen Symptome am häufigsten als Karzinoid-Syndrom, dessen pathophysiologische Grundlage im weiteren Verlauf beschrieben wird. Klinisch präsentiert sich das Karzinoid-Syndrom mit Flush, Diarrhöen, Schmerzen, Bronchospasmen und karzinoider Herzbeteiligung, auch bekannt als Hedinger-Syndrom (1, 5, 8, 9).

1.1.3 Pathophysiologie

Aus klinischer Sicht werden die neuroendokrinen Tumoren in NET des Pankreas, und NET anderer Lokalisation unterschieden, die auch unter dem Begriff Karzinoid zusammengefasst werden (1). Besondere klinische Relevanz unter den von neuroendokrinen Tumoren produzierten neuronal aktiven Substanzen hat der Neurotransmitter Serotonin, der maßgeblich an der Entwicklung des Karzinoid-Syndroms beteiligt ist. Weitere endokrin aktive Substanzen wie Bradykinin, Tachykinine (Substanz P, Neurokinin A, Neuropeptid K u.a.) sowie Prostaglandine können möglicherweise einzelne Symptome des Karzinoid-Syndroms verursachen (10-16).

Typischerweise sezernieren vor allem neuroendokrine Tumoren des Mitteldarms endokrin aktive Substanzen, die zu einem Karzinoid-Syndrom führen können (17, 18). Vor allem bei Lebermetastasen werden die neuroendokrin aktiven Substanzen, die aus der Metastase sezerniert werden, nicht mehr von der Leber metabolisiert und gelangen unter Umgehung des Portalvenenkreislaufes direkt in den Körperkreislauf. Zusätzlich können auch bei Patient*innen mit primär pulmonalem Tumor endokrin aktive Substanzen ohne Metabolisierung in den Körperkreislauf gelangen und zur Ausbildung eines Karzinoid-Syndroms führen (19). Die Vollaussprägung eines Karzinoid-Syndroms bei primär pulmonalem Tumor ist jedoch nicht häufig, da diese vor allem Histamin und seltener Serotonin produzieren (18). In seltenen Fällen können auch Tumoren des Vorderdarms endokrin aktive Substanzen sezernieren und ein Karzinoid-Syndrom verursachen (17). Tumoren, die durch ihre übermäßige Hormonsekretion zu Symptomen führen, werden auch als funktionelle Tumoren bezeichnet (8).

Zusätzlich können neuroendokrine Tumoren auch andere hormonell aktive Stoffe, wie Erythropoetin (EPO) u.a. sezernieren (1).

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik bei Verdacht auf neuroendokrine Tumoren sollte Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren und eine histopathologische sowie ggf. eine genetische Diagnostik beinhalten.

Laborchemisch werden Chromogranin A, welches ein sensitiver Tumormarker für neuroendokrine Tumoren ist, und 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im Urin zur Detektion eines NETs untersucht (20).

Als bildgebende Verfahren erfolgen eine CT oder MRT mit Kontrastmittel der betroffenen Region. Bei unbekanntem Tumor sollte zusätzlich die Durchführung einer Computertomographie des Thorax zum Ausschluss eines Primarius oder einer Metastase in der Lunge in Betracht gezogen werden (20). Zur Detektion von Lebermetastasen kann neben der CT- oder MRT-Untersuchung die sonographische Untersuchung des Oberbauches eine Alternative darstellen (20).

Zur Detektion von Primärtumoren proximal gelegener Dünndarmabschnitte, die weder mittels Duodenoskopie noch mittels Koloskopie einsehbar sind, stehen die Videokapselendoskopie sowie die Ballonendoskopie zur Verfügung (20).

Zur Primariussuche wird außerdem eine multimodale Bildgebung mittels CT- oder MRT-Untersuchung empfohlen. Dieser sollte idealerweise eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie ggf. in Kombination mit einer Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) folgen (20). Möglich ist auch eine Untersuchung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET), wobei das klassische Fluordesoxyglukose-PET-CT kaum eine Rolle bei den meist gut bis moderat differenzierten neuroendokrinen Tumoren des Jejunums und Ileums spielt (20). Dahingegen hat das ⁶⁸Ga-SSA-PET-CT (Gallium-markierten Somatostatinanaloga PET-CT) eine höhere Detektionsrate im Vergleich zu einer Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie und ist damit aktuell die erste Wahl in Bezug auf nuklearmedizinische Bildgebung (21).

1.1.5 Therapieregime

Nach den Leitlinien der European Neuroendocrine Tumor Society wird bei potenziell kurativem Ausgangsbefund eine operative Behandlung angestrebt (20, 22, 23). In Studien konnte gezeigt werden, dass eine operative Behandlung mit Resektion des Tumorgewebes zu einer Verlängerung des Überlebens führt (24). So konnten bei Tumoren des Jejunums und Ileums im Stadium I und II ein 5- bzw. 10-Jahresüberleben von 100% beobachtet werden. Selbst im Stadium III betrug das 5-Jahresüberleben noch 97% (25).

Medikamentös kann eine Therapie mit Somatostatinanaloga zu einer Verbesserung der durch die humoral aktiven Substanzen assoziierten Symptome führen (23). Neue Studiendaten weisen darauf hin, dass zumindest das Somatostatinanalogon Lanreotide auch zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von Patient*innen mit metastasiertem enteropankreatischen Tumor im Vergleich zur Placebogruppe führt (26).

Neuere Therapieoptionen mit Biologicals wie dem mammalian target of rapamycin Inhibitor (mTOR-Inhibitor) Everolimus und dem Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib, der unter anderem den vascular-endothelial-growth-factor-Signalweg (VEGF-Signalweg) beeinflusst, zeigen zumindest bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur Placebogruppe oder best supportive care-Therapie (27, 28).

Bei metastasierter neuroendokriner Tumorerkrankung kann eine peptidvermittelte Radiorezeptorthherapie (PRRT) mit radioaktiven Somatostatinanaloga oder eine selektive interne Radiotherapie (SIRT) sowie auch eine transarterielle Embolisation (TAE) bzw. Chemoembolisation (TACE) durchgeführt werden, die zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben bzw. zu einer verlängerten Tumorstabilität führen und daher bei Lebermetastasen immer in Erwägung gezogen werden sollten (29, 30).

1.2 Hedinger-Syndrom

Als Hedinger-Syndrom oder „Karzinoidherz-Syndrom“ bezeichnet man das Auftreten von kardialen Veränderungen, hauptsächlich des Klappenapparates des rechten Herzens, welche durch einen neuroendokrinen Tumor ausgelöst werden (31).

1.2.1 Pathophysiologie

Der genaue Pathomechanismus der Entstehung des Hedinger-Syndroms ist derzeit noch nicht vollständig aufgeklärt. Nach heutigem Stand der Forschung geht man von einer multifaktoriellen Genese aus, an der unterschiedliche neuroendokrine und vasoaktive Substanzen beteiligt sind, die auch zur Entstehung der Symptome eines Karzinoid-Syndroms führen (32). Diese neuroendokrin

aktiven Substanzen gelangen entweder aus einer Lebermetastase über die untere Hohlvene oder seltener aus einem neuroendokrinen Tumor des Bronchialsystems zum Herzen. In Studien konnte gezeigt werden, dass bei allen Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes und einem assoziierten Hedinger-Syndrom Lebermetastasen gefunden werden konnten (33, 34). Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit Hedinger-Syndrom vor allem die Werte des frei zirkulierenden Serotonins sowie die 5-HIES-Werte im 24h Sammelurin im Vergleich zu Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren ohne Hedinger-Syndrom erhöht waren (33-35). Dies stützt die nach heutigem Wissensstand gängige Annahme, dass Serotonin die ursächliche Substanz für die Klappenveränderungen ist. Höchstwahrscheinlich wirkt Serotonin dabei an den Herzklappen über den Serotoninrezeptor 2B (5-HT_{2B}-Rezeptor) (36). Dabei stimuliert Serotonin über den 5-HT_{2B}-Rezeptor den TGFβ-1 Signalweg, welcher u.a. an der Regulierung der Zellproliferation beteiligt ist. Dies führt zu einer vermehrten Kollagensynthese und scheint damit ursächlich verantwortlich für die Klappenveränderung zu sein (36, 37).

1.2.2 Inzidenz und Prävalenz

Die Häufigkeit (Prävalenz) des Hedinger-Syndroms bei Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren wird in älteren Studien aus den Jahren 1993 bis 2004 mit 24% bis 49% angegeben (33, 34, 38). In neueren Studien (2008-2014) konnten Prävalenzen von 16% bis 19,5% beobachtet werden (39-41). In einer retrospektiven Studie, in die 399 Patient*innen zwischen 1980 bis 2004 eingeschlossen wurden, konnte eine Prävalenz von 19,6% ermittelt werden (8).

Die Inzidenz für das Auftreten des Hedinger-Syndroms bei Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren liegt in älteren Studien bei 24% innerhalb von 27±19 Monaten (33). Neuere Studien zeigen Inzidenzen von 3,5% bis 7,2% in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 27 bzw. 29 Monaten (39, 40).

1.2.3 Kardial-morphologische Veränderungen

Das Hedinger-Syndrom manifestiert sich hauptsächlich in Klappenveränderungen, die vor allem die Pulmonal- und Trikuspidalklappe betreffen (31). Linksvalvuläre Veränderungen sind selten und treten in ca. 7% der Fälle auf (31, 33, 42). Grund dafür ist, dass die Lunge in der Lage ist,

endokrin aktive Substanzen zu inaktivieren und diese somit das linke Herz nicht erreichen (43). Die linksvalvulären Veränderungen sind im Großteil der Fälle assoziiert mit einem persistierenden Formen ovale, hohen Konzentrationen von zirkulierendem Serotonin oder einem bronchialen neuroendokrinen Tumor oder bronchialen Metastasen (31, 33, 43).

Histologisch zeigen sich bei den betroffenen Klappen eine deutliche Vermehrung von extrazellulärer Matrix mit dichten Noduli und eine Hyperplasie von valvulär-interstitiellen Zellen (37).

1.2.4 Echokardiographische Veränderungen

Echokardiographisch finden sich verdickte und verkürzte hypomobile Segel bzw. Taschen mit Koaptationsdefekten. Am häufigste ist die Trikuspidalklappe betroffen. Bei nahezu allen Patient*innen liegt eine Trikuspidalklappeninsuffizienz vor, da die Segel in halboffener Position fixiert sind, wobei das septale und anteriore Segel am häufigsten betroffen sind. Kombinierte Vitien mit Stenose und Insuffizienz sind möglich (33, 43). Ebenso kann es durch die Verdickung und Verkürzung des Klappenapparates zu einer Insuffizienz der Pulmonalklappe kommen. Ein paralleles Auftreten von Insuffizienz und Stenose an der Pulmonalklappe ist möglich (33).

Kommt es zu Veränderungen der Klappen des linken Herzens, ist vor allem die Mitralklappe betroffen, bei der sich eine Insuffizienz mit verminderter Beweglichkeit der Klappensegel und deren Verdickung zeigt. Auch die Aortenklappe kann betroffen sein und zeichnet sich dann ebenfalls durch eine Verdickung der Klappentaschen aus (33).

Zusätzlich ist eine Vergrößerung des rechten Vorhofs und Ventrikels möglich. Dies ist durch die Trikuspidal- und Pulmonalklappeninsuffizienz und die daraus resultierende Volumenüberladung bedingt (31). Dadurch kann eine Abflachung der Krümmung des interventrikulären Septums beobachtbar sein (33).

Bei schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz kann sich nebenbefundlich in einer Doppleruntersuchung der Lebervenen eine Flussumkehr zeigen (31).

In seltenen Fällen (4%) können auch Metastasen des neuroendokrinen Tumors im Myokard vorkommen (33, 42).

1.3 Echokardiographische Parameter zur Beschreibung des rechten Herzens

1.3.1 Echokardiographische Darstellung der Morphologie des rechten Herzens

1.3.1.1 Rechtsatriale Fläche (RA)

Die rechtsatriale Fläche ist ein Parameter zur Evaluation der Größe des rechten Vorhofs. Sie wird im apikalen Vierkammerblick ermittelt. Möglich ist hierbei die Ausmessung der linearen Dimensionen sowie die planimetrische Berechnung der rechtsatrialen Fläche. Die Messung der rechtsatrialen Fläche erfolgt am Ende der Systole, wenn das Atrium sein größtes Volumen erreicht (43-45). Eine Fläche des rechten Atriums über 18 cm² spricht für eine Vergrößerung (46).

1.3.1.2 Rechtsventrikuläre Dimensionen

Die rechtsventrikulären Dimensionen können sowohl qualitativ als auch (semi-) quantitativ beurteilt werden. Qualitativ sollte der rechte Ventrikel im Vierkammerblick maximal zwei Drittel des linken Ventrikels betragen (43).

Klassischerweise werden die rechtsventrikulären Diameter quantitativ im apikalen Vierkammerblick ermittelt. Dabei werden bei maximaler Größe des rechten Ventrikels, also am Ende der Diastole, die longitudinale Dimension und mehrere Dimensionen der kurzen Achse vermessen (43, 46).

Bei den Dimensionen der kurzen Achse sollte ein basal ventrikulärer Diameter auf Höhe des basalen Drittels des rechten Ventrikels und ein mittventrikulärer Diameter auf Höhe der linksventrikulären Papillarmuskeln gemessen werden. Die longitudinale Dimension wird von der Basis des rechten Ventrikels, welche sich auf Höhe des Trikuspidalanulus befindet, bis zur rechtsventrikulären Apex gemessen (45, 46).

Eine rechtsventrikuläre Vergrößerung liegt vor, wenn der basale Diameter >42mm, der mittventrikuläre Diameter bei > 35mm oder der longitudinale Diameter > 86mm liegt (46).

Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt (RVOT) umfasst das subpulmonale Infundibulum und die Pulmonalklappe. Die Messung des RVOTs wird enddiastolisch vorgenommen (46). Nach den Leitlinien der American Society for Cardiology sollte ein proximaler und distaler RVOT-Diameter gemessen werden. Die Standardmessung erfolgt dabei im linksparasternalen oder subcostalen Blick in der parasternal kurzen Achse. Der Referenzbereich für den proximalen RVOT-Diameter liegt bei 21 bis 35mm, der für den distalen Diameter bei 17 bis 27mm (46).

1.3.2 Ausgewählte echokardiographische Parameter zu Beschreibung der rechtsventrikulären Funktion

1.3.2.1 TAPSE

Als TAPSE (trikuspidal annular plane systolic excursion) bezeichnet man die Bewegung der Trikuspidalklappenebene von der Enddiastole zur Peaksystole (47). Die Messung der TAPSE erfolgt im M-Mode. Dabei wird ein einziger Schallstrahl benutzt, welcher enddiastolisch an der rechtsventrikulären freien Wand bis zum lateralen Trikuspidalanulus angelegt wird. Während der Systole bewegt sich die Trikuspidalklappenebene entlang dieser Linie (47).

Die Bewegung der Trikuspidalklappenebene kommt durch die Verkürzung des interventrikulären Septums und der rechtsventrikulären freien Wand zustande (47). TAPSE beurteilt dadurch die longitudinale rechtsventrikuläre Funktion (45).

Eine TAPSE <17mm ist ein Hinweis auf eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und eine TAPSE von <18mm ist assoziiert mit einem vierfach erhöhtem Mortalitätsrisiko (48).

1.3.2.2 Systolische Exkursionsgeschwindigkeit (RV-s')

Die systolische Exkursionsgeschwindigkeit (systolic excursion velocity) wird ebenfalls zur Abschätzung der rechtsventrikulären Funktion genutzt (46).

Der Parameter kann mittels gepulstem Gewebedoppler (PW-Gewebedoppler) oder über einen farbcodierten Gewebedoppler (colour-coded tissue Doppler) mit anschließender offline Nachanalyse ermittelt werden. Bei der Nutzung des PW-Gewebedopplers erfolgt die Untersuchung im apikalem Vierkammerblick. Dabei wird der gepulste Gewebedoppler an die rechtsventrikuläre freie Wand angelegt und die Messzelle über den Trikuspidalklappenannulus oder die Mitte des basalen Segments platziert. Aus der daraus entstehenden Kurve kann dann die Exkursion ermittelt werden (46).

Als normwertig gelten bei der PW-Dopplermessung des RV-s' Werte von 10-19 cm/s und bei der Nutzung des farbcodierten Gewebedopplers Werte von 6-14 cm/s (46). Ein RV-s'-Wert <10 cm/s bei Nutzung des PW-Dopplers ist hinweisend auf eine pathologische rechtsventrikuläre Funktion (46).

1.3.2.3 Rechtsventrikulärer Myocardial Performance Index (RVMPEI/ Tei-Index)

Der Myokardiale Performance Index (Tei-Index) ist ein Parameter, der die systolische und diastolische Leistung des Herzens kombiniert (46, 49) und sowohl vom linken als auch vom rechten Herzen bestimmt werden kann.

Der rechtsventrikuläre Myokardiale Performance Index (Tei-Index/RVMPEI) errechnet sich wie folgt:

$$MPEI = \frac{IVCT + IVRT}{ET}$$

Myokardialer Performance Index (MPEI), Isovolumetrische Kontraktionszeit (IVCT), isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), Ejektionszeit (ET) (46).

Dabei beschreiben die Ejektionszeit (ET) und die isovolumetrische Kontraktionszeit (IVCT) die systolische Funktion und die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) einen Teil der diastolischen Funktion des Herzens.

Die Bestimmung des Tei-Index erfolgt unter Nutzung der Doppler-Echokardiographie, wobei zwei verschiedene Verfahren möglich sind. Einerseits kann der PW-Doppler verwendet werden. Dabei wird die Ejektionszeit als Zeit des rechtsventrikulären Ausflusses gemessen. IVRT und IVCT können in der tricuspid-(valve)-closure-opening-time (TCO) minus der ET zusammengefasst werden, die mittels PW-Doppler als Wert vom Ende der transtrikuspidalen A-Welle bis zum Beginn der transtrikuspidalen E-Welle gemessen wird (46).

Andererseits kann die Gewebedopplermethode des lateralen Trikuspidalanulus genutzt werden. Dabei werden die Zeitintervalle aus der Gewebedopplerkurve ermittelt, welche auch zur Bestimmung der RV-s' herangezogen wird (s. oben). Bei Nutzung der Gewebedopplerkurve werden alle Zeitintervalle aus einem Herzschlag ermittelt, während bei der PW-Doppler-Methode die Messungen auf verschiedenen Bildern stattfinden und somit dabei darauf geachtet werden muss, dass bei der Messung Herzschläge mit gleichem R-R-Intervall genutzt werden (46).

Allgemein ist eine diastolische Dysfunktion assoziiert mit der Verlängerung der IVRT, eine systolische Dysfunktion mit der Verkürzung der ET und einer längeren IVCT. (43)

Der Normwert für den rechtsventrikulären Performance Index (Tei-Index) ist abhängig von der Messmethode. Bei Nutzung der PW-Dopplermethode liegt der obere Grenzwert bei 0,4-0,43 und bei Nutzung der farbcodierten Gewebedoppler -Methode bei 0,54-0,55 (45, 46).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe des Tei-Index eine Bewertung der rechtsventrikulären Funktion möglich ist. Bei Erwachsenen mit atrialem Septumdefekt und qualitativ normaler rechtsventrikulärer Funktion zeigt sich, dass der Tei-Index signifikant sowohl im Vergleich zu gesunder Kinder- als auch Erwachsenenkontrollgruppe erhöht war, während dies bei Kindern mit ASD im Vergleich zur gesunden Kinderkontrollgruppe nicht der Fall war. Diese Erhöhung führten die Forscher auf eine milde rechtsventrikuläre Dysfunktion, auf Grund chronischer rechtsventrikulärer Volumenüberladung zurück, sodass der erhöhte Tei-Index als Ausdruck einer abnormalen ventrikulären Funktion interpretiert werden kann (50). Auch bei Patient*innen mit hypertropher Kardiomyopathie zeigte sich, dass sowohl die rechtsventrikuläre systolische als auch diastolische Funktion gestört war, was sich in einem erhöhten Tei-Index widerspiegelte (51).

1.3.2.4 Geschwindigkeitszeitintegral des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT-VTI)

Das Geschwindigkeits-Zeitintegral des rechtsventrikulären Ausflusstrakts wird mittels gepulster Doppler-Untersuchung ermittelt. Die Messung erfolgt in der parasternalen kurzen Achse, wobei das Messfenster in den rechtsventrikulären Ausflusstrakt auf Höhe der Pulmonalklappe platziert wird (52).

In Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie das RVOT VTI vermindert und bei Patient*innen mit großem, atrialen Septumdefekt und damit rechtsventrikulärer Volumenüberladung deutlich erhöht war (52, 53).

1.3.2.5 Rechtsventrikuläre 3D-Ejektionsfraktion

Die dreidimensionale rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (3D-RVEF) ist ein Parameter zur Beschreibung der systolischen rechtsventrikulären Leistung (45). Besondere Bedeutung kommt der 3D-RVEF bei Patient*innen zu, bei denen konventionelle Funktionsparameter, zum Beispiel auf Grund vorheriger herzchirurgischer Intervention, nur noch bedingt aussagekräftig sind (45, 54).

So konnte gezeigt werden, dass die 3D-RVEF ein unabhängiger Faktor für kardiale Todesfälle und kardiale Vorfälle ist. Eine besonders schlechte Prognose war dabei bei Patient*innen mit sowohl verringerter dreidimensionaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (3D-LVEF) als auch verringerter 3D-RVEF zu beobachten, gefolgt von Patient*innen mit erhaltener 3D-LVEF, aber reduzierter 3D-RVEF (55).

Die Grenzwerte für die 3D-RVEF sind geschlechtsabhängig, wobei jedoch eine 3D-RVEF unter 45% allgemein als pathologisch gilt (45, 54). Limitierende Faktoren für die genaue Ermittlung der 3D-RVEF sind die Abhängigkeit dieser von der rechtsventrikulären Füllung, eine reduzierte Bildqualität, eine Veränderung der septalen Bewegungen sowie Arrhythmien (45).

1.3.2.6 Rechtsventrikulärer 2D Strain

Mithilfe der Strain-Messung können Deformationsprozesse des Myokards und damit lokale Veränderungen des Myokards bei der Kontraktion bzw. Dilatation dargestellt werden (56). Die Messung erfolgt im apikalen Vierkammerblick unter Einbeziehung sowohl der rechtsventrikulären freien Wand als auch des interventrikulären Septums (57). Die Ermittlung des longitudinalen Strains kann sowohl mittels Gewebedopplers als auch mittels 2D speckle tracking Echokardiographie (2D-STE) vorgenommen werden, wobei die Ermittlung mittels 2D-STE eine winkelunabhängige und besser reproduzierbare Messung ermöglicht (58).

Dabei konnte gezeigt werden, dass durch die Nutzung des longitudinalen Strains eine genauere Ermittlung der systolischen rechtsventrikulären Funktion - auch im Vergleich zum kardialen MRT- möglich ist (58).

Ein erniedrigter rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain, als Zeichen der reduzierten rechtsventrikulären Funktion, ist ein unabhängiger prognostischer Marker bei Herzinsuffizienz (58).

Bei Patient*innen nach Myokardinfarkt war der rechtsventrikuläre Strain ein guter Parameter zur Abschätzung des Risikos von Arrhythmien. So konnte im Vergleich zur TAPSE eine höhere Assoziation zum Outcome erzielt werden (59). Auch bei Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie könnte die Ermittlung des 2D Strains als Möglichkeit zur Evaluation der rechtsventrikulären Funktion erwogen werden (60).

1.3.2.7 Rechtsventrikuläre fractional area change (RV-FAC)

Eine weitere Möglichkeit zur Abschätzung der systolischen rechtsventrikulären Funktion ist die Bestimmung der rechtsventrikulären fractional area change (RV-FAC) (45). Sie wird mithilfe der Formel:

$$RV - FAC = \frac{RVA_{ed} - RVA_{es}}{RVA_{ed}} \times 100$$

Rechtsventrikuläre fractional area change (RV-FAC), enddiastolische rechtsventrikuläre Fläche (RVA_{ed}), endsystolische rechtsventrikuläre Fläche (RVA_{es})

ermittelt (54). Dabei sollten die enddiastolischen (RVA_{ed}) und -systolischen rechtsventrikulären Flächen (RVA_{es}) im fokussierten rechtsventrikulären Vierkammerblick ermittelt werden, wobei der komplette rechte Ventrikel inklusive Apex und rechtsventrikulärer freier Wand dargestellt werden muss (45, 54). Eine rechtsventrikuläre systolische Dysfunktion liegt ab einer RV FAC von $<35\%$ vor (45).

Bei Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie konnte gezeigt werden, dass eine verringerte RV-FAC einen verringerten Cardiac index voraussagt und somit zur Evaluation einer pulmonalen Hypertonie angewendet werden sollte (61). Eine mögliche Limitation bezüglich der Bildqualität besteht im Hinblick auf die mangelnde Abgrenzbarkeit des Endokards und eventuell eine nicht vollständige Abbildbarkeit des gesamten rechten Ventrikels (62).

1.4 Rechtsventrikuläre Parameter bei kardialer Magnetresonanztomographie

1.4.1 Ausgewählte Parameter der rechtsventrikulären Funktion bei kardialer Magnetresonanztomographie

1.4.1.1 Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion

Der Goldstandard für die Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion ist die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) (63). Mit dieser kann die rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) ermittelt werden (64). Vorteil der cMRT ist ihre hohe Reproduzierbarkeit mit geringer intra- und interobserver Variabilität (63).

2 Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, die Inzidenz und Prävalenz des Hedinger-Syndroms in einer kontemporären Patient*innenkohorte zu ermitteln und mit den Daten aus der Literatur zu vergleichen. Damit soll nicht zuletzt untersucht werden, ob Fortschritte in Diagnostik und Therapie von Patient*innen mit NET sich auch in der Prävalenz einer kardialen Beteiligung niederschlagen. Gleichzeitig soll untersucht werden, inwiefern sich echokardiographische Parameter bei neuroendokrinen Tumoren verändern und so möglicherweise auf das Auftreten eines Hedinger-Syndroms hinweisen könnten. Anhand dieser Parameter könnte das Risiko für das Auftreten eines Hedinger-Syndroms abgeschätzt sowie risikoadaptierte Vorsorgeintervalle festgelegt und etabliert werden.

3 Methoden

3.1 Patient*innengruppe und Studiendesign

In diese monozentrische, prospektive Studie wurden konsekutiv 47 Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren eingeschlossen und zweimal in einem Abstand von 12 Monaten (Range: 9-19 Monaten) echokardiographisch untersucht. Die Zuweisung erfolgte durch die Ambulanz für neuroendokrine Tumoren der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie (einschließlich des Arbeitsbereiches Stoffwechselmedizin) der Charité-Universitätsmedizin Berlin an den Standorten Campus Virchow Klinikum und Campus Mitte zum echokardiographischen Ausschluss eines Hedinger-Syndroms im Zeitraum von Oktober 2013 bis Mai 2017. Die Nachuntersuchungen fanden zwischen Mai 2015 bis Februar 2018 statt.

Alle Patient*innen durchliefen vor den echokardiographischen Untersuchungen eine umfassende gastroenterologische bzw. onkologische Diagnostik zum Staging ihrer Tumorerkrankung gemäß den Leitlinien der European Neuroendocrine Tumor Society (20). Diese beinhalteten u.a. Laboruntersuchungen auf Tumormarker (Chromogranin A, 5-Hydroxyindolessigsäure), bildgebende Verfahren (Computertomographie [CT] und Magnetresonanztomographie [MRT]), nuklearmedizinische Verfahren (Positronen-Emissions Tomographie [PET-CT], Somatostatin-Rezeptorzintigraphie oder Single Photonen Emissions Tomographie [SPECT/CT]) und eine immunhistologische Sicherung und Aufarbeitung des Tumors.

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden von Untersucher*innen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte vorgenommen.

Neben den in der transthorakalen Echokardiographie ermittelten Parametern wurden als Basisdaten das Alter während der Basisuntersuchung und das Geschlecht der Patient*innen, der Zeitpunkt der Erstdiagnose des neuroendokrinen Tumors sowie die Frage der Funktionalität (Vorhandensein eines Karzinoid-Syndroms) erfasst. Weiterhin wurden die bisher erfolgten bildgebenden Verfahren und Therapieschemata dokumentiert.

Über den Behandlungsvertrag der Charité-Universitätsmedizin Berlin willigten die Patient*innen in die anonymisierte Nutzung ihrer Daten für klinische Studien ein, so dass den in der Helsinki-Deklaration festgelegten Richtlinien zu jeder Zeit Folge geleistet wurde.

Der Ethikantrag für die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

3.2 Echokardiographische Untersuchungen

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden mit den Ultraschallgeräten Vivid E9 der Firma GE (GE, Vingmed, Horton, Norwegen) mit einem M5S (1,5-4,5 MHz) Schallkopf durchgeführt.

Die Grundlage für die Durchführung der transthorakalen Untersuchungen bildeten die Leitlinien für die echokardiographische Bildgebung der European Association of Cardiovascular Imaging (65).

Die echokardiographische Untersuchung erfolgte einerseits unter Nutzung der konventionellen Echokardiographie im B-Mode (2D-Scan) und andererseits wurden verschiedene Dopplerverfahren angewandt. Neben dem kontinuierlichen Doppler (CW-Doppler) wurden bei den Untersuchungen auch der PW-Doppler genutzt und alle Herzklappen mittels Farbdoppler beurteilt. Zusätzlich wurde der Gewebedoppler eingesetzt. Dabei wird mittels gepulster Doppler die Verformung und damit die Bewegung des Gewebes, in diesem Fall des Myokards, quantifiziert, womit dessen Funktion abgeschätzt werden kann.

3.2.1 Allgemeine Beurteilung des linken Herzens und der Routineparameter

Im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung erfolgte zunächst die morphologische Beurteilung des linken Herzens im 2D-Scan, inklusive Bestimmung dessen Diameter und Wanddicken im M-Mode sowie des linksventrikulären Ausflusstraktes mit Aortenklappenring und des linken Vorhofs im B-Mode. Des Weiteren folgte die Beurteilung der Herzklappen und der Ausschluss eines Perikardergusses.

Im B-Mode erfolgte auch die biplane Bestimmung der linksventrikulären EF nach Simpson im Vier- und Zweikammerblick.

3.2.2 Beurteilung der Herzklappen

Die morphologisch-deskriptive Beurteilung der Klappen erfolgte im B-Mode. Dabei wurden die Klappen hinsichtlich des Vorliegens einer Stenose oder Insuffizienz und eines Koaptationsdefektes untersucht. Die Einteilung der Stenosen und Insuffizienzen durch den Untersucher erfolgte in vier Kategorien (keine, geringgradig, mittelgradig und hochgradig) (65).

Bei morphologischem Verdacht von valvulären Veränderung wurden Doppleruntersuchungen zur Quantifizierung des Insuffizienz- bzw. Stenosegrades genutzt.

Zur Insuffizienzdiagnostik wurde dabei das Farbdopplerverfahren angewandt, um den Grad der Insuffizienz semiquantitativ mittels Vena contracta oder quantitativ mittels proximaler isovelocity surface area (PISA) einzuteilen und den Regurgitationsjet abzuschätzen. Dabei erfolgte die Beurteilung der Trikuspidalklappe in der parasternalen kurzen Achse oder dem apikalen bzw. subcostalen Blick.

Die Doppleruntersuchung der Pulmonalklappe erfolgte bei Verdacht auf eine Pulmonalklappenstenose mit Hilfe des CW-Dopplers.

Bei Hinweis auf Stenosen wurde der CW-Doppler zur Ermittlung der transvalvulären Geschwindigkeiten und des Druckgradienten mithilfe der vereinfachten Bernoulli-Formel genutzt (66).

3.2.3 Beurteilung des rechten Herzens und des rechtsventrikulären Ausflusstraktes

Die morphologische Beschreibung des rechten Herzens und Ermittlung der rechtsventrikulären Diameter und rechtsatrialen Fläche erfolgte im B-Mode im apikalen Vierkammerblick. Die rechtsatriale Fläche wurde dabei planimetrisch unter manueller Festlegung der atrialen Grenzen

bestimmt. Zur Ermittlung der rechtventrikulären Dimensionen wurden zwei Durchmesser in der kurzen Achse des rechten Ventrikels und ein Durchmesser in der longitudinalen Achse gemessen. Die Durchmesser der kurzen Achse wurden auf Höhe des basalen Drittels des rechten Ventrikels (basaler Durchmesser) und der linksventrikulären Papillarmuskeln (mittventrikulär) festgelegt. Die Endpunkte der Strecke für die longitudinale Messung waren der rechtventrikuläre Apex und der Trikuspidalanulus (46).

Abbildung 1: Echokardiographische Messung der rechtsatrialen Fläche

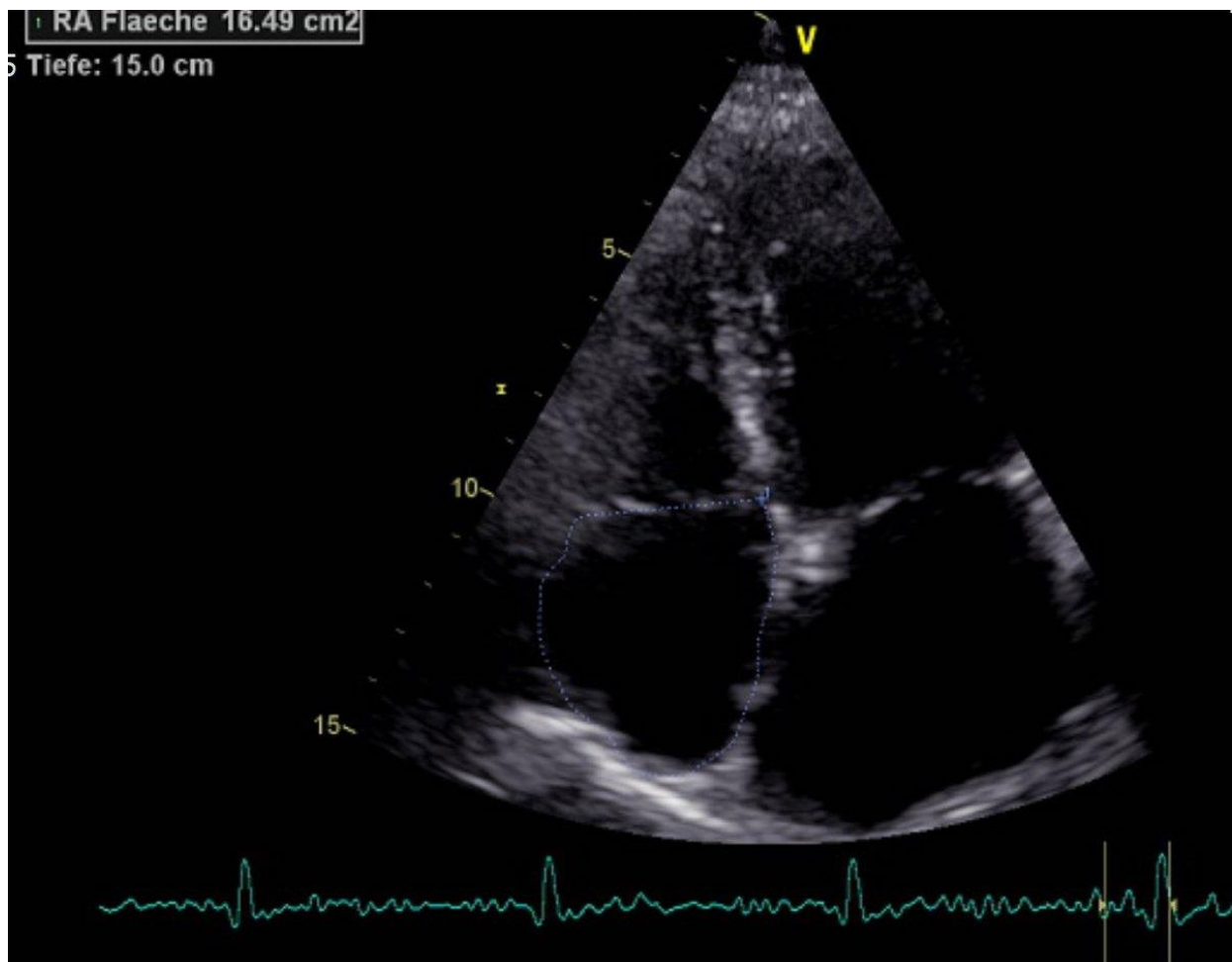
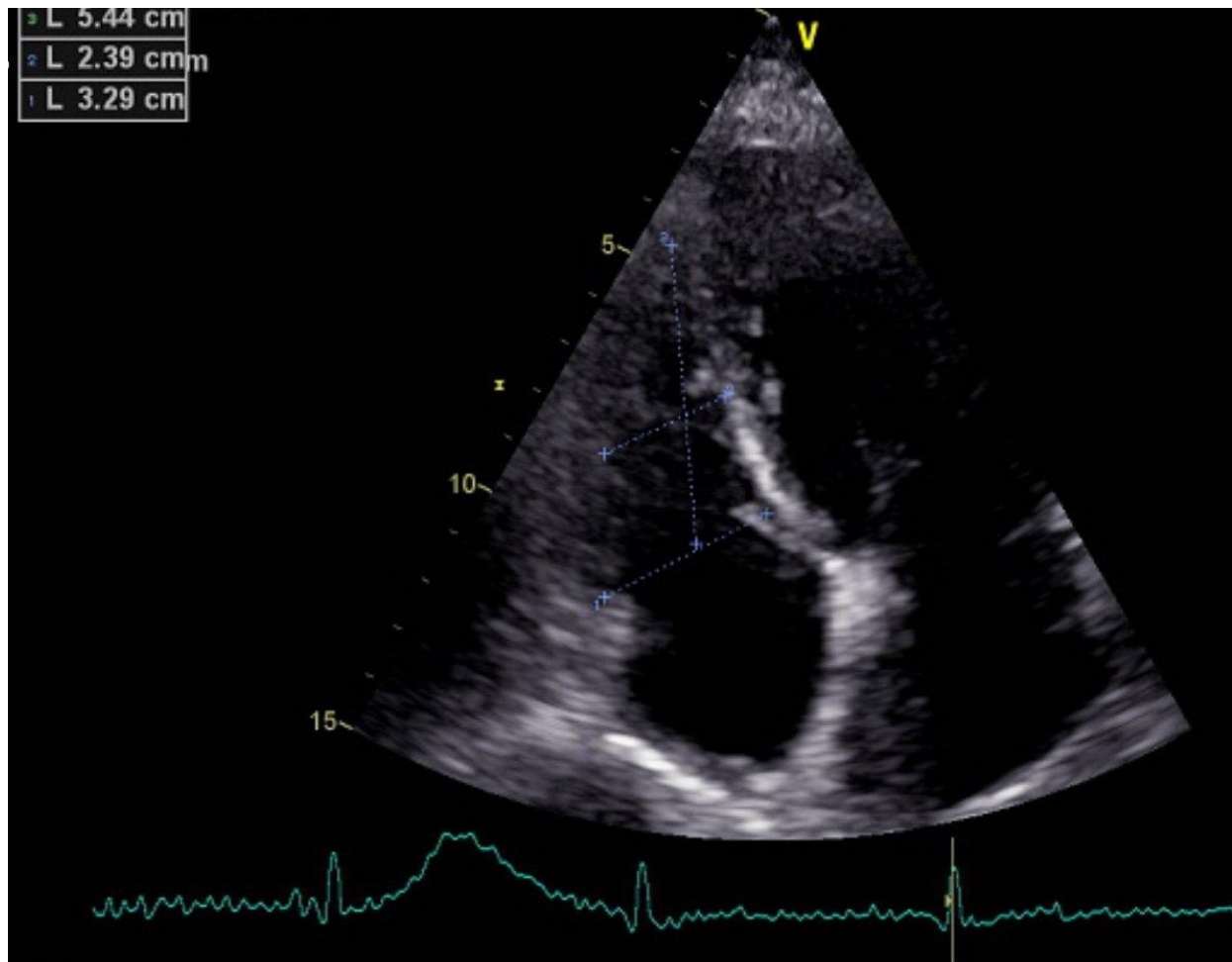


Abbildung 2: Echokardiographische Messung der rechtsventrikulären Diameter



Die Bestimmung der Größe des rechtsventrikulären Ausflusstraktes erfolgte anhand der Guidelines der American Society of Cardiology enddiastolisch in der parasternalen kurzen Achse (46).

3.2.4 Beurteilung der rechtsventrikulären systolischen Funktion

Zur Bewertung der rechtsventrikulären systolischen Funktion erfolgte einerseits die Bestimmung der TAPSE im M-Mode (46). Dabei wurde der Schallstrahl in den Winkel zwischen der rechtsventrikulären freien Wand und dem lateralen Trikuspidalanulus gelegt und dann die Exkursion des Trikuspidalanulus von der Enddiastole bis zur Peaksystole in Millimeter (mm) gemessen. Zusätzlich wurde der RV-s' bestimmt. Hierfür wurde der gepulste Gewebedoppler

genutzt. Zur Ermittlung der Dopplerkurve wurde das PW-Dopplerfenster in die Mitte der basalen rechtsventrikulären freien Wand gelegt und dann die RV-s' in Zentimeter pro Sekunde (cm/s) ermittelt.

Abbildung 3: Echokardiographische Messung TAPSE

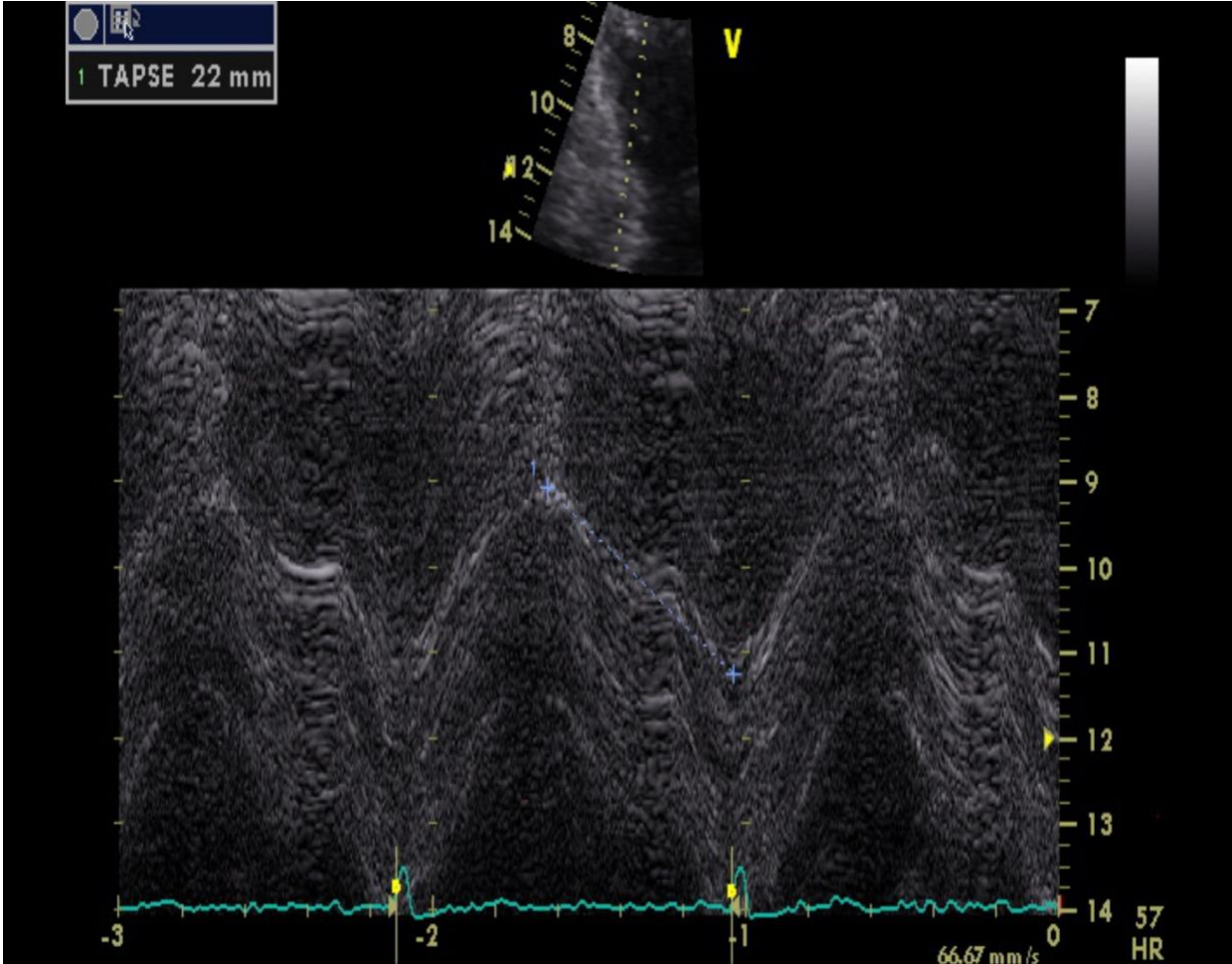
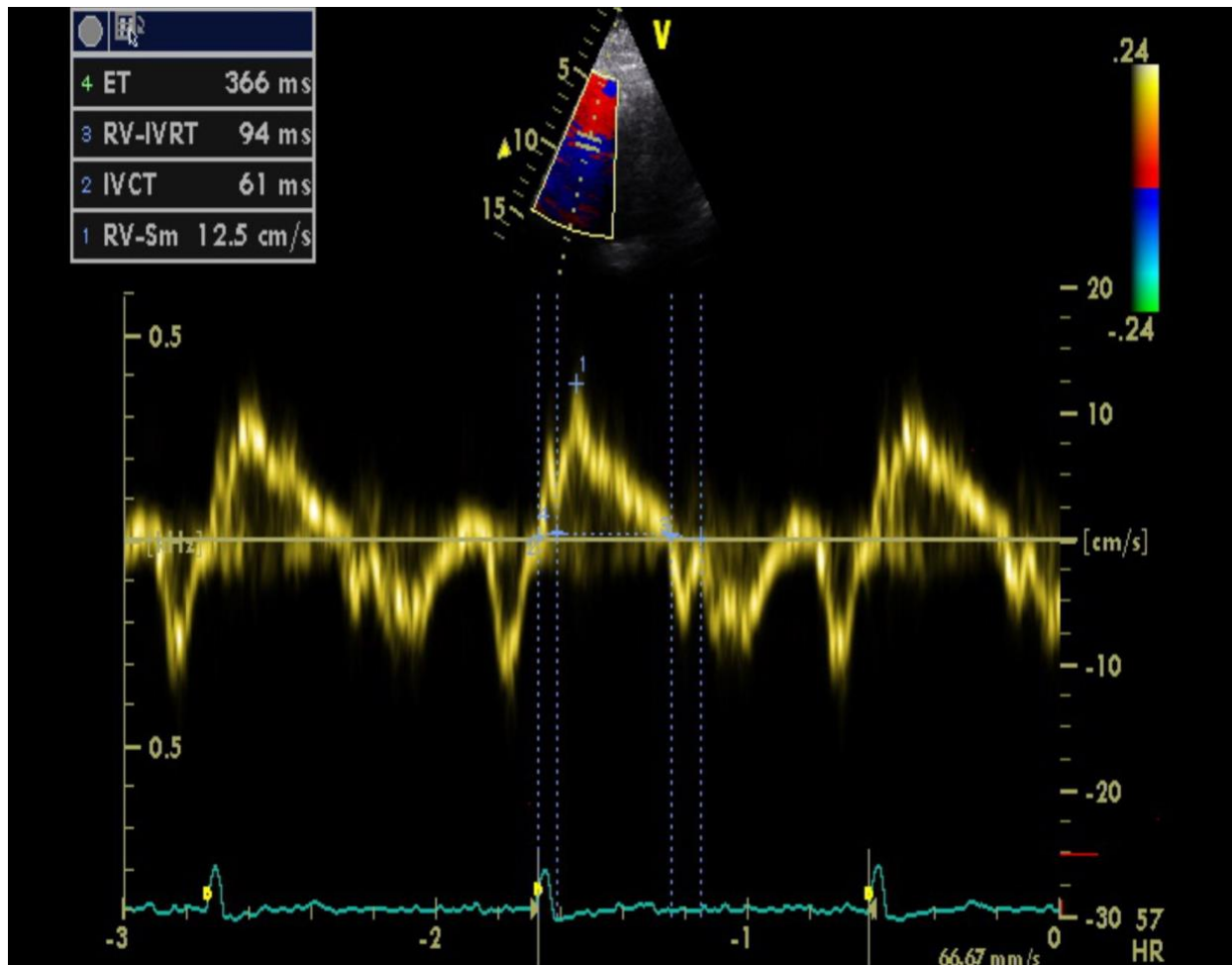


Abbildung 4: Echokardiographische Messung von RV-s' und Tei-Index



RV-Sm: systolische myokardiale Geschwindigkeit, IVCT: isovolumetrische Kontraktionszeit; RV-IVRT: rechtsventrikuläre isovolumetrische Relaxationszeit; ET: Ejektionszeit

Aus der Gewebedopplerkurve der basalen rechtsventrikulären freien Wand erfolgte in einer Offline-Analyse die Ermittlung des Tei-Index.

3.3 Offline-Analyse

Die Aufnahmen der echokardiographischen Untersuchungen wurden digital im EchoPAC PC von GE (GE Vingmed, Horton, Norway) mit GE EchoPAC BT13 Viewing Software archiviert. Diese Software wurde auch zur Berechnung und Analyse der echokardiographischen Daten genutzt. Hier erfolgte die Berechnung des Tei-Index aus der Gewebedopplerkurve der basalen rechtsventrikulären freien Wand. In der echokardiographischen ermittelten Kurve wurden die

notwendigen Parameter IVCT, IVRT und ET markiert und dann der RIMP anhand der Formel $(IVCT+IVRT) / ET$ automatisiert durch das Programm errechnet.

3.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mithilfe von Microsoft Excel Version 16.41 (180319) erfasst und geordnet. Die deskriptive statistische Auswertung erfolgte ebenso mit Microsoft Excel. Die weitere statistische Auswertung wurde dann mit SPSS 23.0 (IBM, NY, USA) vorgenommen.

Dabei wurden die Werte auf Schiefe getestet, um Aussagen über die Normalverteilung zu treffen. Zur Prüfung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen den Parametern in den Basis- und Folgeuntersuchungen wurde bei normalverteilten Werten der t-Test und bei nichtnormalverteilten Werten der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet. Die statistische Beratung erfolgte in der Statistikambulanz des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBike) der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Es wurde empfohlen auf Grund der geringen Fallzahl an Patient*innen mit einem Hedinger-Syndrom von einer statistischen Signifikanzprüfung der Fallgruppe im Vergleich zur Gesamtkohorten und zu Unterkohorten abzusehen und stattdessen eine deskriptive Beschreibung der Daten vorzunehmen.

Die visuelle Darstellung der Daten wurde mit Hilfe von Microsoft Excel Version 16.44 (20121301) vorgenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Patient*innengruppe

4.1.1 Gesamtpatient*innenkohorte

Die Gesamtkohorte, d.h. alle in die Studie eingeschlossene Patient*innen, umfasste 47 Patient*innen.

Die Basisuntersuchungen erfolgten zwischen Oktober 2013 und Mai 2017. Die Folgeuntersuchungen fanden zwischen Mai 2015 und Februar 2018 statt. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der Basisuntersuchung und der Nachsorgeuntersuchung lag bei 385 Tagen (Minimalzeit: 273 Tage, Maximalzeit: 593 Tage).

Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchungen war bei 3 von 47 Patient*innen ein Hedinger-Syndrom nach echokardiographischen Kriterien feststellbar, was einer Punktprävalenz von 6,4% entspricht. Bei 44 von 47 (93,6%) der Patient*innen ergaben sich echokardiographisch keine Hinweise für ein Hedinger-Syndrom.

Bei der echokardiographischen Nachsorgeuntersuchung war bei 6 von 47 Patient*innen das morphologische Bild eines Hedinger-Syndroms feststellbar, wobei bei drei Patient*innen das Hedinger-Syndrom schon in der Basisuntersuchung beschrieben und bei drei Patient*innen dieses neu aufgetreten war. Bei 41 von 47 (87,2%) Patient*innen konnten keine morphologischen Zeichen eines Hedinger-Syndroms festgestellt werden. Daraus ergibt sich eine Inzidenz von 6,8% (3/44) in einem Zeitraum von 385 Tagen.

Die Punktprävalenz zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung beträgt 12,8%.

Die Charakteristika der Patient*innen der Gesamtkohorte sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

4.1.2 Gruppe der Patient*innen mit neuroendokrinem Tumor ohne Hedinger-Syndrom

Die Gruppe der Patient*innen ohne Hedinger-Syndrom umfasst 41 Patient*innen. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der echokardiographischen Basis- und Folgeuntersuchung betrug 390 Tage (Minimalzeit: 273 Tage, Maximalzeit: 593 Tage).

Die Patient*innencharakteristika aller Patient*innen ohne Hedinger-Syndrom sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

4.1.3 Gruppe der Patient*innen mit neuroendokrinem Tumor und Karzinoid-Syndrom

Die Gruppe der Patient*innen mit neuroendokrinem Tumor und Karzinoid-Syndrom umfasste 30 Patient*innen. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen den echokardiographischen Untersuchungen betrug 382 Tage (Minimalzeit: 273 Tage, Maximalzeit: 571 Tage).

Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung konnte in dieser Gruppe bei drei Patient*innen (3/30) ein Hedinger-Syndrom festgestellt werden, was einer Punktprävalenz von 10% entspricht. Zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung konnte bei sechs Patient*innen ein Hedinger-Syndrom festgestellt werden, wobei drei Patient*innen dieses neu entwickelt hatten. Dies entspricht einer Punkprävalenz von 20% (6/30).

Die Inzidenz betrug 11% (3/27) in einem mittleren Zeitraum von 382 Tagen.

Die Charakteristika der Patient*innen mit neuroendokrinem Tumor und Funktionalität sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Charakteristika der Patient*innen der Gesamtkohorte und der Patient*innen mit Karzinoid-Syndrom

		Gesamtkohorte	
			mit Karzinoid-Syndrom
Gesamtzahl		47 (100%)	30 (64%)
Männlich		26 (55%)	18 (60%)
Weiblich		21 (45%)	12 (40%)

Alter (Jahren) bei Basisuntersuchung		61 (min. 29, max. 81)	64 (min. 32, max. 81)
Tumorort			
Terminales Ileum		33 (70%)	20 (67%)
Dünndarm		2 (4%)	2 (7%)
Caecum/Appendix		4 (9%)	2 (7%)
CUP		6 (13%)	4 (13%)
Lunge		1 (2%)	1 (3%)
Unbekannt		1 (2%)	1 (3%)
Metastasierung			
Leber		35 (74%)	24 (80%)
Lymphknoten		22 (47%)	16 (53%)
Knochen		9 (19%)	5 (17%)
Retroperitoneal		4 (9%)	4 (13%)
Sonstige		15 (32%)	7 (23%)
Keine		4 (9%)	3 (10%)
Grading			
G1		22 (47%)	14 (47%)
G2		22 (47%)	14 (47%)
G3		0 (0%)	0 (0%)
Unklar		3 (6%)	2 (7%)
Wachstumsfraktion			
Ki-67%	<2%	20 (43%)	15 (50%)
	3-10%	14 (30%)	8 (27%)
	>10%	2 (4%)	2 (7%)
	Unbekannt	11 (23%)	5 (17%)
Durchschnitt 5-HIES Level Basisuntersuchung in µmol/24 h		345	498
Durchschnitt Chromogranin A Level Basisuntersuchung in ng/ml		6921	10792
Bildgebung			
CT		26 (55%)	19 (63%)
MRT		24 (51%)	13 (43%)
Therapie			
Operation		30 (64%)	15 (50%)
Watch and Wait		2 (4%)	1 (3%)

SSA		41 (87%)	28 (93%)
Chemotherapie		1 (2%)	0 (0%)
Everolimus		4 (9%)	2 (7%)
PRT		7 (15%)	6 (20%)
Andere		8 (17%)	6 (20%)

Tabelle 3: Charakteristika der Patient*innen ohne Hedinger-Syndrom

		Patient*innen ohne Hedinger-Syndrom		
			Mit Karzinoid-Syndrom	Ohne Karzinoid-Syndrom
Gesamtzahl		41 (100%)	24 (59%)	17 (41%)
Männlich		23 (56%)	15 (62,5%)	8 (47%)
Weiblich		18 (44%)	9 (37,5%)	9 (53%)
Alter (Jahren) bei Basisuntersuchung		61 (min. 29, max. 81)	64 (min. 32, max. 81)	56 (min. 29, max. 80)
Tumorort				
Terminales Ileum		28 (68%)	15 (63%)	13 (76%)
Dünndarm		2 (5%)	2 (8%)	0 (0%)
Caecum/Appendix		4 (10%)	2 (8%)	2 (12%)
CUP		6 (15%)	4 (17%)	2 (12%)
Lunge		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Unbekannt		1 (2%)	1 (4%)	0 (0%)
Metastasierung				
Leber		29 (71%)	18 (75%)	11 (65%)
Lymphknoten		20 (49%)	14 (58%)	6 (35%)
Knochen		6 (15%)	2 (8%)	4 (24%)
Retroperitoneal		3 (7%)	3 (12,5%)	0 (0%)
Sonstige		12 (29%)	4 (17%)	8 (47%)
Keine		4 (10%)	3 (12,5%)	1 (6%)
Grading				
G1		20 (49%)	12 (50%)	8 (47%)
G2		18 (44%)	10 (42%)	8 (47%)
G3		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Unklar		3 (7%)	2 (8%)	1 (6%)
Wachstumsfraktion				
Ki-67%	<2%	18 (44%)	13 (54%)	5 (29%)
	3-10%	12 (29%)	6 (25%)	6 (35%)
	>10%	2 (5%)	2 (8%)	0 (0%)
	Unbekannt	9 (22%)	3 (12,5%)	6 (35%)

Durchschnitt 5-HIES Level Basisuntersuchung in µmol/24 h		216	319	67
Durchschnitt Chromogranin A Level Basisuntersuchung in ng/ml		7507	12862	146
Bildgebung				
CT		20 (49%)	13 (54%)	7 (41%)
MRT		24 (59%)	13 (54%)	11 (65%)
Therapie				
Operation		28 (68%)	13 (54%)	15 (88%)
Watch and Wait		2 (5%)	1 (4%)	1 (6%)
SSA		35 (85%)	22 (92%)	13 (76%)
Chemotherapie		1 (2%)	0 (0%)	1 (6%)
Everolimus		3 (7%)	1 (4%)	2 (12%)
PRT		5 (12%)	4 (17%)	1 (6%)
Andere		8 (20%)	6 (25%)	2 (12%)

4.1.4 Beschreibung der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom

Insgesamt konnte in der Studie bei sechs Patient*innen ein Hedinger-Syndrom beobachtet werden. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen den echokardiographischen Untersuchungen lag bei 354 Tagen (Minimalzeit: 300 Tage, Maximalzeit: 433 Tage). Alle sechs Patient*innen hatten ein Karzinoid-Syndrom.

Bei drei Patient*innen zeigte sich zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung eine echokardiographische Veränderung im Sinne eines Hedinger-Syndroms. Der durchschnittliche Abstand zwischen der Basisuntersuchung und Folgeuntersuchung betrug für diese drei Patient*innen 320 Tagen (Minimalzeit 300 Tage, Maximalzeit: 335 Tage).

Drei weitere Patient*innen entwickelten innerhalb des Nachsorgeintervalls bildmorphologische Zeichen eines Hedinger-Syndroms. Der Zeitraum zwischen den Untersuchungen betrug 388 Tage (Minimalzeit: 362 Tage, Maximalzeit: 433 Tage).

Weitere Patient*innencharakteristika sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Charakteristika der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom

		Patient*innen mit Hedinger-Syndrom		
		Gesamtgruppe	Erstdiagnose bei Basisuntersuchung	Erstdiagnose bei Folgeuntersuchung
Gesamtzahl		6	3	3
Männlich		3 (50%)	1 (33%)	2 (67%)
Weiblich		3 (50%)	2 (67%)	1 (33%)
Alter (Jahren) bei Basisuntersuchung		63 (min. 55, max. 76)	64 (min. 55, max. 76)	63 (min. 56, max. 71)
Tumorort				
Terminales Ileum		5 (83%)	3 (100%)	2 (67%)
Dünndarm		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Caecum/Appendix		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CUP		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Lunge		1 (17%)	0 (0%)	1 (33%)
Unbekannt		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Metastasierung				
Leber		6 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
Lymphknoten		2 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
Knochen		3 (50%)	2 (67%)	1 (33%)
Retroperitoneal		1 (17%)	1 (33%)	0 (0%)
Sonstige		3 (50%)	1 (33%)	2 (67%)
Keine		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grading				
G1		2 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
G2		4 (67%)	2 (67%)	2 (67%)
G3		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Unklar		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Wachstumsfraktion				
Ki-67%	<2%	2 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
	3-10%	2 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
	>10%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Unbekannt	2 (33%)	1 (33%)	1 (33%)

Durchschnitt 5-HIES Level Basisuntersuchung in µmol/24 h		1185	1238	1132
Durchschnitt Chromogranin A Level Basisuntersuchung in ng/ml		3203	2491	3915
Bildgebung				
CT		6 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
MRT		0 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Therapie				
Operation		2 (33%)	0 (0%)	2 (67%)
Watch and Wait		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
SSA		6 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
Chemotherapie		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Everolimus		1 (17%)	0 (0%)	1 (33%)
PRT		2 (33%)	0 (0%)	2 (67%)
Andere		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

4.1.5 Fallbasierte Verlaufsbeschreibung der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom

4.1.5.1 Patient*innen mit Hedinger-Syndrom während der Basisuntersuchung

4.1.5.1.1 Patientin P01

Es handelt sich um eine bei der Basisuntersuchung 55-jährige Patientin mit einem mittelgradig differenzierten Tumor (G2) a.e. des terminalen Ileums mit hepatischer sowie ossärer Metastasierung bei Erstdiagnose. Ki-67 wurde nicht ermittelt.

Im Verlauf kam es zu einem Fortschreiten der ossären Metastasierung. Es bestand ein Karzinoid-Syndrom mit Flush und Diarrhöen. Therapeutisch wurde ein Somatostatinrezeptoranalogen (SSA) verabreicht.

Vier Monate nach der Erstdiagnose des Tumors wurde erstmalig die Diagnose des Hedinger-Syndroms mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz und mittelgradiger Pulmonalklappeninsuffizienz sowie Dilatation des rechten Herzens und einem Tei-Index von 0,31 gestellt. Klinisch zeigte sich zu diesem Zeitpunkt eine Belastungsdyspnoe NYHA IV.

Im Intervall von einem Monat nach der echokardiographischen Basisuntersuchung wurde bei hochgradiger Pulmonalklappeninsuffizienz ein minimalinvasiver Pulmonalklappenersatz durchgeführt. Zur gleichen Zeit wurde die onkologische Therapie auf zwei SSA eskaliert.

Onkologisch zeigte sich zwischen der Basis- und Folgeuntersuchung eine „stable disease“.

Nach 335 Tagen erfolgte die echokardiographische Folgeuntersuchung. Klinisch zeigte sich weiterhin eine Belastungsdyspnoe, welche nur noch als NYHA II einordbar war sowie Karzinoidkrisen mit Flush und Plethora. Echokardiographisch waren weiterhin die vorbekannte hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie eine hochgradige Insuffizienz des Pulmonalklappenersatzes zu beobachten. Außerdem fand sich eine Dilatation sowohl des rechten Atriums als auch des rechten Ventrikels. Die TAPSE betrug 22mm und der Tei-Index lag bei 0,84.

4.1.5.1.2 Patient P02

Es handelt sich um einen bei der Basisuntersuchung 76-jährigen Patienten mit einem gut differenzierten (G2) neuroendokrinen Tumor des Ileums mit einer Wachstumsfraktion (Ki-67) von 3% und bestehender hepatischer Metastasierung bei Erstdiagnose.

Es bestand ein Karzinoid-Syndrom mit Flush und Diarrhöen.

Schon bei Erstdiagnose konnte ein Hedinger-Syndrom mit hochgradiger Trikuspidal- und Pulmonalklappeninsuffizienz sowie Flussumkehr in den Lebervenen und einem Tei-Index von 1,4 diagnostiziert werden. Das rechte Atrium war dilatiert.

Die klinische Präsentation bestand aus einer Belastungsdyspnoe NYHA II mit oberer und unterer Einflusstauung sowie Allgemeinzustandsverschlechterung.

Der echokardiographischen Basisuntersuchung folgte die Therapieeinleitung mit einem SSA.

Im Verlauf wurde ca. drei Monate nach der echokardiographischen Basisuntersuchung auf Grund der hochgradigen Pulmonalklappeninsuffizienz ein minimalinvasiver Pulmonalklappenersatz durchgeführt.

Innerhalb des Intervalls zwischen der Basis- und Folgeuntersuchung zeigte sich onkologisch eine „stable disease“.

Nach 300 Tagen wurde die echokardiographische Folgeuntersuchung durchgeführt, bei der sich klinisch eine Zunahme der Belastungsdyspnoe von immer noch NYHA II zeigt. Echokardiographisch war weiterhin die vorbekannte hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie der Pulmonalklappenersatz ohne Insuffizienz evaluierbar. Das rechte Atrium zeigte sich weiterhin deutlich dilatiert. Die TAPSE lag bei 16mm und der Tei-Index lag bei 0,73.

Abbildung 5: Darstellung eines hochgradigen Koaptationsdefekts und fixierter Segel bei Patient P02 während der Basisuntersuchung

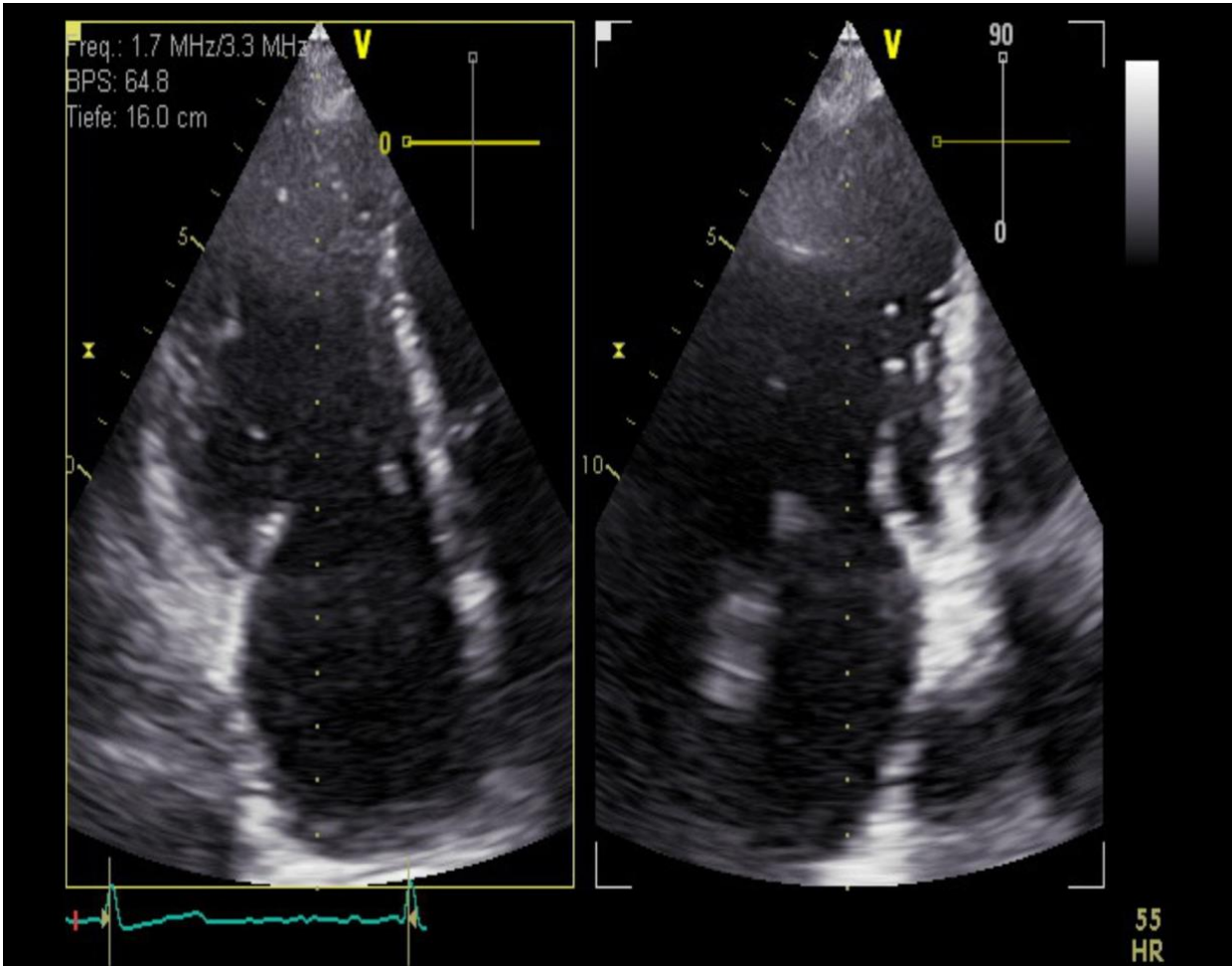


Abbildung 6: Darstellung der Dilatation des rechten Atriums bei Patient P02 während der Basisuntersuchung

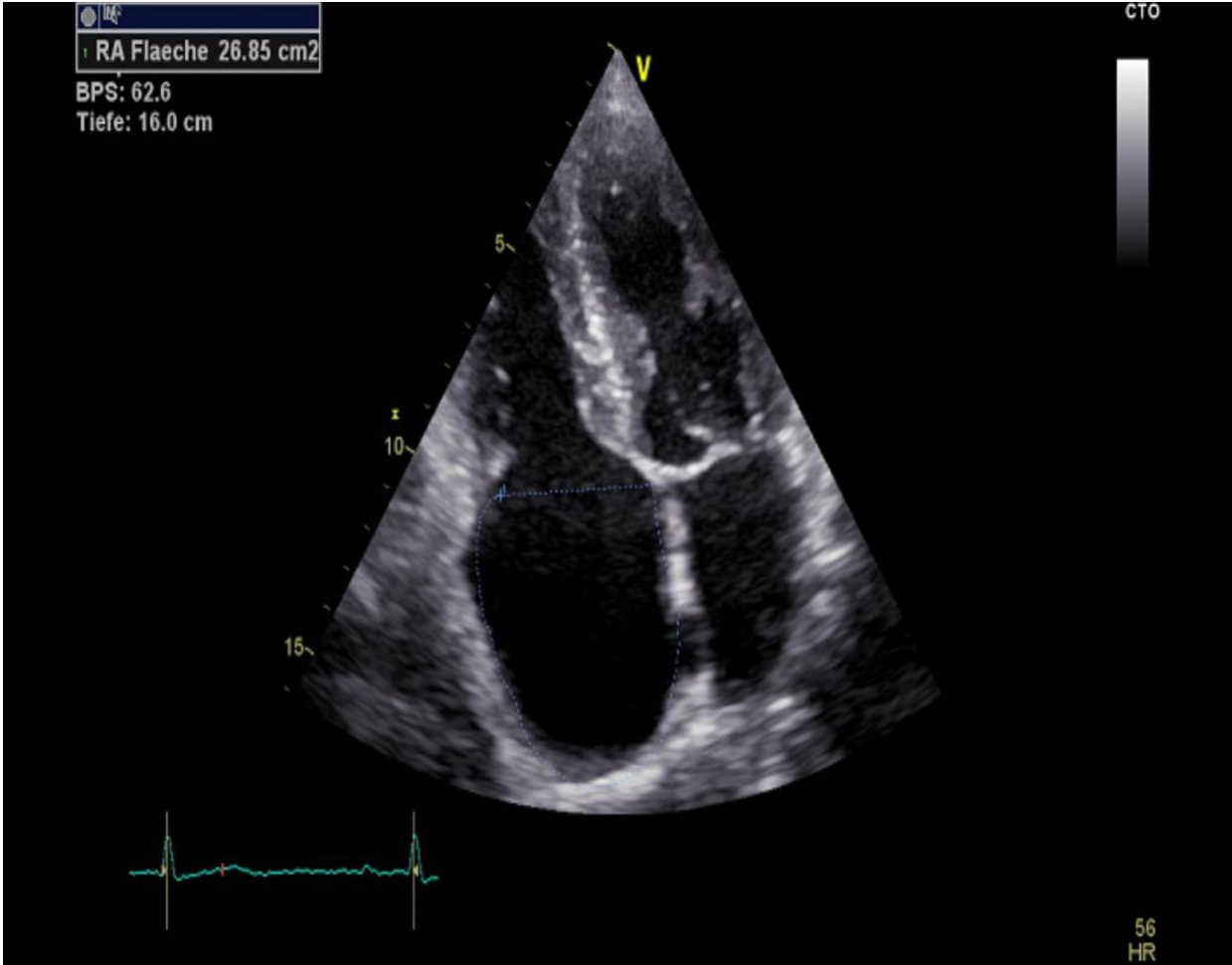
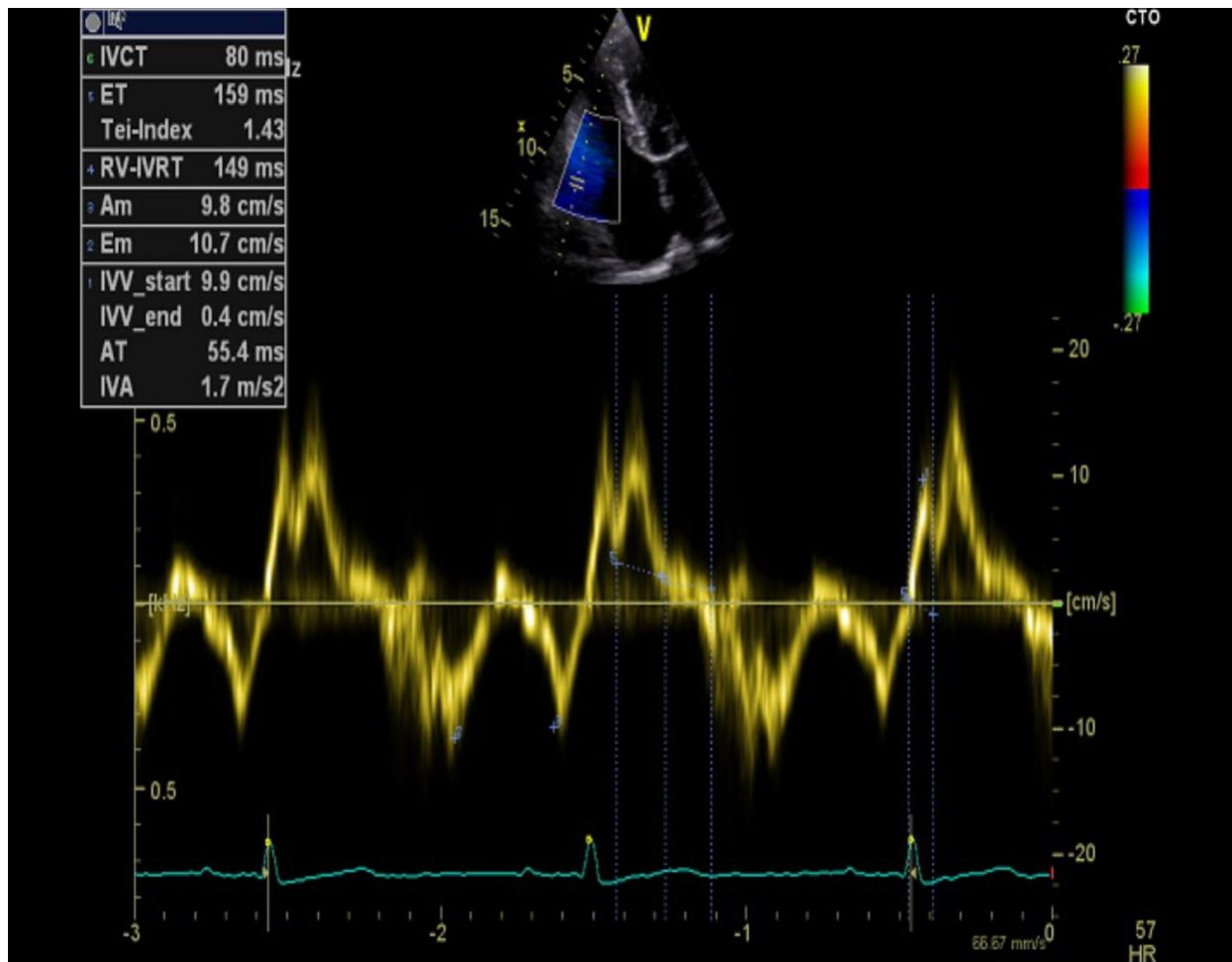


Abbildung 7: Darstellung der Messung des Tei-Index von Patient P02 während der Basisuntersuchung



4.1.5.1.3 Patientin P03

Es handelt sich um eine bei der Basisuntersuchung 59-jährige Patientin mit einem gut differenzierten neuroendokrinen Tumor des präterminalen Ileums mit einer Wachstumsfraktion (Ki-67) von 1% und einer hepatischen und multiplen ossären Metastasierungen sowie retroperitonealen Lymphknotenmetastasen und einer Peritonealkarzinose bei Erstdiagnose. Es bestand ein Karzinoid-Syndrom mit Diarrhöen und Flush. Es wurde eine die Therapie mit SSA durchgeführt.

Die Erstdiagnose eines Hedinger-Syndroms erfolgte ca. einen Monat nach der Diagnose des Tumors. Klinisch zeigten sich dabei eine Belastungsdyspnoe NYHA III und Unterschenkelödeme.

Echokardiographisch wurde eine hochgradige Trikuspidal- und Pulmonalklappeninsuffizienz nachgewiesen. Außerdem waren das rechte Atrium und der rechte Ventrikel deutlich dilatiert und es bestand ein Pendelfluss in den Lebervenen. Der Tei-Index lag bei 1,38.

Circa drei Wochen nach der Basisuntersuchung erfolgte bei hochgradiger Pulmonalklappeninsuffizienz ein minimalinvasiver Pulmonalklappenersatz.

Innerhalb des Intervalls zwischen Basis- und Folgeuntersuchung zeigte sich insgesamt ein onkologischer Progress mit Größenzunahme der hepatischen Metastasen. Hier erfolgte die Umstellung auf eine Hochdosis-SSA-Therapie.

Nach 326 Tagen wurde die echokardiographische Folgeuntersuchung durchgeführt, bei der sich klinisch eine progrediente Belastungsdyspnoe sowie Ödeme zeigten. Echokardiographisch war ein kombiniertes Trikuspidalklappenitium mit hochgradiger Insuffizienz und mittelgradiger -stenose sowie der Pulmonalklappenersatz mit leichtgradiger Insuffizienz zu sehen. Das rechte Atrium zeigte sich weiterhin dilatiert. Die TAPSE lag bei 14 mm und der Tei-Index bei 0,72.

Abbildung 8: Darstellung der Messung des Tei-Index von Patientin P03 während des Basisuntersuchung

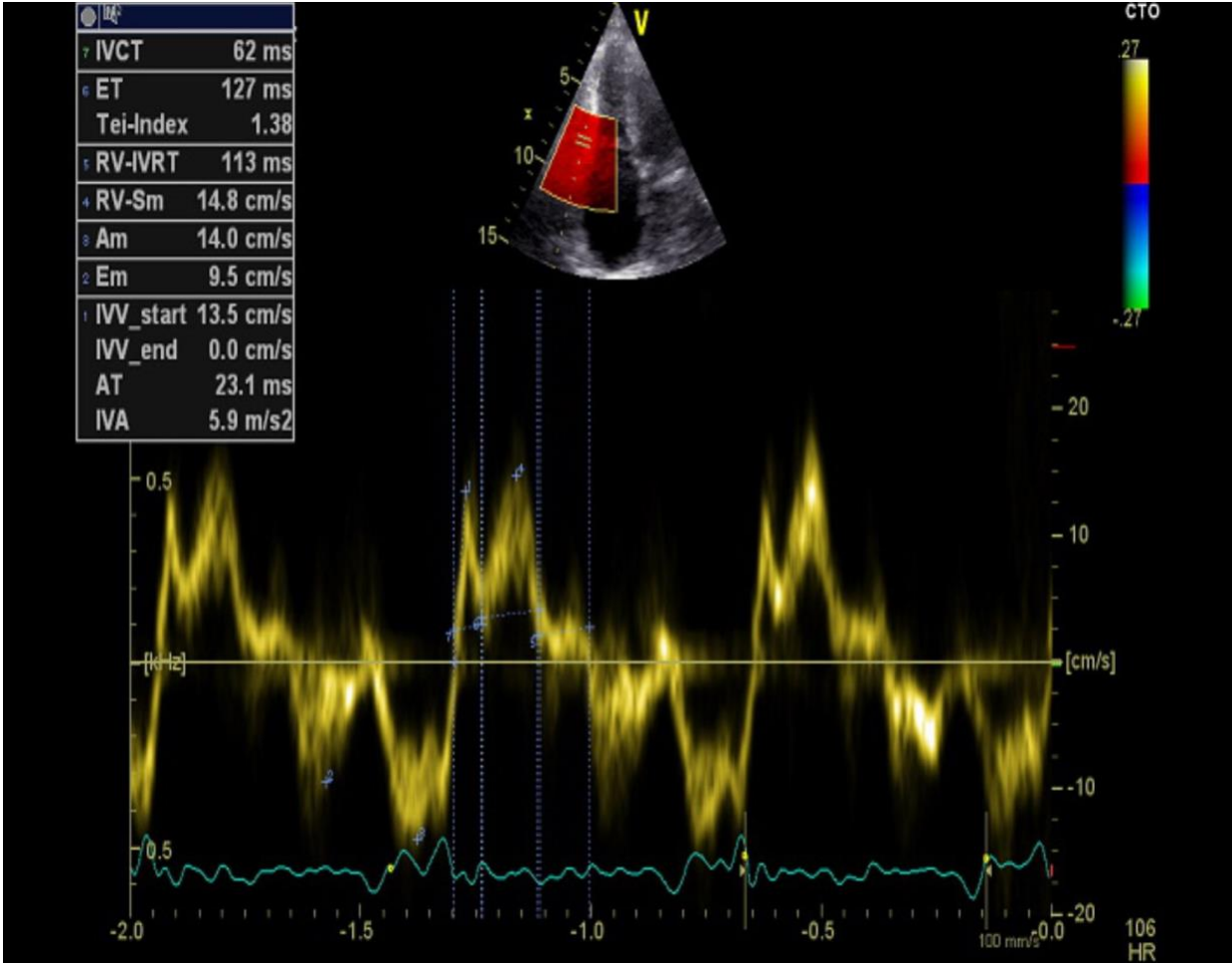
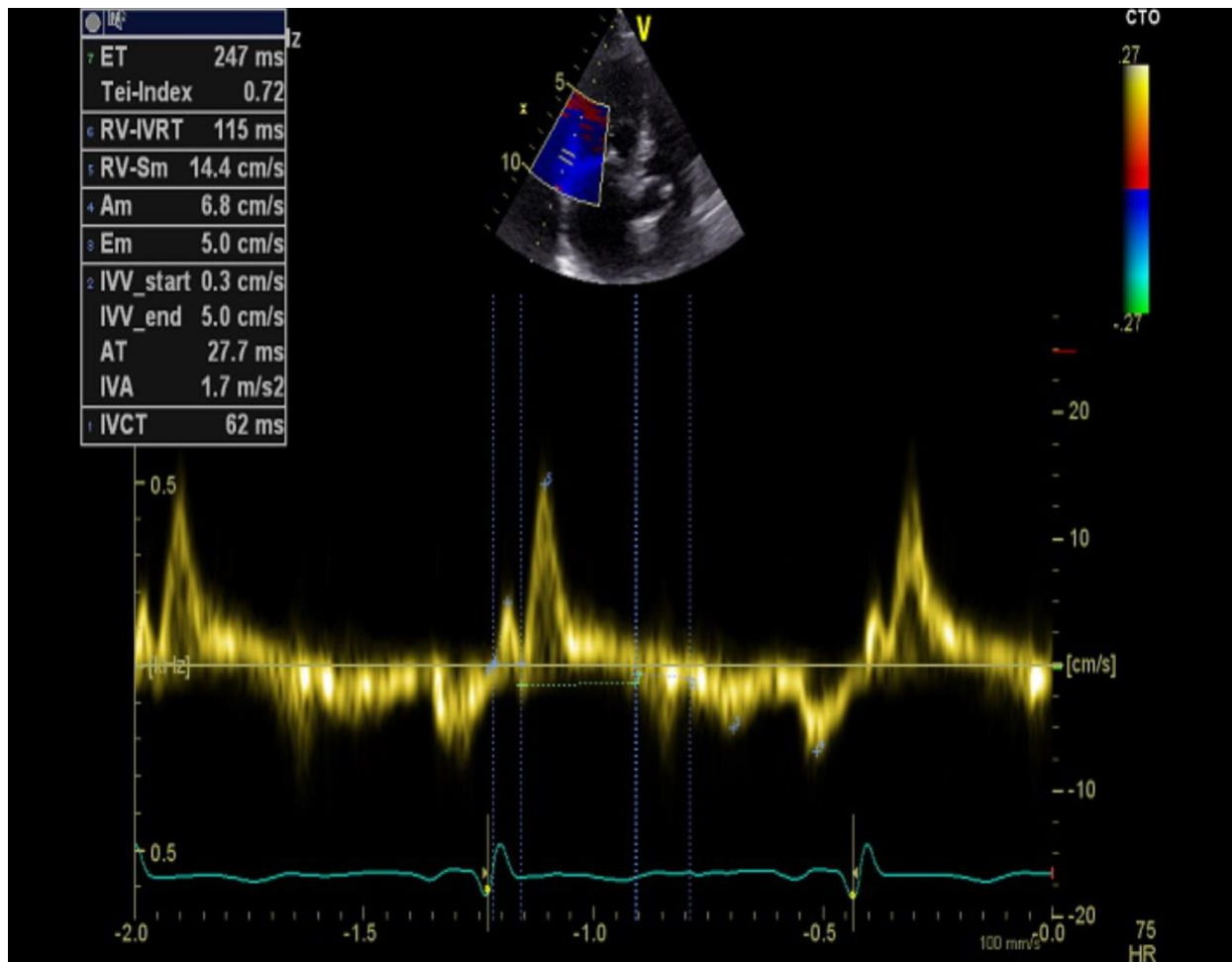


Abbildung 9: Darstellung der Messung des Tei-Index von Patientin P03 während der Folgeuntersuchung



4.1.5.2 Patient*innen mit Entwicklung eines Hedinger-Syndroms während des Nachsorgeintervalls

4.1.5.2.1 Patient P04

Es handelt sich um einen bei der Basisuntersuchung 71-jährigen Patienten mit einem hochdifferenzierten (G1) neuroendokrinen Tumor des Ileums mit Peritonealkarzinose und einer Wachstumsfraktion (Ki-67) von 1%. Die initiale Therapie bestand aus einer Ileumteilresektion. Im Verlauf kam es ca. zwei Jahre nach Erstdiagnose des neuroendokrinen Tumors zur Ausbildung von hepatischen Metastasen.

Daraufhin wurde eine Therapie mit SSA begonnen. Bei weiterhin bestehendem hepatischem Progresse erfolgte ca. fünf Jahre nach der Erstdiagnose ein lokal ablatives Verfahren mittels peptidvermittelter Radiorezeptorthherapie (PRRT).

Die Basisuntersuchung für diese Studie fand ca. sechs Jahre nach der Erstdiagnose statt. Klinisch bestand dabei ein subjektives Wohlbefinden. Während der Basisuntersuchung fanden sich keine Zeichen für ein Hedinger-Syndrom, sondern nur eine leichtgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz. Die rechtsatriale Fläche war normwertig. Der Tei-Index betrug 0,626.

Zwischen der Basis- und Folgeuntersuchung kam es zu einem hepatischen Progress und zu zunehmende Diarrhöen im Sinne eines Karzinoid-Syndroms. Zur gleichen Zeit zeigte sich eine Verdopplung der Konzentration von Chromogranin A (Basiswert: 1801 ng/ml, Folgewert: 3349 ng/ml), während die Konzentration von 5-HIES im Vergleich zur Basisuntersuchung nahezu stabil blieb (Basiswert: 1836 μ mol/24 h, Folgewert: 1907 μ mol/24 h). Echokardiographisch fanden sich schon ca. 6 Monate nach der Basisuntersuchung Zeichen eines Hedinger-Syndroms mit nun hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz mit Koaptationsdefekt und rechtsatrialer und -ventrikulärer Dilatation mit einem D-Sign des Septums. Klinisch war im weiteren Verlauf eine kardiale Dekompensation zu beobachten.

Bei hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz erfolgte 10 Monate nach der Basisuntersuchung und 4 Monate nach der echokardiographischen Erstdiagnose des Hedinger-Syndroms ein minimalinvasiver Trikuspidalklappenersatz.

Nach 433 Tagen erfolgte die echokardiographische Folgeuntersuchung für diese Studie. Klinisch zeigten sich intermittierend Unterschenkelödeme, jedoch keine Dyspnoe. Es fanden sich weiterhin Zeichen eines Hedinger-Syndroms mit Zustand nach Trikuspidalklappenersatz ohne Insuffizienz und eine mittelgradige Pulmonalklappeninsuffizienz. Außerdem war eine biatriale Dilatation mit einer Dilatation des rechten Atriums auf eine Fläche von 32cm² zu beobachten. Die TAPSE lag bei 16mm und der Tei-Index bei 0,513. Klinisch war bei der Folgeuntersuchung eine normale Belastbarkeit zu eruieren.

4.1.5.2.2 Patient P05

Es handelt sich um einen bei der Basisuntersuchung 58-jährigen Patienten mit einem mittelgradig differenzierten (G2) neuroendokrinen Tumor der initial als CUP mit hepatischer Metastasierung gewertet wurde. Im Verlauf wurde ein Jahr nach der Erstdiagnose erstmalig der Verdacht auf einen Primarius im proximalen Ileum gestellt mit gleichzeitigem Nachweis mesenterialer Lymphknotenmetastasen. Die Bestätigung des Primarius im Ileum erfolgte ca. eineinhalb Jahre nach der Tumorerstdiagnose. Weitere Metastasen traten nach drei Jahren ossär, nach fünf Jahren pulmonal und nach acht Jahren in der Milz auf. Ki-67 lag bei 5-10%.

Circa drei Jahre nach der Erstdiagnose wurde bei Flushsymptomatik im Rahmen eines Karzinoid-Syndroms eine Therapie mit einem Somatostatinanalogon begonnen. Bezüglich der Lebermetasen erfolgte ein lokal ablatives Verfahren mittels peptidvermittelter Radiorezeptorthherapie (PRRT).

Die echokardiographische Basisuntersuchung für die Studie erfolgte ca. sieben Jahre nach der Erstdiagnose des Tumors. Dabei zeigte sich eine leichtgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz bei einem Tei-Index von 0,316 und normaler rechtsatrialer Größe. Klinisch war weiterhin der vorbekannte Flush zu beobachten bei insgesamt guter Belastbarkeit.

Im Nachsorgeintervall trat ein deutlicher onkologischer Progress mit neuen Milzmetastasen, der Zunahme hepatischer Metastasen, dem Verdacht auf eine Peritonealkarzinose und leicht progredienten pulmonalen und ossären Metastasen auf. Ebenfalls war eine Zunahme des Karzinoid-Syndroms mit vermehrten Diarrhöen sowie ein Anstieg der Tumormarker (ca. 5fache Erhöhung der Konzentration von 5-HIES [Basiswert: 915 µmol/24 h, Folgewert: 4945 µmol/24 h] und ca. 3,5fache Erhöhung der Konzentration von Chromogranin A [Basiswert: 3165ng/ml, Folgewert 11340ng/ml]) im Vergleich zur Basisuntersuchung zu beobachten. Eine kurzzeitig begonnenen Therapie mit Everolimus wurde auf Grund von Nebenwirkungen wieder beendet.

Die Diagnose eines Hedinger-Syndroms wurde erstmals zehn Monate nach der Basisuntersuchung gestellt.

Nach 363 Tagen erfolgte die echokardiographische Folgeuntersuchung, in der weiterhin ein Hedinger-Syndrom bestand. Es zeigte sich eine mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz mit anterogradem Lebervenenfluss. Die TAPSE lag bei 25mm und der Tei-Index betrug 0,76. Klinisch wurde von vermehrten Diarrhöen berichtet.

Abbildung 10: Darstellung einer leichtgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz von Patient P05 während der Basisuntersuchung

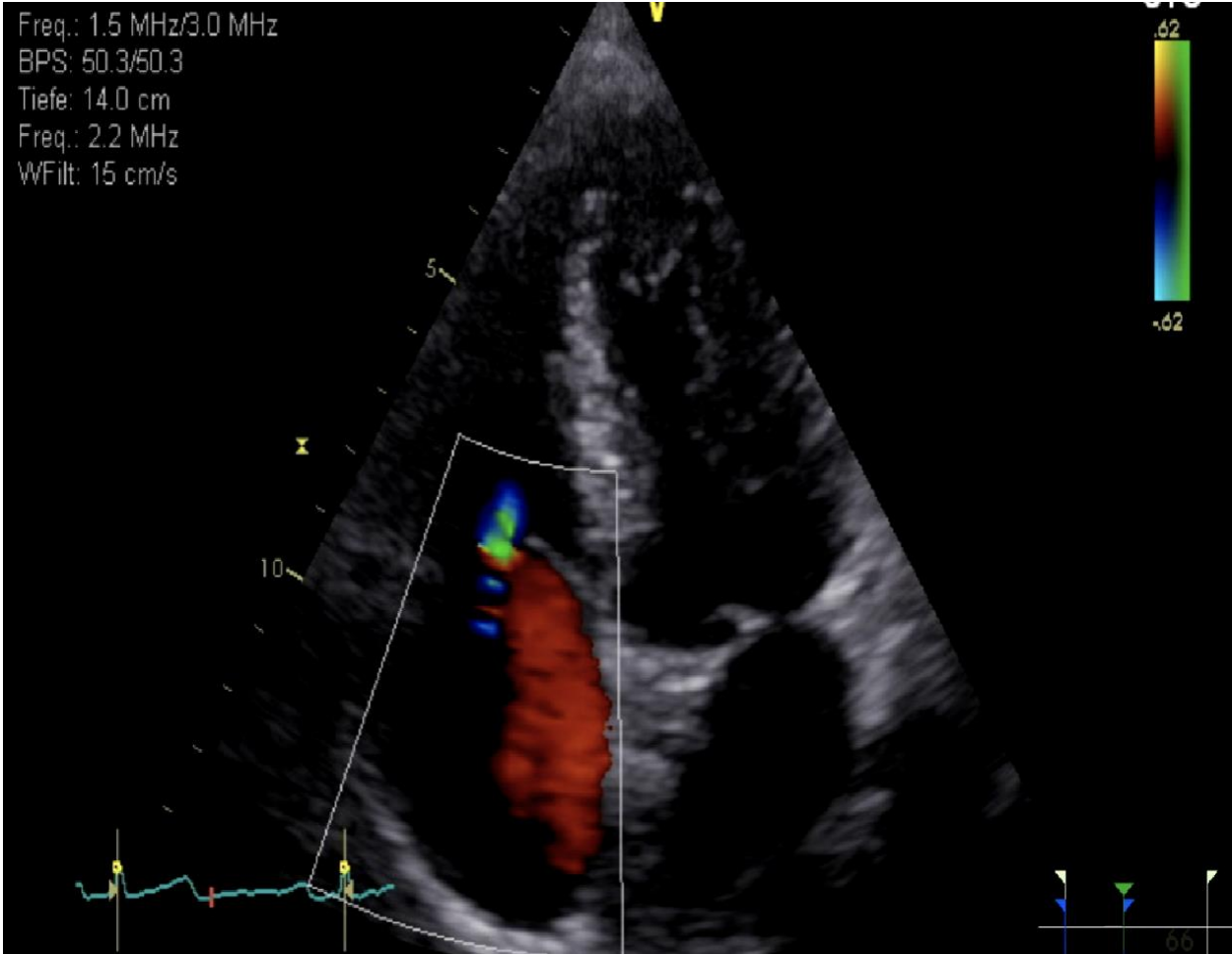
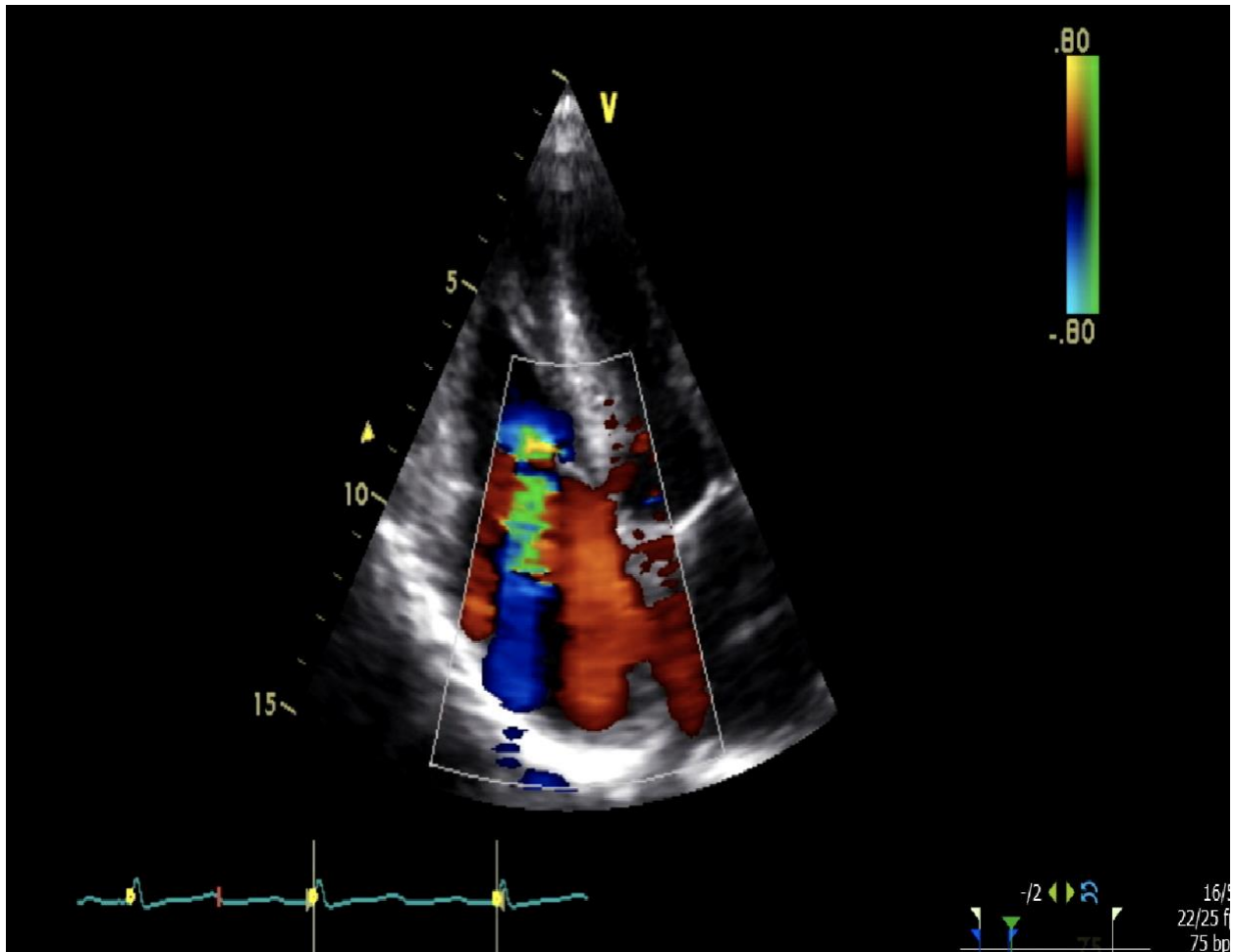


Abbildung 11: Darstellung einer mittelgradiger Trikuspidalklappensuffizienz bei Patient* P05 während der Folgeuntersuchung im Rahmen eines Hedinger-Syndroms



4.1.5.2.3 Patientin P06

Es handelt sich um eine bei der Basisuntersuchung 56-jährige Patientin mit einem initial als mittelgradig differenziertes Bronchialkarzinom gewerteten Tumor, welcher operativ behandelt wurde. Circa fünf Jahre nach der Erstdiagnose zeigten sich hepatische Metastasen. In den pathologischen Aufarbeitungen der bioptischen Sicherung konnte ein mittelgradig differenzierter (G2) neuroendokriner Tumor diagnostiziert werden. Ki-67 wurde nicht erfasst. Retrospektiv wurde der initial als Bronchialkarzinom gewertete Tumor als atypisches Karzinoid der Lunge

klassifiziert. Klinisch zeigten sich erhöhte 5-HIES-Konzentrationen, ohne Symptomatik eines Karzinoid-Syndroms. Therapeutisch erfolgte eine Therapie mit einem mTor-Inhibitor und SSA.

Die echokardiographische Basisuntersuchung für die Studie erfolgte ca. acht Jahre nach der Erstdiagnose des Tumors und ca. drei Jahre nachdem dieser als neuroendokriner Tumor klassifiziert worden war. Dabei zeigte sich eine mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz und eine leichtgradige Pulmonalklappeninsuffizienz sowie ein leicht vergrößertes rechtes Atrium. Ein Hedinger-Syndrom bestand nicht. Der Tei-Index lag bei 0,55. Klinisch fand sich keine Belastungsdyspnoe.

Während des Nachsorgeintervalls kam es 3 Monate nach der Basisuntersuchung zu einer kardialen Dekompensation mit Dyspnoe, bei der echokardiographisch erstmalig ein Hedinger-Syndrom diagnostiziert werden konnte. Hierbei zeigte sich eine hochgradige Trikuspidalklappen- und eine mittelgradige Pulmonalklappeninsuffizienz. Die Entwicklung des Hedinger-Syndroms wurde im Rahmen eines Karzinoid-Syndroms gewertet. Im Vergleich zur Basisuntersuchung zeigte sich kein Anstieg der 5-HIES-Konzentrationen, jedoch ein minimaler Anstieg der Konzentrationen für Chromogranin A.

Auf Grund der Progression der Pulmonalklappeninsuffizienz erfolgte ca. sechs Monate nach der Basisuntersuchung ein minimal-invasiver Pulmonalklappenersatz und neun Monate nach der Basisuntersuchung ein biologischer Trikuspidalklappenersatz mit Anulusrekonstruktion bei hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz.

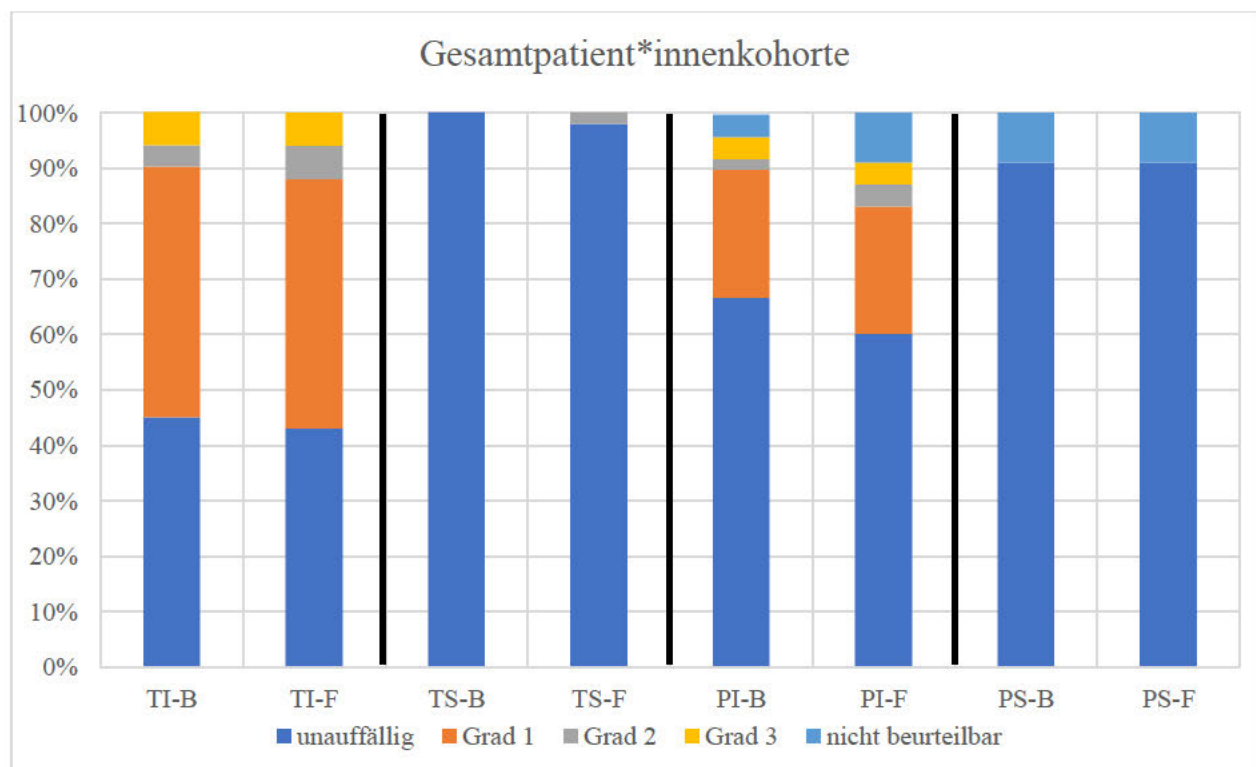
Nach 369 Tagen erfolgte eine echokardiographische Folgeuntersuchung. Klinisch war dabei eine Belastungsdyspnoe NYHA II zu beobachten. Echokardiographisch zeigte sich der Trikuspidalklappenersatz mit leichtgradiger Insuffizienz und der Pulmonalklappenersatz mit höhergradiger Insuffizienz. Die TAPSE lag bei 16mm und der Tei-Index betrug 0,343.

4.2 Valvuläre Veränderungen

4.2.1 Gesamtpatient*innenkohorte

Die valvulären Veränderungen der Gesamtkohorte (n=47) sind in Abbildung 12 dargestellt.

Abbildung 12: Valvuläre Veränderung der Gesamtpatient*innenkohorte

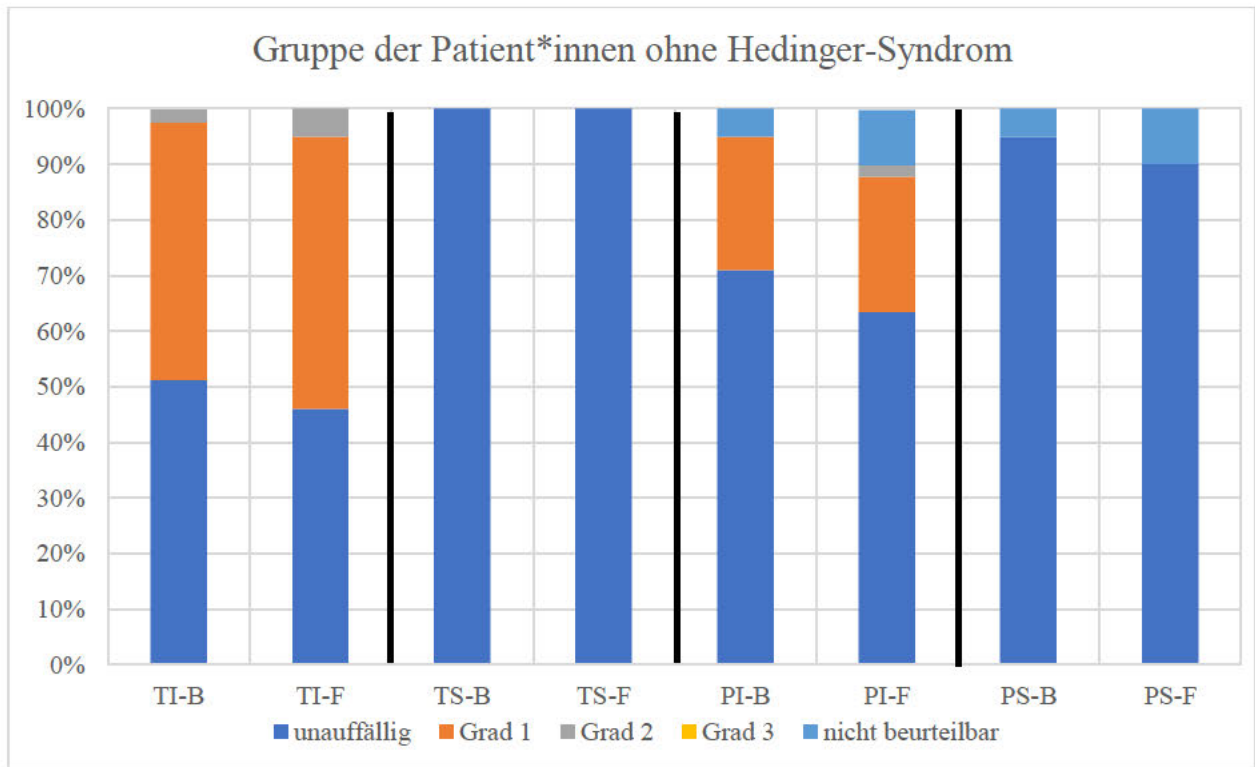


TI-B: Trikuspidalklappeninsuffizienz Basisuntersuchung; TI-F: Trikuspidalklappeninsuffizienz Folgeuntersuchung; TS-B: Trikuspidalklappenstenose Basisuntersuchung; TS-F: Trikuspidalklappenstenose Folgeuntersuchung; PI-B: Pulmonalklappeninsuffizienz Basisuntersuchung; PI-F: Pulmonalklappeninsuffizienz Folgeuntersuchung; PS-B: Pulmonalklappenstenose Basisuntersuchung; PS-F: Pulmonalklappenstenose Folgeuntersuchung

4.2.2 Gruppe der Patient*innen mit neuroendokrinem Tumor ohne Hedinger-Syndrom

Die valvulären Veränderungen der Patient*innengruppe ohne Patient*innen mit Hedinger-Syndrom (n=41) sind in Abbildung 13 dargestellt.

Abbildung 13: Valvuläre Veränderung der Gruppe der Patient*innen ohne Hedinger-Syndrom

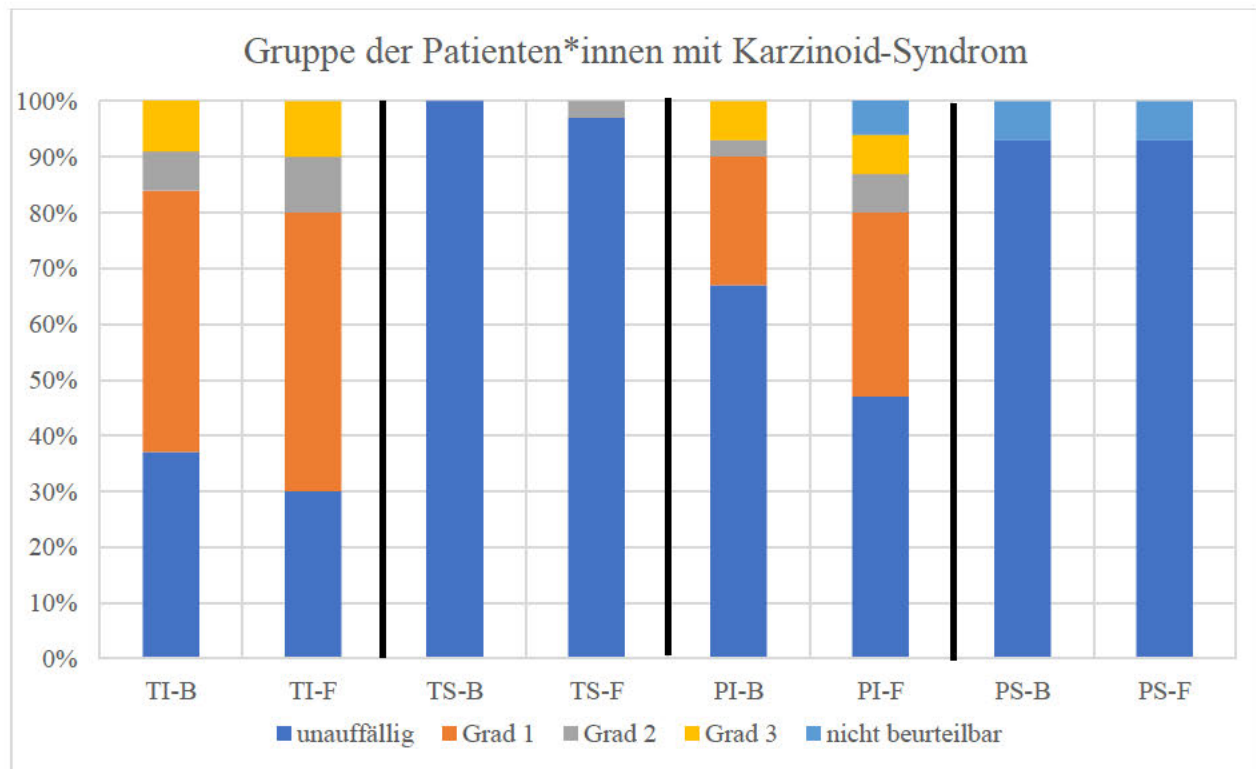


TI-B: Trikuspidalklappeninsuffizienz Basisuntersuchung; TI-F: Trikuspidalklappeninsuffizienz Folgeuntersuchung; TS-B: Trikuspidalklappenstenose Basisuntersuchung; TS-F: Trikuspidalklappenstenose Folgeuntersuchung; PI-B: Pulmonalklappeninsuffizienz Basisuntersuchung; PI-F: Pulmonalklappeninsuffizienz Folgeuntersuchung; PS-B: Pulmonalklappenstenose Basisuntersuchung; PS-F: Pulmonalklappenstenose Folgeuntersuchung

4.2.3 Gruppe der Patient*innen mit neuroendokrinem Tumor und Karzinoid-Syndrom

Die valvulären Veränderungen der Gruppe der Patient*innen mit Karzinoid-Syndrom (n=30) sind in Abbildung 14 dargestellt.

Abbildung 14: Valvuläre Veränderung Gruppe der Patient*innen mit Karzinoid-Syndrom



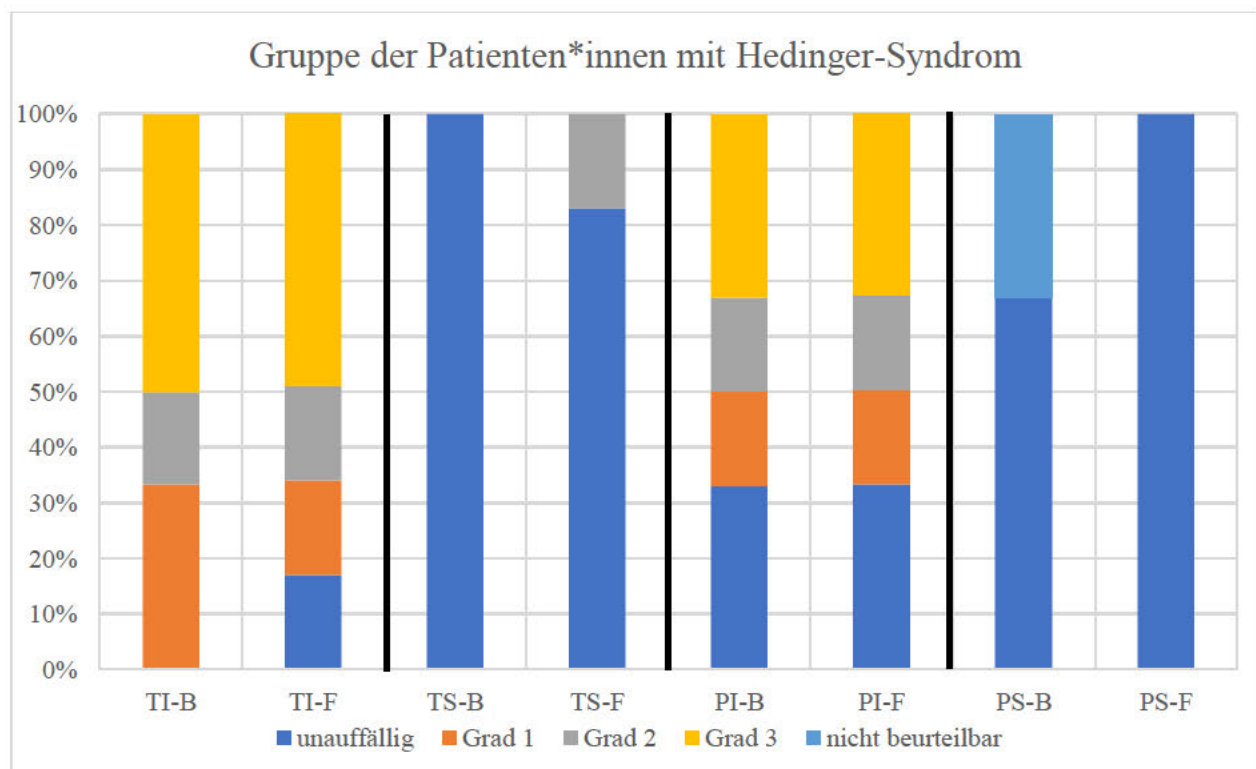
TI-B: Trikuspidalklappeninsuffizienz Basisuntersuchung; TI-F: Trikuspidalklappeninsuffizienz Folgeuntersuchung; TS-B: Trikuspidalklappenstenose Basisuntersuchung; TS-F: Trikuspidalklappenstenose Folgeuntersuchung; PI-B: Pulmonalklappeninsuffizienz Basisuntersuchung; PI-F: Pulmonalklappeninsuffizienz Folgeuntersuchung; PS-B: Pulmonalklappenstenose Basisuntersuchung; PS-F: Pulmonalklappenstenose Folgeuntersuchung

4.2.4 Gruppe der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom

4.2.4.1 Gruppe aller Patient*innen mit Hedinger-Syndrom

Die Klappenveränderungen aller Patient*innen mit Hedinger-Syndrom sind in Abbildung 15 zusammengefasst.

Abbildung 15: Valvuläre Veränderung der Gruppe aller Patient*innen mit Hedinger-Syndrom

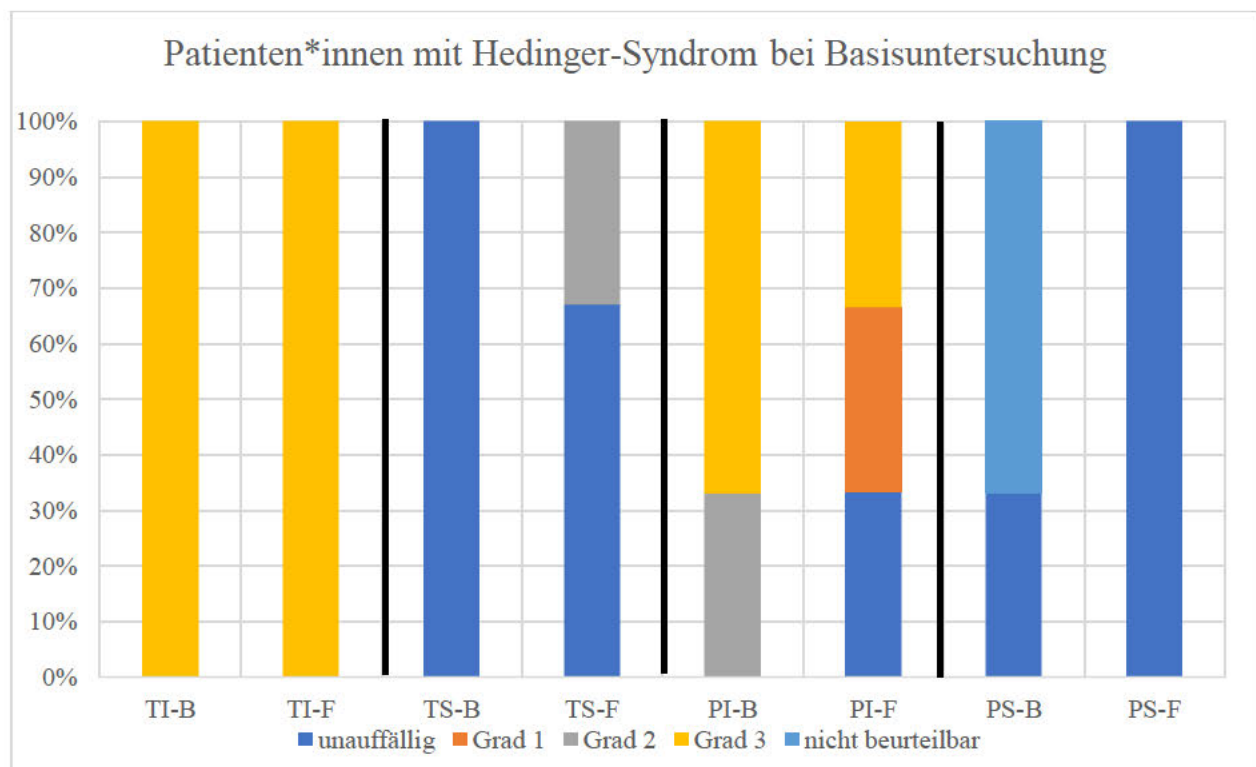


TI-B: Trikuspidalklappeninsuffizienz Basisuntersuchung; TI-F: Trikuspidalklappeninsuffizienz Folgeuntersuchung; TS-B: Trikuspidalklappenstenose Basisuntersuchung; TS-F: Trikuspidalklappenstenose Folgeuntersuchung; PI-B: Pulmonalklappeninsuffizienz Basisuntersuchung; PI-F: Pulmonalklappeninsuffizienz Folgeuntersuchung; PS-B: Pulmonalklappenstenose Basisuntersuchung; PS-F: Pulmonalklappenstenose Folgeuntersuchung

4.2.4.2 Gruppe der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom bei der Basisuntersuchung

Die Klappenveränderungen der Patient*innen mit einem Hedinger-Syndrom bei der Basisuntersuchung (n=3) sind in Abbildung 16 zusammengefasst.

Abbildung 16: Valvuläre Veränderungen der Gruppe der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom bei der Basisuntersuchung

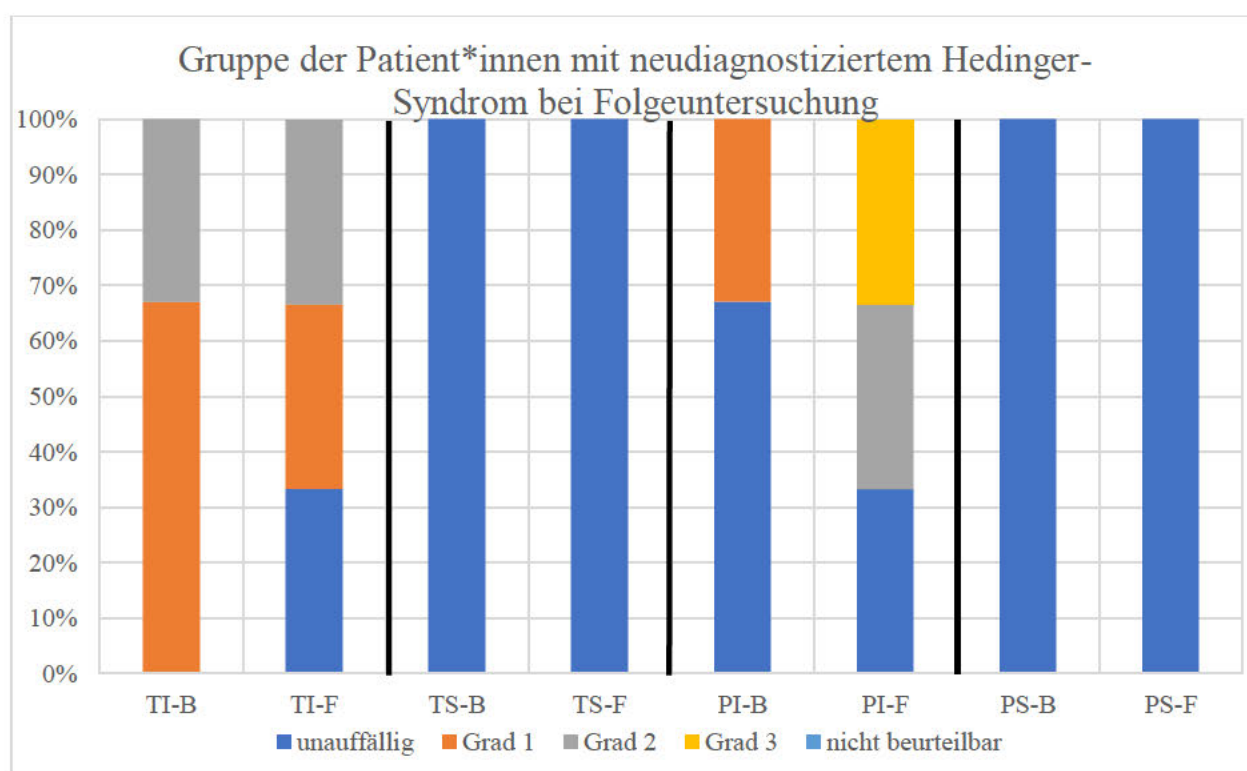


TI-B: Trikuspidalklappeninsuffizienz Basisuntersuchung; TI-F: Trikuspidalklappeninsuffizienz Folgeuntersuchung; TS-B: Trikuspidalklappenstenose Basisuntersuchung; TS-F: Trikuspidalklappenstenose Folgeuntersuchung; PI-B: Pulmonalklappeninsuffizienz Basisuntersuchung; PI-F: Pulmonalklappeninsuffizienz Folgeuntersuchung; PS-B: Pulmonalklappenstenose Basisuntersuchung; PS-F: Pulmonalklappenstenose Folgeuntersuchung

4.2.4.3 Gruppe der Patient*innen mit neudiagnostiziertem Hedinger-Syndrom bei Folgeuntersuchung

Die Klappenveränderungen der Patient*innen mit Erstauftreten eines Hedinger-Syndrom bei der Folgeuntersuchung sind in Abbildung 17 zusammengefasst.

Abbildung 17: Valvuläre Veränderungen der Gruppe der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom bei der Folgeuntersuchung



TI-B: Trikuspidalklappeninsuffizienz Basisuntersuchung; TI-F: Trikuspidalklappeninsuffizienz Folgeuntersuchung; TS-B: Trikuspidalklappenstenose Basisuntersuchung; TS-F: Trikuspidalklappenstenose Folgeuntersuchung; PI-B: Pulmonalklappeninsuffizienz Basisuntersuchung; PI-F: Pulmonalklappeninsuffizienz Folgeuntersuchung; PS-B: Pulmonalklappenstenose Basisuntersuchung; PS-F: Pulmonalklappenstenose Folgeuntersuchung

4.3 Veränderungen der Morphologie und Funktion des rechten Herzens

4.3.1 Gesamtkohorte

Die echokardiographischen Parameter für die Gesamtkohorte sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

4.3.2 Gruppe der Patient*innen ohne Hedinger-Syndrom

Die echokardiographischen Parameter sind in Tabelle 6 dargestellt. Die statistischen Auswertungen der normalverteilten Parameter sind in Tabelle 7 und die nichtnormalverteilten Parameter in Tabelle 8 zusammengefasst.

4.3.3 Gruppe der Patient*innen mit Karzinoid-Syndrom

Die erhobenen echokardiographischen Parameter bei der Basis- und Folgeuntersuchung in der Subgruppe der Patient*innen mit Karzinoid-Syndrom sind in Tabelle 9 dargestellt.

4.3.4 Gruppe der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom

Die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchungen für alle Patient*innen mit Hedinger-Syndrom bei der Basis- und Folgeuntersuchung sind in Tabelle 10 dargestellt.

Die erhobenen echokardiographischen Parameter während der Basis- und Folgeuntersuchung für die Gruppe der Patient*innen, bei denen bei der Basisuntersuchung bzw. während des Nachsorgeintervalls ein Hedinger-Syndrom erstdiagnostiziert wurde, sind in Tabelle 11 bzw. 12 dargestellt.

Tabelle 5: Übersicht der echokardiographischen Parameter der Gesamtkohorte

	Basisuntersuchung		Folgeuntersuchung	
	N=Anzahl	Mittelwert ± Standardabweichung	N=Anzahl	Mittelwert ± Standardabweichung
LVEF (%)	47	59,1	47	58,1
MPEI	46	0,52 ± 0,26	41	0,49 ± 0,16
RV-s' (cm/s)	45	13,2 ± 2,9	42	13,0 ± 2,7
TAPSE (mm)	47	23,4 ± 3,9	46	24,3 ± 5,7
RA-Fläche (cm ²)	41	15,0 ± 5,0	39	16,5 ± 6,9
RD 1 (mm)	38	33,0 ± 6,3	35	35,0 ± 7,8
RD 2 (mm)	32	26,0 ± 7,3	28	28,0 ± 7,9
RD 3 (mm)	28	71,0 ± 11,6	31	67,0 ± 11,2
RVOT 1 (mm)	43	32,0 ± 4,3	44	31,0 ± 4,9
RVOT 2 (mm)	36	23,0 ± 4,1	28	25,0 ± 4,9
RVOT-VTI (cm)	32	16,1 ± 6,0	20	15,3 ± 6,6

Tabelle 6: Übersicht der echokardiographischen Parameter der Patient*innen mit NET ohne Hedinger-Syndrom

	Basisuntersuchung		Folgeuntersuchung		p-Wert
	N=Anzahl	Mittelwert ± Standardabweichung	N=Anzahl	Mittelwert ± Standardabweichung	
LVEF (%)	41	59,1	41	58,1	
MPEI	40	0,48 ± 0,19	35	0,46 ± 0,15	0,959
RV-s' (cm/s)	39	13,1 ± 2,9	36	13,0 ± 2,5	0,500
TAPSE (mm)	41	23,8 ± 3,9	40	24,9 ± 5,4	0,202
RA-Fläche (cm ²)	35	14,1 ± 4,4	33	15,2 ± 6,2	0,112
RD 1 (mm)	33	32,7 ± 6,4	29	34,2 ± 7,3	0,094
RD 2 (mm)	27	24,6 ± 7,0	23	26,2 ± 6,9	0,872
RD 3 (mm)	24	70,9 ± 11,3	25	66,4 ± 11,6	0,020
RVOT 1 (mm)	37	31,1 ± 4,0	38	30,4 ± 4,4	0,282
RVOT 2 (mm)	30	23,1 ± 4,1	22	23,7 ± 4,5	0,392
RVOT-VTI (cm)	28	15,1 ± 3,6	15	14,5 ± 3,3	0,937

Tabelle 7: Statistische Auswertung der normalverteilten echokardiographischen Parameter in der Gruppe der Patient*innen ohne Hedinger-Syndrom

	Basis- untersuchung N=Anzahl	Folge- untersuchung N=Anzahl	Paare (Werte in Basis- und Folge- untersuchung)	Differenz Mittelwerte	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
					Unteres	Oberes	
TAPSE (mm)	41	40	40	-1,00 ± 4,88	-2,56	0,56	0,202
RD 1 (mm)	33	29	24	-1,97 ± 5,52	-4,30	0,36	0,094
RD 2 (mm)	27	23	17	-0,28 ± 7,11	-3,94	3,38	0,872
RD 3 (mm)	24	25	14	9,66 ± 13,60	1,81	17,52	0,020
RVOT 1 (mm)	37	38	35	0,71 ± 3,86	-0,61	2,04	0,282
RVOT 2 (mm)	30	22	16	-0,94 ± 4,25	-3,20	1,33	0,392

Tabelle 8: Statistische Auswertung der nicht normalverteilten echokardiographischen Parameter in der Gruppe der Patient*innen ohne Hedinger-Syndrom

	Basis- untersuchung N=Anzahl	Folge- untersuchung N=Anzahl	Paare (Werte in Basis- und Folge- untersuchung)	Folge- untersuchung < Basis- untersuchung	Folge- untersuchung > Basis- untersuchung	Folge- untersuchung = Basis- untersuchung	p-Wert
Tei-Index	40	35	35	17	17	1	0,959
RV-s' (cm/s)	39	36	35	15	15	5	0,500
RA-Fläche (cm ²)	35	33	28	8	18	2	0,112
RVOT-VTI (cm)	28	15	13	5	7	1	0,937

Tabelle 9: Übersicht der echokardiographischen Parameter der Patient*innen mit NET und Karzinoid-Syndrom

	Basisuntersuchung		Folgeuntersuchung	
	N=Anzahl	Mittelwert ± Standardabweichung	N=Anzahl	Mittelwert ± Standardabweichung
LVEF (%)	30	59,4	30	58,2
MPEI	29	0,50 ± 0,32	29	0,51 ± 0,17
RV-s' (cm/s)	28	12,9 ± 2,2	29	12,5 ± 2,3
TAPSE (mm)	30	23,2 ± 3,6	30	23,4 ± 5,5
RA-Fläche (cm ²)	26	15,9 ± 5,7	28	17,4 ± 6,4
RD 1 (mm)	24	34,6 ± 6,5	25	36,5 ± 8,2
RD 2 (mm)	21	27,5 ± 7,3	21	29,9 ± 8,0
RD 3 (mm)	18	71,2 ± 13,7	23	68,0 ± 10,4
RVOT 1 (mm)	28	31,8 ± 4,6	28	31,6 ± 5,4
RVOT 2 (mm)	22	23,3 ± 4,4	21	24,5 ± 5,0
RVOT-VTI (cm)	21	16,1 ± 6,6	16	15,0 ± 7,3

Tabelle 10: Übersicht der echokardiographischen Parameter aller Patient*innen mit Hedinger-Syndrom

	Basisuntersuchung		Folgeuntersuchung	
	N=Anzahl	Mittelwert ± Standardabweichung	N=Anzahl	Mittelwert ± Standardabweichung
LVEF (%)	6	59,2	6	58,3
MPEI	6	0,76 ± 0,50	6	0,65 ± 0,18
RV-s' (cm/s)	6	14,0 ± 2,4	6	12,9 ± 3,9
TAPSE (mm)	6	20,8 ± 3,1	6	20,8 ± 6,9
RA-Fläche (cm ²)	6	20,5 ± 5,3	6	23,6 ± 6,6
RD 1 (mm)	5	38,0 ± 3,8	6	41,0 ± 8,7
RD 2 (mm)	5	33,0 ± 5,2	5	37,0 ± 6,4
RD 3 (mm)	4	75,0 ± 14,4	6	70,0 ± 10,1
RVOT 1 (mm)	6	36,0 ± 3,3	6	36,0 ± 6,3
RVOT 2 (mm)	6	24,0 ± 4,6	6	29,0 ± 5,2
RVOT-VTI (cm)	4	23,7 ± 12,9	5	17,7 ± 12,5

Tabelle 11: Übersicht der echokardiographischen Parameter der Patient*innen mit Erstdiagnose des Hedinger-Syndroms bei der Basisuntersuchung

	Basisuntersuchung		Folgeuntersuchung	
	N	Mittelwert ± Standardabweichung	N	Mittelwert ± Standardabweichung
LVEF (%)	3	58,3	3	60,00
MPEI	3	1,03 ± 0,62	3	0,76 ± 0,06
RV-s' (cm/s)	3	15,3 ± 1,5	3	15,5 ± 0,9
TAPSE (mm)	3	21,0 ± 4,4	3	22,7 ± 9,0
RA-Fläche (cm ²)	3	24,5 ± 3,4	3	24,6 ± 6,4
RD 1 (mm)	2	40,6 ± 2,0	3	46,0 ± 5,0
RD 2 (mm)	2	31,6 ± 6,3	3	40,3 ± 3,1
RD 3 (mm)	1		3	65,3 ± 12,1
RVOT 1 (mm)	3	37,3 ± 2,1	3	36,3 ± 2,3
RVOT 2 (mm)	3	25,7 ± 3,5	3	27,7 ± 3,2
RVOT-VTI (cm)	2	22,4 ± 12,5	3	22,3 ± 15,3

Tabelle 12: Übersicht der echokardiographischen Parameter der Patient*innen mit Erstdiagnose des Hedinger-Syndroms im Nachsorgeintervall

	Basisuntersuchung		Folgeuntersuchung	
	N	Mittelwert ± Standardabweichung	N	Mittelwert ± Standardabweichung
LVEF (%)	3	60,00	3	56,7
MPEI	3	0,50 ± 0,16	3	0,54 ± 0,21
RV-s' (cm/s)	3	12,7 ± 2,5	3	10,3 ± 4,2
TAPSE (mm)	3	20,7 ± 2,3	3	19,0 ± 5,2
RA-Fläche (cm ²)	3	16,5 ± 3,3	3	22,7 ± 8,0
RD 1 (mm)	3	35,4 ± 3,4	3	35,6 ± 9,2
RD 2 (mm)	3	33,4 ± 5,7	2	32,5 ± 8,4
RD 3 (mm)	3	77,8 ± 15,8	3	74,1 ± 7,2
RVOT 1 (mm)	3	35,0 ± 4,4	3	35,0 ± 9,5
RVOT 2 (mm)	3	23,0 ± 6,0	3	29,3 ± 7,4

RVOT-VTI (cm)	2	25,1 ± 18,3	2	10,9 ± 0,7
---------------	---	-------------	---	------------

5 Diskussion

5.1 Inzidenz und Prävalenz des Hedinger-Syndroms

Die Prävalenz für das Auftreten eines Hedinger-Syndroms lag in unserer Studie bei 6,4% zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung und bei 12,8% zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung und damit niedriger als in der Literatur vorbeschrieben, in der die Prävalenz mit 16-19% angegeben wird (39, 40). Jedoch wurden bei diesen Vergleichsstudien ausschließlich Patient*innen mit NET und Karzinoid-Syndrom und/oder Lebermetastasen eingeschlossen (33, 34, 39-41). Bei diesen Patient*innen ist insgesamt mit einer erhöhten Konzentration von vasoaktiven Substanzen, wie Serotonin, im Blut zu rechnen (19), die zu einer inflammatorischen Reaktion und damit im Verlauf zu einem Hedinger-Syndrom führen können (43).

In den bisher vorliegenden Studien wurden nur bei Pape et al., wie in dieser Arbeit, alle Patient*innen mit NET eingeschlossen, unabhängig davon, ob bei ihnen ein Karzinoid-Syndrom vorlag. Hierbei konnte eine Prävalenz von 20% ermittelt werden, die höher liegt als die beobachtete Prävalenz in der vorliegenden Studie (8). Ein Grund für die höhere Prävalenz könnte sein, dass es sich bei der Studie von Pape et al. um eine retrospektive Studie handelt, in der Patient*innendaten von 1980 bis 2004 gesammelt wurden und somit auch ältere Daten mit einfließen. Vermutlich entsprachen die diagnostischen und vor allem therapeutischen Möglichkeiten in den 1980er Jahren nicht dem heutigen Standard. So waren in der ENET-Leitlinie für neuroendokrine Tumoren von 2001 noch ein Röntgen-Thorax und die Sonographie des Abdomens die bildgebenden Maßnahmen der ersten Wahl, während heute eine multimodale Bildgebung empfohlen wird (20, 21). Zum Beispiel konnte durch die Nutzung der MRT die Detektionsrate von Lebermetastasen erhöht werden (21). Neuere nuklearmedizinische Möglichkeiten wie die ⁶⁸Ga-SSA-PET/CT (Gallium-markierten Somatostatinanaloga PET-CT) zeigten in Studien eine bessere Detektionsrate neuroendokriner Tumoren im Vergleich zu einer Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (21). Es scheint wahrscheinlich, dass durch die bessere Diagnostik eine frühere Detektion von Lebermetastasen möglich ist, welche dann effektiv behandelt und ein Karzinoid-Syndrom möglicherweise verhindert werden kann.

Des Weiteren zeigte sich in den letzten Jahren eine Zunahme der Evidenz für lokal-ablative Verfahren, die zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens führen (21, 29). Außerdem konnten für neue zielgerichtete Therapien wie den Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib und dem mTor-Inhibitor Everolimus ein verlängertes progressionsfreies Überleben beobachtet werden, sodass diese Therapien erstmalig in den Leitlinien 2012 aufgenommen wurden (21, 67). Möglicherweise könnten neben der besseren Diagnostik, die Bestätigung der Wirksamkeit bekannter Therapiemethoden und die Etablierung neuer Therapieoptionen zu einer besseren Tumorkontrolle und somit zu einer Verhinderung eines Hedinger-Syndroms führen. Dies könnten Gründe sein, warum die Prävalenz in dieser Studie im Vergleich zu älteren Studien von z.B. Pape et al. (8) niedriger ist.

Eine weitere Erklärung für das Vorliegen einer niedrigeren Prävalenz zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Prävalenzen könnte ggf. die geringe Fallzahl von Patient*innen mit einem Karzinoid-Syndrom in dieser Studie sein (n=30). So haben die Studien von Dobson et al. (40) und Bhattacharyya et al. (39) deutlich größere Fallzahlen (137 Patient*innen bzw. 252 Patient*innen) als diese Studie. Andererseits waren bei zwei Studien von Zuetenhorst et al. mit ähnlich kleinen Fallzahlen von 32 und 37 Patient*innen höhere Prävalenzen von 24% bzw. 28% zu beobachten als in dieser Studie (34, 38).

In der Subgruppe der Patient*innen, die an einem Karzinoid-Syndrom litten, konnte eine Prävalenz zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung von 10% und zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung von 20% beobachtet werden. Dies ist zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung ähnlich den in der Literatur vorbeschriebenen Prävalenzen auch im Vergleich zu neueren Studien aus den Jahren 2011 und 2014 (39-41, 68).

Die Inzidenz in dieser Studie betrug für die Gesamtkohorte mit NET 6,8% in 386 Tagen (3/44) und für die Subgruppe der Patient*innen mit NET und Karzinoid-Syndrom 11,1% in 382 Tagen (3/27). Die Vergleichbarkeit der Inzidenz der Gesamtkohorte mit jenen anderer Studien ist auf Grund der schon bei der Prävalenz genannten Gründe (Einschlusskriterien) schwierig.

Die Inzidenz der Subgruppe der Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren und Karzinoid-Syndrom ist im Vergleich zu früheren Studien, in denen Inzidenzzahlen von bis zu 24% angegeben sind, deutlich geringer (33). Im Vergleich zu neueren Studien aus den Jahren 2011 und 2014 sind die Inzidenzzahlen mit 7,1% und 3,6% jedoch höher (39, 40). Grund dafür könnte auch hier die

kleine Fallzahl dieser Studie sein, so dass - wie schon beschrieben - kleine absolute größere prozentuale Veränderungen nach sich ziehen.

Andererseits konnte in der Studie von Uema et al., die 2019 veröffentlicht wurde, eine Inzidenz von 34,5% beobachtet werden, welche höher ist als jene, die in dieser und anderen Vergleichsstudien bisher beobachtet wurde (69). Diese Diskrepanz ist möglicherweise damit zu erklären, dass die Studie von Uema et al. in acht verschiedenen Krankenhäusern in Südamerika durchgeführt wurde. Letztendlich ist nicht auszuschließen, dass es auf Grund der individuellen sozioökonomischen Situationen sowie der ggf. geringeren Verfügbarkeit von Gesundheitseinrichtungen, eine verzögerte Diagnostik und Therapie gibt, welche womöglich zu schwerwiegenderen Verläufen der Tumorerkrankung führt.

Mögliche weitere Ursachen für die höheren Inzidenzzahlen könnten auch ethnische Unterschiede der Population der Studie von Uema et al. im Vergleich zu dieser Studie sein, in der sich keine ethnischen Unterschiede zwischen den Proband*innen zeigten. So waren bei Menschen mit lateinamerikanischer Abstammung in den USA zwar insgesamt geringere Inzidenzen für die häufigsten Tumorerkrankungen (Brust- / Lungen- und kolorektales Karzinom) zu beobachten, jedoch höhere Inzidenzen von einigen gastrointestinalen Karzinomen, wie Magen- und Leberkarzinom (70) sowie höhere Inzidenzen für NETs in der Gruppe der Hispanoamerikaner*innen (71).

5.2 Charakteristika der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom

5.2.1 Endokrine Parameter

Bei allen Patient*innen, die entweder bei der Basisuntersuchung oder während des Nachsorgeintervalls ein Hedinger-Syndrom entwickelten, bestanden zum Zeitpunkt der Basisuntersuchungen Lebermetastasen und ein Karzinoid-Syndrom. Im Vergleich zur Gruppe der Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren mit und ohne Karzinoid-Syndrom, aber ohne Hedinger-Syndrom, war zu beobachten, dass sowohl die Patient*innengruppe mit einem Hedinger-Syndrom zur Basis- als auch zur Folgeuntersuchung absolut höhere 5-HIES-

Konzentrationen aufwiesen (vgl. siehe Tabellen 3/4). Die 5-HIES-Konzentrationen im Urin während der Basisuntersuchung waren sowohl bei den Patient*innen, bei denen ein Hedinger-Syndrom bei der Basisuntersuchung bestand, als auch bei den Patient*innen, die ein Hedinger-Syndrom entwickelten, nahezu identisch. Jedoch waren die Chromogranin A-Plasmaspiegel in der Gruppe der Patient*innen, die ein Hedinger-Syndrom entwickelten, während der Basisuntersuchung höher, als bei den Patient*innen bei denen ein Hedinger-Syndrom schon bei der Basisuntersuchung bestand.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte 5-HIES-Konzentration als Prädiktor für die Entwicklung oder Progression eines Hedinger-Syndroms gilt, wobei 5-HIES als Produkt des Metabolismus des Serotonins ausgeschieden wird (20, 72-74). Bei Bhattacharyya et al. gingen vor allem 5-HIES-Konzentrationen von $>300 \mu\text{mol}/24$ Stunden mit einer Entwicklung oder einer Progression eines Hedinger-Syndroms einher (72). Erhöhte 5-HIES-Konzentrationen waren in allen Subgruppen der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom zu beobachten. Interessanterweise zeigten sich jedoch bei den Patient*innen, die während des Nachsorgeintervalls ein Hedinger-Syndrom entwickelten, vor allem deutliche absolute Anstiege in den Konzentrationen von Chromogranin A und nur bei einem Patienten ein Anstieg der 5-HIES-Konzentration (vgl. Patient*in 05). Durch Korse et al. konnte gezeigt werden, dass auch erhöhte Chromogranin A-Konzentrationen mit einem Hedinger-Syndrom assoziiert sind (75). Außerdem konnten Korse et al. und Arnold et al. zeigen, dass erhöhte Plasmaspiegel von Chromogranin A mit einem kürzeren Überleben einhergehen (75, 76). Ebenfalls Korse et al. konnte nachweisen, dass ein Anstieg des Chromogranin A-Plasmaspiegels eine hohe Genauigkeit hatte, einen Tumorprogress anzuzeigen (77). Dies deckt sich mit den Daten aus dieser Studie, in denen in der Gruppe der Patient*innen, die während des Nachsorgeintervalls ein Hedinger-Syndrom entwickelten, sowohl ein Tumorprogress und die Entwicklung eines Hedinger-Syndroms als auch ein Anstieg der Chromogranin A-Plasmaspiegel zu beobachten waren. Bisher konnte jedoch ein direkter Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Hedinger-Syndroms und erhöhten Tumormarkern nur für 5-HIES festgestellt werden (73), zumal nach heutigem Stand der Forschung primär Serotonin über den 5-HT_{2b}-Rezeptor ursächlich für die Entstehung eines Hedinger-Syndroms ist (36). So bedarf die Untersuchung des direkten Effekts von Chromogranin A auf die Entwicklung eines Hedinger-Syndroms weiterer Studien.

5.2.2 Therapeutischer Einfluss

Auffallend war außerdem, dass in dieser Studie bei den Patient*innen, die ein Hedinger-Syndrom im Nachsorgeintervall entwickelten, relativ große Abstände zwischen der Erstdiagnose des Tumors und der Erstdiagnose eines Hedinger-Syndroms zu beobachten waren, obwohl schon mehrere Jahre vor dem Hedinger-Syndrom hepatische Metastasen bestanden. Dadurch steigt das Risiko für erhöhte Serotonin-Konzentrationen im Blut, da diese nicht mehr hepatisch metabolisiert werden und direkt in den Kreislauf gelangen und somit eher zu einem Karzinoid-Syndrom und Hedinger-Syndrom führen können (17, 19).

Von den drei Patient*innen, die ein Hedinger-Syndrom entwickelten, erhielten zwei ein lokal-ablatives Verfahren mittels PRRT und eine Patientin eine Therapie mit einem mTor-Inhibitor sowie alle drei Patient*innen eine SSA-Therapie, wobei bei zwei Patient*innen diese schon bei Erstdiagnose der hepatischen Metastasen begonnen wurde. In der Radiant-2 Studie konnte für eine Kombinationstherapie des mTor-Inhibitors Everolimus plus Octreotid im Vergleich zur Gruppe von Placebo plus Octreotid eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gesehen werden (78). Gleiches konnte bei Patient*innen mit metastasiertem NET für die PRRT im Stadium I/II von Katona et al. festgestellt werden, wobei sich nicht nur eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, sondern auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte (79). Außerdem zeigte sich in der CLARINET-Studie für das Somatostatin-Analogon Lanreotid nicht nur eine verbesserte Symptomkontrolle, sondern auch ein längeres progressionsfreies Überleben (26). Möglicherweise führte dies dazu, dass in dieser Studie bei den Patient*innen, die ein Hedinger-Syndrom während des Nachsorgeintervalls entwickelten, erst drei bis acht Jahre nach dem Auftreten von hepatischen Metastasen und eineinhalb Jahre bzw. fünf Jahre nach PRRT sowie drei Jahre nach Einleitung einer Therapie mit einem mTor-Inhibitor ein Hedinger-Syndrom auftrat.

5.3 Echokardiographie

5.3.1 Morphologische Veränderungen

Übereinstimmend mit anderen Studien konnten in dieser Studie bei Patient*innen mit einem Hedinger-Syndrom ausschließlich Veränderungen an den Klappen des rechten Herzens beobachtet werden, dabei vor allem Insuffizienzen der Trikuspidal- und Pulmonalklappe sowie Koaptationsdefekte (33).

Das Auftreten von Klappenveränderungen der Mitralklappe oder Aortenklappe beim Hedinger-Syndrom kommt ausschließlich beim Vorhandensein eines intrakardialen Rechts-Links-Shunts oder bei Patient*innen mit pulmonalem Primärtumor vor (43). In dieser Studie konnte bei keinem Patienten*in eine Beteiligung der Klappen des linken Herzens beobachtet werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei keinem Patienten*in ein intrakardialer Shunt und nur bei einer Patientin ein primär pulmonales atypisches Karzinoid feststellbar war.

5.3.2 Verlauf der Klappenveränderungen

In der Gruppe der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom bei der Basisuntersuchung waren im Vergleich zwischen Basis- und Folgeuntersuchung deutliche Veränderungen in der Schwere von Klappeninsuffizienzen und -stenosen zu beobachten. So zeigten sich während der Basisuntersuchung bei einer Patientin eine mittelgradige und bei zwei Patient*innen eine hochgradige Pulmonalklappeninsuffizienz, während in der Folgeuntersuchung nur noch bei einer Patientin eine hochgradige Pulmonalklappeninsuffizienz feststellbar war. Bei allen drei Patient*innen erfolgte zwischen der Basis- und der Folgeuntersuchung ein Pulmonalklappenersatz. (Vergleich siehe Patient*in 01-03).

In der Gruppe der Patient*innen, deren Hedinger-Syndrom in der Folgeuntersuchung diagnostiziert wurde, waren ähnliche Veränderungen zu beobachten, da auch hier innerhalb der Nachsorgeintervalle die Trikuspidal- bzw. Pulmonalklappe ersetzt wurden (s. Patient*in 04 und 06).

5.3.3 Rechtsatriale und -ventrikuläre Parameter

In der Gruppe der Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren ohne Hedinger-Syndrom konnte, mit Ausnahme von RD3, bei keinem Parameter (RD1/2, TAPSE, Tei-Index, RA-Fläche, RVOT1/2, RVOT-VTI) ein signifikanter Unterschied zwischen der Basisuntersuchung und der Folgeuntersuchung festgestellt werden. Bei RD3 kam es zu einer Abnahme der durchschnittlichen longitudinalen Länge zwischen der Basis- und der Folgeuntersuchung.

Bisher sind rechtsventrikuläre Volumenüberladungen und damit eine Dilatation des rechten Ventrikels und des rechten Atriums auf Grund von Klappenveränderungen des rechten Herzens bei Patient*innen mit einem Hedinger-Syndrom beschrieben worden (31, 80), jedoch nicht bei Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren ohne Hedinger-Syndrom. Eine isolierte Veränderung von RD3 wurde weder bei Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren ohne Hedinger-Syndrom, noch mit Hedinger-Syndrom in der Literatur beschrieben. Es ist jedoch bekannt, dass die rechtsventrikulären Durchmesser einer ausgeprägten Volumenabhängigkeit unterliegen (81). Die in dieser Studie beobachtete isolierte Veränderung von RD3 erscheint daher am ehesten Ausdruck des unterschiedlichen Volumenstatus während der Basis- und Folgeuntersuchung und der geringen Anzahl von RD3-Messungen (Basisuntersuchung 24/41 Patient*innen, Folgeuntersuchung 25/41 Patient*innen) sowie kleiner Paarbildung von RD3 zwischen der Basis- und der Folgeuntersuchung (14 Patient*innen) zu sein und weniger eine Veränderung mit prognostischem Wert.

Des Weiteren war auffallend, dass sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der Subgruppe der Patient*innen mit NET und Karzinoid-Syndrom der Tei-Index im hochnormalen Bereich lag, wobei hier auch die Tei-Indizes der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom mit einfließen. In der Gruppe der Patient*innen mit Hedinger-Syndrom war der Tei-Index pathologisch erhöht.

Jedoch zeigten sich auch bei einzelnen Patient*innen mit Karzinoid-Syndrom aber ohne Hedinger-Syndrom erhöhte Werte des Tei-Index. In einer Studie von William et al. an Patient*innen mit chronischer Linksherzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass mit beeinträchtigter rechtsventrikulärer, systolischer Funktion signifikant größere rechtsventrikuläre Durchmesser auftraten als bei Patient*innen mit normaler rechtsventrikulärer Funktion. Gleichzeitig traten höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienzen und erhöhte Tei-Indizes auf (82). Des Weiteren fanden sich erhöhte Tei-Indizes auch bei Patient*innen mit schwerer rechtsventrikulärer Dilatation

und Ebstein-Anomalie sowie bei Erwachsenen mit atrialem Septumdefekt, wobei die Erhöhung des Tei-Index auf eine rechtsventrikuläre Dysfunktion auf Grund chronischer rechtsventrikulärer Volumenüberladung zurückzuführen ist (50). Die pathologisch erhöhten Werte für den Tei-Index bei den Patient*innen mit Hedinger-Syndrom könnten somit am ehesten Ausdruck einer Volumenüberladung auf Grund der Klappenveränderungen beim Hedinger-Syndrom und damit verbundener rechtsventrikulär, systolischer Dysfunktion sein, zumal bei zwei von drei Patient*innen mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz sehr hohe Tei-Indizes zu beobachten waren (Vergleich Patient*in 02/03).

Zusätzlich war zu beobachten, dass bei zwei Patient*innen, die während des Nachsorgeintervalls ein Hedinger-Syndrom entwickelten, schon bei der Basisuntersuchung der Tei-Index an der oberen Normgrenze lag oder leicht erhöht war (vgl. Patient*in 04 und 06), ohne dass ein Hedinger-Syndrom vorlag. Eidem et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei Erwachsenen mit atrialem Septumdefekt auch bei normaler rechtsventrikulärer Funktion ein erhöhter Tei-Index zu beobachten war, welcher möglicherweise auf eine milde rechtsventrikuläre Dysfunktion bei chronischer Volumenüberladung zurückzuführen ist (50).

Jedoch ist auch zu bedenken, dass die Werte für den Tei-Index Schwankungen unterliegen. So ist in der Literatur vorbeschrieben, dass der Tei-Index sowohl von der Vor- als auch der Nachlast abhängig ist (46, 83-85). Møller et al. konnten zeigen, dass es bei einer Erhöhung der Vorlast zu einem Anstieg des Tei-Index kam (85). Des Weiteren ist der Tei-Index ein komplexer Parameter, in dessen Berechnung sowohl die diastolische als auch die systolische Funktion mit einfließt, wodurch Veränderungen des Gesamtindex nicht immer einer klaren Ursache zuzuordnen sind.

So könnten die erhöhten Werte für den Tei-Index bei den Patient*innen, die während des Nachsorgeintervalls ein Hedinger-Syndrom entwickelten, als früher Hinweis für eine milde, subklinische, rechtsventrikuläre Dysfunktion gewertet werden. Andererseits könnten die hochnormalen Werte für den Tei-Index in der Gruppe der Patient*innen, die während des Nachsorgeintervalls ein Hedinger-Syndrom entwickelten sowie das vereinzelte Auftreten von erhöhten Werten für den Tei-Index bei Patient*innen mit Karzinoid-Syndrom aber ohne Hedinger-Syndrom im Rahmen von temporären Veränderungen der Vor- und Nachlast interpretiert werden, zumal eine Erhöhung des Tei-Index, bei Patient*innen mit NET und Karzinoid-Syndrom ohne Hedinger-Syndrom bisher in der Literatur nicht beschrieben ist.

Inwiefern der Tei-Index als möglicher Frühmarker für das Auftreten eines Hedinger-Syndroms dienen kann, bedarf deshalb weiterer Studien mit größeren Fallzahlen.

Neben den schon genannten Parametern können im Hinblick auf ein Hedinger-Syndrom weitere echokardiographische Parameter betrachtet werden. Zwar zeigten sich die durchschnittlichen Werte für TAPSE in allen Gruppen unserer Studie normwertig, in der Literatur konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Dünndarm, Appendix, Kolon) aber ohne Hedinger-Syndrom die TAPSE ebenfalls im Vergleich zu gesunden Individuen verringert war. Ein signifikanter Unterschied zwischen Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren des unteren Gastrointestinaltraktes und Patient*innen mit Hedinger-Syndrom konnte nicht festgestellt werden. Die Autoren vermuten, dass dies durch die vermehrte rechtsventrikuläre Volumenüberladung und des erhöhten rechtsventrikulären Druckes bei schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz und -stenose zu erklären sein könnte (86).

Inwiefern die TAPSE jedoch bei Patient*innen mit schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz und damit auch bei Patient*innen mit Hedinger-Syndrom die tatsächliche rechtsventrikuläre Funktion abbildet, bedarf einer kritischen und ggf. auch individuellen Evaluation, da durch Hsiao et al. gezeigt werden konnte, dass bei schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz nur noch eine schlechte Korrelation zwischen rechtsventrikulärer EF und TAPSE nachzuweisen ist (87).

Möglicherweise können in Zukunft neuere echokardiographische Verfahren zur Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion in den Mittelpunkt rücken. So zeigte sich in einer Metaanalyse von Lee JZ et al., dass die rechtsventrikulär-systolische Funktion mittels „fractional area change“ genauer widerspiegelt wird, als die Ermittlung dieser mittels TAPSE (88). Des Weiteren könnte der Nutzung der Strain-Echokardiographie eine größere Bedeutung zukommen, auch wenn wir diese in unserer Studie nicht angewandt haben. In der bisherigen Literatur konnte jedoch gezeigt werden, dass der rechtsventrikuläre Strain bei Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren und Hedinger-Syndrom geringer als bei gesunden Patient*innen war. Ein signifikanter Unterschied zwischen Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren und Hedinger-Syndrom im Vergleich zu Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren ohne Hedinger-Syndrom zeigte sich jedoch nicht (86). Jedoch war zu beobachten, dass bei Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion die Ermittlung der rechtsventrikulären Dysfunktion mittels rechtsventrikulärem longitudinalen Strain im Vergleich zur TAPSE einen genaueren Aussagewert über die Prognose hat (89) und könnte damit als ein zusätzlicher Parameter zur Detektion einer rechtsventrikulären Dysfunktion genutzt werden.

5.4 Alternative Bildgebungen

Neben der konventionellen Echokardiographie können weitere bildgebende Verfahren zur Evaluation der Morphologie und Funktion des Herzens beim Hedinger-Syndrom hinzugezogen werden. Eine mögliche zusätzliche Untersuchungstechnik stellt dabei die 3D-Echokardiographie dar. Für die Evaluation des rechten Herzens inklusive des Klappenapparates, welches beim Hedinger-Syndrom primär betroffen ist (s. Einleitung), könnte die 3D-Echokardiographie einen zusätzlichen Informationsgewinn liefern. So ist mittels 3D-Echokardiographie eine Beurteilung des rechtsventrikulären Volumens und der rechtsventrikulären Funktionen möglich und Pathologien sowie verschiedene Schweregrade sowohl einer rechtsventrikulären Dilatation als auch Dysfunktion können erkannt werden (90).

Des Weiteren legen Studien nahe, dass mit Hilfe der 3D-Echokardiographie eine detaillierte Darstellung und Beurteilung der Pulmonal- und Trikuspidalklappe möglich ist, die in der konventionellen 2D-Echokardiographie teilweise schwer einsehbar sein können. Außerdem scheint eine Beurteilung jedes einzelnen Klappensegels sowie des subvalvulären Apparates möglich (80, 91). In den Guidelines wird die Nutzung der 3D-Echokardiographie zur Bestimmung der rechtsventrikulären Volumina und der EF sowie zur Evaluation der Trikuspidalklappe in Zentren mit ausreichender Expertise im Umgang mit der 3D-Echokardiographie zusätzlich zur konventionellen Echokardiographie empfohlen (45, 92). Bei Patient*innen mit Hedinger-Syndrom wurden in mehreren Case-Reports die Nutzung von 3D-Echokardiographie zur besseren Beurteilung des rechten Herzens inklusive des rechten Klappenapparates beschrieben (93-95). Limitierend für die generelle Nutzung der 3D-Echokardiographie ist die noch geringe Erfahrung mit der Methodik, die Notwendigkeit der strikten Einhaltung richtig gewählter Messzeiten, zumindest bei der Ermittlung der RV-Volumina sowie die noch nicht in größeren Patient*innengruppen ermittelten Normwerte. Zudem ist bei der Erhebung der rechtsventrikulären systolischen Funktion die gute Bildqualität sowie die Beachtung von Störfaktoren, wie u.a. einer Arrhythmie, von entscheidender Bedeutung (45).

Neben der Echokardiographie stehen als weitere Bildgebungen zur Darstellung des Herzens u.a. die kardiale MRT- und CT-Untersuchung zur Verfügung. Mittels kardialer MRT-Untersuchung (cMRT) konnte gezeigt werden, dass eine genaue Beurteilung des Herzens, inklusive der exakten

Darstellung des rechten Herzens und damit der Evaluation der Ventrikelgröße, aber auch der Funktion des rechten Ventrikels, möglich ist (96, 97). Viel mehr noch zeigte sich in einer Studie, dass die Nutzung der cMRT im Vergleich zur Echokardiographie eine objektivere Darstellung der RV-Größe und Funktion ermöglicht (98). Dies spiegeln auch die Ergebnisse von Guo et al. wider, in deren Studie gezeigt werden konnte, dass die mit Hilfe der cMRT ermittelte EF des rechten Ventrikels eher die reale RV-Funktion abzubilden scheint als die EF, die mit kardialer CT oder Echokardiographie bestimmt wurde (99). Des Weiteren zeigt sich, dass unter Nutzung der cMRT eine genaue Beurteilung des Klappenapparates und somit auch der Trikuspidal- und Pulmonalklappe möglich ist (97, 100, 101). Gerade auch bei Patient*innen mit schwierigen echokardiographischen Schallbedingungen und daraus resultierender suboptimaler Bildqualität scheint die cMRT ein geeignetes bildgebendes Verfahren, um die Trikuspidal- und vor allem auch die Pulmonalklappe adäquat zu beurteilen und mögliche Pathologien zu identifizieren (80, 98, 102, 103).

Da beim Hedinger-Syndrom vorrangig das rechte Herz und dabei die Trikuspidal- und Pulmonalklappe betroffen sind (33), spielt die Beurteilung dieser eine entscheidende Rolle zur Diagnostik und Therapie des Hedinger-Syndroms. Ein weiterer Vorteil der cMRT scheint die gute Möglichkeit zu sein, kardiale Raumforderungen zu detektieren und extrakardiale Strukturen zu evaluieren (80). Zusätzlich zeigte sich eine deutlich überlegene Reproduzierbarkeit und damit Vergleichbarkeit der cMRT gegenüber der konventionellen Echokardiographie, bei der es deutliche Diskrepanzen der Ergebnisse bei verschiedenen Untersuchern geben kann (104, 105). All diese Aspekte spiegeln sich in den Empfehlungen zum Einsatz der cMRT wider. So wird im Allgemeinen u.a. die Nutzung der cMRT zur Beurteilung der RV- und LV-Größe sowie auch zur Beurteilung von Klappenveränderung und kardialen Raumforderung und extrakardialer Strukturen als Möglichkeit genannt (104). Speziell beim Hedinger-Syndrom sollte die Nutzung der cMRT zur Beurteilung des rechten Ventrikels und der Pulmonalklappe sowie zur Identifikation von kardialen Raumforderungen in Betracht gezogen werden (102).

Neben der cMRT ist in den Leitlinien zur Diagnostik beim Hedinger-Syndrom außerdem die Nutzung der kardialen Computertomographie (cCT) genannt. Demnach kann die cCT zur Beurteilung der RV-Größe und -Funktion sowie der Herzklappen, insbesondere der Pulmonalklappe und zur Detektion kardialer Metastasen und zur nichtinvasiven Evaluation der Koronararterien genutzt werden (102). Bezüglich der Evaluation der rechtsventrikulären Funktion gibt es divergente Studiendaten. So war die mittels cCT ermittelte rechtsventrikuläre Funktion bei

Fu et al. ähnlich der rechtsventrikulären Funktion, die mittels cMRT ermittelt wurde (106). Jedoch gibt es auch andere Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass die mittels cMRT ermittelte EF des rechten Ventrikels die reale RV-Funktion eher abzubilden scheint als die EF, die mittels kardialer CT ermittelt wurde (99). Außerdem ist die cMRT zumindest bei der Beurteilung der Trikuspidalklappe der cCT überlegen (100). Somit erscheint der Einsatz der cCT bei Patient*innen mit Hedinger-Syndrom im Vergleich zur cMRT keine signifikanten Vorteile bei gleichzeitiger Strahlenbelastung zu bringen. Möglicherweise kann die Nutzung der cCT bei den Patient*innen sinnvoll sein, wo eine weitergehende Evaluation über die echokardiographische Untersuchung hinaus notwendig ist, jedoch Kontraindikationen für eine cMRT bestehen.

5.5 Laborchemische Parameter

Ein weiterer Parameter, der in der Früherkennung des Hedinger-Syndroms eine Rolle spielen könnte, ist das NTproBNP, welches in unserer Studie jedoch nicht regelhaft zu den echokardiographischen Untersuchungen erfasst wurde. So zeigte sich, dass bei Patient*innen mit Hedinger-Syndrom das NTproBNP im Vergleich zu Patient*innen mit NET ohne Hedinger-Syndrom signifikant erhöht ist (41). Zuetenhorst et al. konnten zeigen, dass bei allen Patient*innen mit Hedinger-Syndrom das NTproBNP erhöht war und eine signifikante Korrelation zwischen der NTproBNP-Konzentration und dem Grad der Dilatation des rechten Atriums bzw. Ventrikels bestand. Zusätzlich war zu beobachten, dass einer von vier Patient*innen mit erhöhtem NTproBNP aber ohne echokardiographische Zeichen für ein Hedinger-Syndrom, im Verlauf ein Hedinger-Syndrom entwickelte (38). Möglicherweise könnte die Kombination aus Labor- und echokardiographischen Parametern eine geeignete Maßnahme zur Früherkennung darstellen.

6 Limitation

Als Limitation diese Studie ist die insgesamt kleine Studienpopulation sowie die geringe Anzahl an Patient*innen, bei denen ein Hedinger-Syndrom vorlag bzw. die ein Hedinger-Syndrom entwickelten, zu nennen. Dadurch war die Detektion eines Frühmarkers für die Entwicklung eines Hedinger-Syndroms nicht möglich. Inwiefern ein echokardiographischer Routineparameter als möglicher Frühmarker für die Entwicklung eines Hedinger-Syndroms aussagekräftig ist, bedarf deshalb weiterer Studien mit größerer Patient*innenkohorte.

Zudem wurden in dieser Studie neuere echokardiographische Parameter, wie 2D Strain, die 3D-Echokardiographie oder die FAC routinemäßig nicht angewendet. Ebenso wenig erfolgte, auf Grund des Studiendesigns und dem Fokus auf die Echokardiographie, keine systematische Anwendung anderer bildgebender Verfahren wie der kardialen MRT oder CT. Inwiefern neuere echokardiographische Techniken oder die Kombination von Echokardiographie und erweiterter alternativer Bildgebung vorteilhaft für die Früherkennung eines Hedinger-Syndroms sind, sollte weiter untersucht werden.

Außerdem wurde in dieser Studie eine routinemäßige Erfassung des NTproBNPs nicht durchgeführt, wodurch eine mögliche Risikostratifizierung unter Nutzung von Laborparametern nicht möglich war.

7 Ergebnisinterpretation und Ausblick

In dieser Studie war die Inzidenz und Prävalenz des Hedinger-Syndroms in der Gesamtstudienpopulation niedriger als in der Literatur beschrieben. In der Subkohorte der Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren und Karzinoid-Syndrom waren diese vergleichbar mit den in der Literatur vorbeschriebenen Daten. Ein echokardiographischer Frühmarker, der auf die Entwicklung eines Hedinger-Syndroms hindeutet, konnte nicht identifiziert werden.

Inwiefern konventionelle echokardiographische Parameter wie TAPSE oder der rechtsventrikuläre Tei-Index sowie die Ermittlung des NTproBNPs oder eine Kombination von ihnen auch im Zusammenhang mit der Betrachtung der gängigen Tumormarker, wie Chromogranin A und 5-HIES, eine Rolle bei der Früherkennung eines Hedinger-Syndroms spielen, muss durch weitere Studien geklärt werden. Ebenso bedarf es weiterer Studien zum Nutzen alternativer Bildgebungsverfahren wie der 3D-Echokardiographie oder der kardialen MRT zur Früherkennung des Hedinger-Syndroms. Wahrscheinlich erscheint, dass die Kombination mehrerer Parameter unterschiedlicher Bereiche, wie Tumormarker, spezifische kardiale Laborparameter sowie echokardiographische Parameter und andere kardiale Bildgebungen als Frühmarker für die Entwicklung eines Hedinger-Syndroms möglicherweise auch im Rahmen eines Risikoscores, hilfreich sein könnten.

8 Literaturverzeichnis

1. Longo F, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. *Harrissons Innere Medizin*. ABW-Wissenschaftsverlag : M. Dietel, N. Suttorp, M. Zeitz; 2012.
2. Mitarbeiter GHu. *Herold für Innere Medizin*. 2013;508-10.
3. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Annals of surgery*. 2004;240(1):117-22.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(18):3063-72.
5. Landerholm K, Falkmer S, Järhult J. Epidemiology of Small Bowel Carcinoids in a Defined Population. *World Journal of Surgery*. 2010;34(7):1500-5.
6. Williams ED SM. The classification of carcinoid tumors. *Lancet*. 1963;I:238-9.
7. Pape UF, Bohmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plockinger U. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1014:222-33.
8. Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J, Bohmig M, Roll S, Koch M, Willich SN, Wiedenmann B. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):1083-97.
9. Feldman JM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. *Current problems in surgery*. 1989;26(12):835-85.
10. F L. 5-Hydroxytryptamine in a carcinoid tumor. *Nature*. 1953;172:910-1.
11. Sandlers M KS, Williams ED. Prostaglandins in amine-peptide-secreting tumros. *Lancet*. 1968;II:1053-5.
12. Jaffe BM CC. Prostaglandin E and F in endocrine diarrheogenic syndroms. *Annals of surgery*. 1976;184:516-24.
13. Zinner MJ, Yeo CJ, Jaffe BM. The effect of carcinoid levels of serotonin and substance P on hemodynamics. *Annals of surgery*. 1984;199(2):197-204.
14. Emson PC, Gilbert RFT, Martensson H, Nobin A. Elevated concentrations of substance p and 5-HT in plasma in patients with carcinoid tumors. *Cancer*. 1984;54(4):715-8.

15. Theodorsson-Norheim E, Norheim I, Oberg K, Brodin E, Lundberg JM, Tatemoto K, Lindgren PG. Neuropeptide K: a major tachykinin in plasma and tumor tissues from carcinoid patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985;131(1):77-83.
16. Conlon JM DC, Richter G, Schmidt We, Stöckmann F, Creutzfeldt W. Measurement and partial characterization of the multiple forms of neurokinin A-like immunoreactivity in carcinoid tumours. *Regulatory Peptides*. 1986;13:183-96.
17. Gade AK, Olariu E, Douthit NT. Carcinoid Syndrome: A Review. *Cureus*. 2020;12(3):e7186.
18. Aluri V, Dillon JS. Biochemical Testing in Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(3):669-77.
19. Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(suppl 1):e490s.
20. Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plockinger U, Salazar R, Grossman A. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):135-56.
21. Zandee WT, de Herder WW. The Evolution of Neuroendocrine Tumor Treatment Reflected by ENETS Guidelines. *Neuroendocrinology*. 2018;106(4):357-65.
22. Goede AC, Winslet MC. Surgery for carcinoid tumours of the lower gastrointestinal tract. *Colorectal Dis*. 2003;5(2):123-8.
23. Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors: building on success. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(16):1855-63.
24. Patrascu T, Doran H, Strambu V, Vilcu M. [Small bowel tumors. Clinical course and therapeutic aspects]. *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)*. 2006;101(5):477-81.
25. Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O, Pavel M, Müller-Nordhorn J, Koch M, Röcken C, Rindi G, Ruszniewski P, Wiedenmann B, Pape UF. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer*. 2011;117(15):3332-41.
26. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *The New England journal of medicine*. 2014;371(3):224-33.

27. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Oberg K. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *The New England journal of medicine*. 2011;364(6):514-23.
28. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Horsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruszniewski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *The New England journal of medicine*. 2011;364(6):501-13.
29. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(13):2124-30.
30. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Kaltsatou M, Lev-Cohain N, Klimov A, Vergadis V, Uri I, Bloom AI, Gross DJ. Hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumors: lessons from clinical practice. *Endocrine*. 2018.
31. Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease A Textbook of cardiovascular Medicine*. Libby B, Mann, Zipes, editor. Saunders Elsevier 2008. 2183 p.
32. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment--'Something in the Way It Moves'. *Neuroendocrinology*. 2015;101(4):263-73.
33. Patricia A. Pellikka MAJT, MD; Bijoy K. Khandheria, MD; James B. Seward, MD; John A. Callahan, MD; Henry C. Pitot, MD; and Larry K. Kvols, MD. Carcinoid Heart Disease Clinical and Echocardiographic Spectrum in 74 Pat. *Circulation*. 1993;87(4):1188-96.
34. Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM, Bakker R, van Tinteren H, Taal BG. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer*. 2003;97(7):1609-15.
35. Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS, Harrison JK, Sanders LL, Bashore TM, Feldman JM. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation*. 1995;92(4):790-5.

36. Hutcheson JD, Setola V, Roth BL, Merryman WD. Serotonin Receptors and Heart Valve Disease – it was meant 2B. *Pharmacology & therapeutics*. 2011;132(2):146-57.
37. Jian B, Xu J, Connolly J, Savani RC, Narula N, Liang B, Levy RJ. Serotonin Mechanisms in Heart Valve Disease I: Serotonin-Induced Up-Regulation of Transforming Growth Factor- β 1 via G-Protein Signal Transduction in Aortic Valve Interstitial Cells. *The American Journal of Pathology*. 2002;161(6):2111-21.
38. Zuetenhorst JM, Korse CM, Bonfrer JMG, Bakker RH, Taal BG. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *British journal of cancer*. 2004;90(11):2073-9.
39. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, Caplin ME, Davar J. Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1221-6.
40. Dobson R, Burgess MI, Valle JW, Pritchard DM, Vora J, Wong C, Chadwick C, Keevi B, Adaway J, Hofmann U, Poston GJ, Cuthbertson DJ. Serial surveillance of carcinoid heart disease: factors associated with echocardiographic progression and mortality. *Br J Cancer*. 2014;111(9):1703-9.
41. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *The American journal of cardiology*. 2008;102(7):938-42.
42. Roberts WC. A unique heart disease associated with a unique cancer: carcinoid heart disease. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):251-6.
43. Feigenbaum HMAWFMR, Thomas MD. Feigenbaum`s Echocardiography. Lippincott Williams & Wilkins 2005. 790 p.
44. Otto C. The practice of clinical echocardiography. Philadelphia Saunders Elsevier 2007.
45. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
46. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
47. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 1984;107(3):526-31.
 48. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hennes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(9):1034-41.
 49. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *Journal of cardiology*. 1995;26(6):357-66.
 50. Eidem BW, O'Leary PW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2000;86(6):654-8.
 51. Morner S, Lindqvist P, Waldenstrom A, Kazzam E. Right ventricular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy as evidenced by the myocardial performance index. *International journal of cardiology*. 2008;124(1):57-63.
 52. Koestenberger M, Avian A, Sallmon H, Gamillscheg A, Grangl G, Kurath-Koller S, Schweintzger S, Burmas A, Hansmann G. The right ventricular outflow tract in pediatric pulmonary hypertension-Data from the European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network. *Echocardiography*. 2018.
 53. Koestenberger M, Ravekes W, Avian A, Grangl G, Burmas A, Raith W, Cvirn G, Grillitsch M, Gamillscheg A. Right Ventricular Outflow Tract (RVOT) Changes in Children with an Atrial Septal Defect: Focus on RVOT Velocity Time Integral, RVOT Diameter, and RVOT Systolic Excursion. *Echocardiography*. 2016;33(9):1389-96.
 54. Huber G GF. Echokardiographie des rechten Herzens//Right heart Echo Essentials. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology*. 2018(25 (11-12)):332-42.
 55. Nagata Y, Wu VC, Kado Y, Otani K, Lin FC, Otsuji Y, Negishi K, Takeuchi M. Prognostic Value of Right Ventricular Ejection Fraction Assessed by Transthoracic 3D Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2).

56. M BHH. Strain-Echokardiographie // Strain Echocardiography. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*. 2018;11-12:343-8.
57. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P, Thomas JD, Voigt JU. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591-600.
58. Lee JH, Park JH. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging*. 2018;26(3):111-24.
59. Risum N, Valeur N, Sjøgaard P, Hassager C, Køber L, Ersbøll M. Right ventricular function assessed by 2D strain analysis predicts ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients after acute myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(7):800-7.
60. Borges AC, Knebel F, Eddicks S, Panda A, Schattke S, Witt C, Baumann G. Right ventricular function assessed by two-dimensional strain and tissue Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension and effect of vasodilator therapy. *Am J Cardiol*. 2006;98(4):530-4.
61. Julien HM, Fields A, Siu H, Scharf M, Mehrotra P. RIGHT VENTRICULAR FRACTIONAL AREA CHANGE PREDICTS INVASIVELY-DETERMINED HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(10 Supplement):A1566.
62. Dutta T, Aronow WS. Echocardiographic evaluation of the right ventricle: Clinical implications. *Clin Cardiol*. 2017;40(8):542-8.
63. Geva T. Is MRI the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease?: MRI is the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):190-7.
64. Tadic M. Multimodality Evaluation of the Right Ventricle: An Updated Review. *Clin Cardiol*. 2015;38(12):770-6.
65. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G, Reviewers: This document was reviewed by

- members of the – ESDC. 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 Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017;18(12):1301-10.
66. Praxis der Echokardiographie Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik. 2 ed. Georg Thieme Verlag KG: Frank A. Flachskampf; 2002. 612 p.
 67. Hofland J, Feelders RA, Brabander T, Franssen GJH, de Herder WW. Recent developments in the diagnosis and therapy of well-differentiated neuroendocrine tumours. *Neth J Med*. 2018;76(3):100-8.
 68. Dobson R, Cuthbertson DJ, Jones J, Valle JW, Keevil B, Chadwick C, Poston GP, Burgess MI. Determination of the optimal echocardiographic scoring system to quantify carcinoid heart disease. *Neuroendocrinology*. 2014;99(2):85-93.
 69. Uema D, Alves C, Mesquita M, Nunez JE, Siepmann T, Angel M, Rego JFM, Weschenfelder R, Rocha Filho DR, Costa FP, Barros M, O'Connor JM, Illigens BM, Riechelmann RP. Carcinoid Heart Disease and Decreased Overall Survival among Patients with Neuroendocrine Tumors: A Retrospective Multicenter Latin American Cohort Study. *J Clin Med*. 2019;8(3).
 70. Stern MC, Fejerman L, Das R, Setiawan VW, Cruz-Correa MR, Perez-Stable EJ, Figueiredo JC. Variability in Cancer Risk and Outcomes Within US Latinos by National Origin and Genetic Ancestry. *Curr Epidemiol Rep*. 2016;3:181-90.
 71. Goksu SY, Beg MS, Sanford NN, Fangman BD, Herrman S, Goksu BB, Verma U, Sanjeevaiah A, Jones AL, Kainthla R, Kazmi SMA. Trends of survival based on race and ethnicity in gastrointestinal tract neuroendocrine tumor. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(4_suppl):607-.
 72. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, Caplin ME, Davar J. Risk Factors for the Development and Progression of Carcinoid Heart Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(8):1221-6.
 73. Denney WD, Kemp WE, Anthony LB, Oates JA, Byrd BF. Echocardiographic and biochemical evaluation of the development and progression of carcinoid heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(4):1017-22.
 74. Møller JE, Connolly HM, Rubin J, Seward JB, Modesto K, Pellikka PA. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med*. 2003;348(11):1005-15.

75. Korse CM, Taal BG, de Groot CA, Bakker RH, Bonfrer JM. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4293-9.
76. Arnold R, Wilke A, Rinke A, Mayer C, Kann PH, Klose KJ, Scherag A, Hahmann M, Müller HH, Barth P. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(7):820-7.
77. Korse CM, Bonfrer JM, Aaronson NK, Hart AA, Taal BG. Chromogranin A as an alternative to 5-hydroxyindoleacetic acid in the evaluation of symptoms during treatment of patients with neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2009;89(3):296-301.
78. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebwohl D, Jehl V, Wolin EM, Öberg K, Van Cutsem E, Yao JC. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2011;378(9808):2005-12.
79. Katona BW, Roccaro GA, Soulen MC, Yang Y-X, Bennett BJ, Riff BP, Glynn RA, Wild D, Nicolas GP, Pryma DA, Teitelbaum UR, Metz DC. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy in a United States-Based Cohort of Metastatic Neuroendocrine Tumor Patients: Single-Institution Retrospective Analysis. *Pancreas.* 2017;46(9):1121-6.
80. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, Taylor AM, Caplin ME, Davar J. Features of carcinoid heart disease identified by 2- and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circulation Cardiovascular imaging.* 2010;3(1):103-11.
81. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008;117(11):1436-48.
82. William V, El Kilany W. Assessment of right ventricular function by echocardiography in patients with chronic heart failure. *Egypt Heart J.* 2018;70(3):173-9.
83. Lakoumentas JA, Panou FK, Kotseroglou VK, Aggeli KI, Harbis PK. The Tei index of myocardial performance: applications in cardiology. *Hellenic J Cardiol.* 2005;46(1):52-8.
84. Grignola JC, Ginés F, Guzzo D. Comparison of the Tei index with invasive measurements of right ventricular function. *Int J Cardiol.* 2006;113(1):25-33.
85. Møller JE, Poulsen SH, Egstrup K. Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(12):1065-72.

86. Haugaa KH, Bergestuen DS, Sahakyan LG, Skulstad H, Aakhus S, Thiis-Evensen E, Edvardsen T. Evaluation of Right Ventricular Dysfunction by Myocardial Strain Echocardiography in Patients with Intestinal Carcinoid Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(6):644-50.
87. Hsiao SH, Lin SK, Wang WC, Yang SH, Gin PL, Liu CP. Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(7):902-10.
88. Lee JZ, Low SW, Pasha AK, Howe CL, Lee KS, Suryanarayana PG. Comparison of tricuspid annular plane systolic excursion with fractional area change for the evaluation of right ventricular systolic function: a meta-analysis. *Open Heart*. 2018;5(1):e000667.
89. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, Murrone A, Zuchi C, Coiro S, Riccini C, Mengoni A, D'Antonio A, Ambrosio G. Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Superiority of Longitudinal Strain Over Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):e006894.
90. Tamborini G, Brusoni D, Torres Molina JE, Galli CA, Maltagliati A, Muratori M, Susini F, Colombo C, Maffessanti F, Pepi M. Feasibility of a new generation three-dimensional echocardiography for right ventricular volumetric and functional measurements. *The American journal of cardiology*. 2008;102(4):499-505.
91. Muraru D, Badano LP, Sarais C, Solda E, Iliceto S. Evaluation of tricuspid valve morphology and function by transthoracic three-dimensional echocardiography. *Current cardiology reports*. 2011;13(3):242-9.
92. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, de Isla LP, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SK, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2012;13(1):1-46.
93. Muraru D, Tuveri MF, Marra MP, Badano LP, Iliceto S. Carcinoid tricuspid valve disease: incremental value of three-dimensional echocardiography. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2012;13(4):329.
94. Dumaswala B, Bicer EI, Dumaswala K, Donmez C, Bhagatwala KD, Karia N, McKay J, Joshi D, Sadat K, Nanda NC. Live/Real time three-dimensional transthoracic

- echocardiographic assessment of the involvement of cardiac valves and chambers in carcinoid disease. *Echocardiography* (Mount Kisco, NY). 2012;29(6):751-6.
95. Fazlinezhad A, Moravvej Z, Azari A, Bigdelu L. Carcinoid heart disease and the utility of 3D trans-thoracic and trans-esophageal echocardiography: Two clinical cases. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2014;26(1):51-5.
 96. Galea N, Carbone I, Cannata D, Cannavale G, Conti B, Galea R, Frustaci A, Catalano C, Francone M. Right ventricular cardiovascular magnetic resonance imaging: normal anatomy and spectrum of pathological findings. *Insights into imaging*. 2013;4(2):213-23.
 97. Bradette S, Papas K, Pressacco J. Imaging features of carcinoid heart disease. *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes*. 2014;65(3):214-7.
 98. Puchalski MD, Williams RV, Askovich B, Minich LL, Mart C, Tani LY. Assessment of right ventricular size and function: echo versus magnetic resonance imaging. *Congenital heart disease*. 2007;2(1):27-31.
 99. Guo XJ, Liu MX, Ma ZH, Jiang T, Yang YH, Gong JN, Liu M. [Assessing right ventricular function in patients with pulmonary artery hypertension based on noninvasive measurements: correlation between cardiac MRI, ultrasonic cardiogram, multidetector CT and right heart catheterization]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018;98(43):3528-31.
 100. Mollet NR, Dymarkowski S, Bogaert J. MRI and CT revealing carcinoid heart disease. *Eur Radiol*. 2003;13 Suppl 6:L14-8.
 101. Bastarrika G, Cao MG, Cano D, Barba J, de Buruaga JD. Magnetic resonance imaging diagnosis of carcinoid heart disease. *Journal of computer assisted tomography*. 2005;29(6):756-9.
 102. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, Cuthbertson DJ, Dobson R, Grozinsky-Glasberg S, Steeds RP, Dreyfus G, Pellikka PA, Toumpanakis C. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(10):1288-304.
 103. Agha AM, Lopez-Mattei J, Donisan T, Balanescu D, Iliescu CA, Banchs J, Kim PY, Palaskas NL, Yusuf S, Gladish G, Hassan S. Multimodality imaging in carcinoid heart disease. *Open Heart*. 2019;6(1):e001060.
 104. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology

- Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(23):2614-62.
105. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2002;90(1):29-34.
106. Fu H, Wang X, Diao K, Huang S, Liu H, Gao Y, Zhao Q, Yang ZG, Guo YK. CT compared to MRI for functional evaluation of the right ventricle: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019;29(12):6816-28.

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Maximilian Richard Franke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation echokardiographischer Parameter zur Früherkennung eines Hedinger-Syndroms bei neuroendokrinen Tumoren“ (engl. “Evaluation of echocardiographic parameters for the early detection of Hedinger syndrome in neuroendocrine tumors“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und

bewusst.“

Datum

Unterschrift

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. K. Stangl, dem Leiter der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité am Campus Mitte und Leiter des TAVI-Zentrums der Charité, für die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt meinem ersten Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Henryk Dreger für die Unterstützung, die konstruktive Kritik und die anregenden Gespräche, die zum Gelingen der Arbeit geführt haben.

Ich danke außerdem meinem zweiten Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Fabian Knebel für die Unterstützung des Projekts.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. med. René Pschowski für die Unterstützung bei der Zuweisung der Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren und seine inhaltliche Anmerkung beim Thema neuroendokrine Tumoren danken.

Mein herzlicher Dank gilt allen medizinischen und pflegerischen Kolleg*innen des Echokardiographielabors der Charité am Campus Mitte. Insbesondere danke ich dabei Frau Christine Scholz für die organisatorische Unterstützung.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. T. Bauer, dem Leiter der Lungenklinik Heckeshorn, und allen Oberärztinnen und Oberärzten der Lungenklinik, namentlich vor allem Herrn Dr. med. Jens Kollmeier, Herrn Dr. med. Daniel Misch und Herrn Dr. med. Sebastian Thiel sowie Herrn Privatdozent Dr. med. C. Opitz und Herrn Privatdozent Dr. med. Sascha Rolf, Chefärzte der Klinik für Innere Medizin- Kardiologie des DRK Klinikums Westend und Frau Professor Dr. med. Christiane Erley, Chefärztin der Medizinische Klinik II mit Dialyse und internistischer Intensivmedizin des St. Joseph Krankenhauses, für die Förderung meiner klinischen Ausbildung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und Freunden, in der jeder zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern ohne deren fachliche und emotionale Unterstützung und ihre aufmunternden Worte in schwierigen Situationen weder diese Arbeit noch mein Studium möglich gewesen wäre.

Besonders danke ich meiner Frau Lena für Ihre bedingungslose Liebe, ihre unendliche Geduld und für Ihre Fähigkeit in allem das Gute und Positive zu sehen.

Ich widme diese Arbeit meiner verstorbenen Großmutter Gisela Borges sowie meinen verstorbenen Großvätern Manfred Borges und Dr. Hans Franke deren Tod mich jeden Tag dazu bewegt, eine menschlichere Medizin zu praktizieren.

