

DISSERTATION

**Einfluss von Vorhofarrhythmien auf funktionelle atrioventrikuläre
Klappeninsuffizienzen**

Influence of atrial arrhythmias on functional atrioventricular valve regurgitation

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von

Felix Martin Schwarz

Erstbetreuung: Prof. Dr. Philipp Attanasio

Datum der Promotion: 20.06.2025

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: DGK-Herbsttagung, 01.10.2021:

F. Schwarz, M. Reinthaler, U. Landmesser, P. Attanasio, M. Huemer.: Influence of restoration of sinus rhythm on tricuspid regurgitation in patients with atrial arrhythmias – A prospective observational study

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Zusammenfassung	viii
Abstract	x
1. Einleitung	1
1.1 Vorhoffarrhythmien	1
1.1.1 Vorhofflimmern	1
1.1.2 Vorhofflattern	5
1.2 Mitralklappeninsuffizienz	5
1.2.1 Definition und Epidemiologie der Mitralklappeninsuffizienz	5
1.2.2 Anatomie der Mitralklappe	6
1.2.3 Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz	7
1.2.4 Primäre Mitralklappeninsuffizienz	7
1.2.5 Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz	8
1.2.6 Atriale funktionelle Mitralklappeninsuffizienz	11
1.2.7 Behandlung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz	12
1.2.8 Prognose der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz	13
1.3 Trikuspidalklappeninsuffizienz	13
1.3.1 Epidemiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz	13
1.3.2 Anatomie der Trikuspidalklappe und Pathomechanismus der Trikuspidalklappeninsuffizienz	14
1.3.3 Behandlung der funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz	17
1.3.4 Prognose der funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz	18
2. Herleitung der Fragestellung	19
3. Methodik	20
3.1 Studiendesign	20
3.2 Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz	21
3.2.1 Strukturelle Parameter – Anatomie von linkem Ventrikel und linkem Atrium	22
3.2.2 Qualitative Parameter – Klappensegel und Insuffizienzjet	22
3.2.3 Semiquantitative Parameter	23
3.2.4 Quantitative Parameter	26
3.3 Diagnostik der Trikuspidalklappeninsuffizienz	28
3.3.1 Strukturelle Parameter – Anatomie von rechtem Ventrikel und rechtem Atrium	30
3.3.2 Qualitative Parameter – Klappensegel und Insuffizienzjet	30
3.3.3 Semiquantitative Parameter	32
3.3.4 Quantitative Parameter	32
3.5 Endpunkte	33
3.6 Datenschutz	33
3.7 Statistische Analyse	34

4. Ergebnisse	35
4.1 Patient:innencharakteristika	35
4.2 Patient:innencharakteristika Mitralklappeninsuffizienz	37
4.2.1 Vergleich MI-Verbesserung vs. keine Verbesserung: Baseline	39
4.2.2 Vergleich MI-Verbesserung vs. keine Verbesserung: Follow-up	40
4.3 Patient:innencharakteristika Trikuspidalklappeninsuffizienz	41
4.3.1 Vergleich TI-Verbesserung vs. keine Verbesserung: Baseline.....	44
4.3.2 Vergleich TI-Verbesserung vs. keine Verbesserung: Follow-up	45
5. Diskussion	46
5.1 Mitralklappeninsuffizienz	46
5.2 Trikuspidalklappeninsuffizienz	50
6. Limitationen	52
7. Schlussfolgerung	53
8. Literaturverzeichnis	56
9. Eidesstattliche Versicherung	66
10. Publikationsliste mit Anteilserklärung	67
11. Lebenslauf	68
12. Publikationsliste	70
13. Danksagung	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomischer und geometrischer Aufbau der Mitralklappe	6
Abbildung 2: Verschiedene funktionelle Typen der Mitralklappeninsuffizienz.....	7
Abbildung 3: Mechanismus der ventrikulär funktionellen Mitralklappeninsuffizienz.....	9
Abbildung 4: Anatomie und Lage der Trikuspidalklappe in der Klappenebene.....	14
Abbildung 5: Ausdehnung der Klappenannuli bei funktioneller Insuffizienz. Anterior (Mitralklappe) und septal (Trikuspidalklappe) sind die AV-Klappen mit dem Trigonum fibrosum verwachsen. Die stabileren Anteile des Klappenrings verhindern an diesen Stellen die weitere Ausdehnung. AoK: Aortenklappe; PK: Pulmonalklappe; MK: Mitralklappe; TK: Trikuspidalklappe	16
Abbildung 6: Messung des E/A-Quotienten mittels pw-Doppler in der transthorakalen Echokardiographie	25
Abbildung 7: Messung des Velocity time integral (VTI) mittels pw-Doppler in der transthorakalen Echokardiographie	25
Abbildung 8: Messung des Schlagvolumens in der transthorakalen Echokardiographie	26
Abbildung 9: Darstellung der „Proximal Isovelocity Surface Area“ (PISA)	27
Abbildung 10: Schematische Darstellung des Studienablaufs.....	33
Abbildung 11: MI Schweregrad Baseline und Follow-up in %.....	37
Abbildung 12: TI-Schweregrad Baseline und Follow-up in %	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Leitliniengerechte echokardiographische Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz	22
Tabelle 2: Leitliniengerechte echokardiographische Schweregradeinteilung der Trikuspidalklappeninsuffizienz	29
Tabelle 3: Vorschlag zur echokardiographischen Schweregradeinteilung der TI.	30
Tabelle 4: Baseline Charakteristika.....	36
Tabelle 5: Vergleich Sinusrhythmus- vs. Rezidivgruppe – MI.....	39
Tabelle 6: MI-Verbesserung vs. keine Verbesserung Baseline	40
Tabelle 7: MI-Verbesserung vs. keine Verbesserung Follow-up.....	41
Tabelle 8: Vergleich Sinusrhythmus- vs. Rezidivgruppe - TI	44
Tabelle 9: TI-Verbesserung vs. keine Verbesserung Baseline	44
Tabelle 10: TI-Verbesserung vs. keine Verbesserung Follow-up	45

Abkürzungsverzeichnis

AA	Atriale Arrhythmien
Aflut	Vorhofflattern
AV	Atrioventrikulär
EROA	Effective Regurgitant Orifice Area
FU	Follow-up
IVSD	Interventricular Septum Diameter
LA	Linkes Atrium
LAD	Left Atrial Diameter
LAV	Left Atrial Volume
LARS	Left Atrial Reservoir Strain
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Left Ventricular End-Diastolic Diameter
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVESD	Left Ventricular End-Systolic Diameter
MA	Mitralklappenannulus
MI	Mitralklappeninsuffizienz
afMI	atriale funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
fMI	funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
vfMI	ventrikuläre funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
PV	Pulmonalvenen
RA	Rechtes Atrium
RAD	Right Atrial Diameter
RAV	Right Atrial Volume
RV	Rechter Ventrikel
RVIT	Right Ventricular Inflow Tract
sPAP	systolic Pulmonary Artery Pressure
SR	Sinusrhythmus
TA	Trikuspidalklappenannulus
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
afTI	atriale funktionelle Trikuspidalklappeninsuffizienz
ftI	funktionelle Trikuspidalklappeninsuffizienz
vfTI	ventrikuläre funktionelle Trikuspidalklappeninsuffizienz

TÖE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	VHF
VTI	Velocity Time Integral

Zusammenfassung

Einleitung

Atriale Arrhythmien (AA) und AV-Klappeninsuffizienzen (Mitral- (MI) und Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI)) treten in einem komplexen Wechselspiel auf und können sich über verschiedene Pathomechanismen gegenseitig bedingen. Man geht davon aus, dass AA funktionelle AV-Klappen-Klappeninsuffizienzen über sowohl ventrikuläre als auch atriale Pathomechanismen begünstigen. Inwiefern eine akute Rhythmisierung der AA die Entstehung einer MI beziehungsweise TI rückgängig machen kann, soll in dieser Arbeit untersucht werden.

Methodik

Im Rahmen dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurden 80 konsekutive Patient:innen mit persistierendem Vorhofflimmern (VHF) oder Vorhofflattern (Aflut), einer mindestens mittelgradige MI und/oder TI sowie einer akuten Rhythmisierung des VHF/Aflut eingeschlossen. Nach 3 Monaten wurden die Patient:innen mittels 12-Kanal-EKG, Langzeit-EKG sowie transthorakaler Echokardiographie (TTE) nachkontrolliert.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 80 Patient:innen mit einem Medianalter von 73.7 (68.0-81.0) in die Studie eingeschlossen. Hiervon hatten bei Studieneinschluss 59 (73,8%) eine mindestens mittelgradige MI. Im Follow-up (FU) zeigt sich eine deutliche Reduktion der mittelgradigen MI (79,7% auf 28,8%) sowie auch der hochgradigen MI (20,3% auf 13,6%) unabhängig vom Rhythmus. Patient:innen mit SR im FU zeigen einen deutlich höheren Anteil an leichtgradigen MI (64,4% vs. 28,6%) in der Verlaufskontrolle. Zudem hatten 57 (71,3%) Patient:innen eine mindestens mittelgradige TI. Auch hier zeigt sich im FU eine Reduktion der mittelgradigen TI (71,9% auf 36,8%) sowie hochgradigen TI (21,1% auf 3,5%) unabhängig vom Rhythmus. Patient:innen mit SR im FU zeigen einen deutlich höheren Anteil an leichtgradigen TI (57,8% vs. 41,7%) in der Verlaufskontrolle.

Schlussfolgerung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es durch Wiederherstellen des SR zu einer Abnahme höhergradiger MI und TI kam. Sowohl atriale als auch ventrikuläre Funktionen und Dimensionen zeigten sich gebessert. In der Praxis lassen sich atriale und ventrikuläre Genese der MI/TI häufig nicht klar voneinander trennen. Eine

probatorische Kardioversion könnte schnellen Aufschluss darüber geben, ob eine Rhythmisierung eine Besserung des Klappendefekts bringt.

Abstract

Introduction

Atrial arrhythmias (AA) and AV valve insufficiencies (mitral (MR) and tricuspid (TR) regurgitation) occur in a complex interplay and may mutually condition each other via different pathomechanisms. AA are thought to promote functional AV valve regurgitation via both ventricular and atrial pathomechanisms. The extent to which acute rhythmization of atrial arrhythmias can reverse the development of MR and TR, respectively, will be investigated in this work.

Methods

In this descriptive observational study, 80 consecutive patients with persistent AF or atrial flutter (AF), at least moderate MR and/or TR, and acute restoration of SR were included. After 3 months, patients were followed up by 12-lead ECG, long-term ECG, and transthoracic echocardiography (TTE).

Results

A total of 80 patients with a median age of 73.7 (68.0-81.0) were included in this study. Of these, 59 (73.8%) had at least moderate MR. Follow-up (FU) showed a significant reduction in moderate MR (79.7% to 28.8%) as well as in severe MR (20.3% to 13.6%) regardless of rhythm. Patients with SR at FU showed a significantly higher proportion of mild MR (64.4% vs. 28.6%) at FU. In addition, 57 (71.3%) patients had at least moderate TR. Again, the FU showed a reduction in moderate TR (71.9% to 36.8%) and severe TR (21.1% to 3.5%) regardless of rhythm. Patients with SR at FU showed a significantly higher proportion of mild TR (57.8% vs. 41.7%) at FU.

Conclusion

In this work, it was shown that there was a decrease in higher-grade MR and TR by restoring SR. Both atrial and ventricular functions and dimensions showed improvement. In practice, atrial and ventricular genesis of MR/TR often cannot be clearly separated. Probatory cardioversion could provide fast information on whether restoration of SR improves the valve defect.

1. Einleitung

1.1 Vorhoffarrhythmien

Unter den Begriff Vorhoffarrhythmien fallen supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, die mit verschiedener Häufigkeit in der Bevölkerung auftreten und ihren Ursprung sowohl im rechten wie auch im linken Atrium haben können. Die häufigste Vorhoffarrhythmie ist das VHF. (1)

Eine weitere den Vorhoffarrhythmien zugeordneten Herzrhythmusstörungen ist das Aflut, welches durch eine kreisende Erregung um den cavotrikuspidalen Isthmus im rechten Vorhof verursacht wird. (2)

Einen kleineren Teil der Vorhoffarrhythmien machen weitere supraventrikuläre, sogenannte atriale Tachykardien aus, welche entweder durch Micro- (fokal) oder Macro-Reentries im rechten oder linken Vorhof verursacht werden, ohne dass hierbei der AV-Knoten einbezogen ist.

1.1.1 Vorhofflimmern

1.1.1.1 Definition und Epidemiologie von Vorhofflimmern

VHF ist definiert als supraventrikuläre Tachykardie mit asynchroner elektrischer atrialer Aktivität und daraus resultierender ineffektiver atrialer Kontraktion. Die Diagnose VHF lässt sich durch den Nachweis einer mindestens 30 Sekunden andauernden Episode mit irregulären RR-Abständen und fehlenden P-Wellen im Langzeit- oder 12-Kanal-EKG stellen. Je nach Dauer wird das VHF in paroxysmal (selbsterterminierend, innerhalb von 7 Tagen), persistierend (>7 Tage, Terminierung durch Rhythmisierung), lang-anhaltend persistierend (>1 Jahr) oder permanent (keine Rhythmisierung mehr angestrebt) eingeteilt. (3)

Die Prävalenz von VHF liegt in Europa zurzeit bei 2-4% und es besteht ein Lebenszeitrisko von 33% bei Menschen über 55 Jahren. Es wird mit einer Verdopplung der Zahlen gerechnet, was einerseits am steigenden Durchschnittsalter der Gesamtpopulation liegt, andererseits auch verbesserten Diagnosemöglichkeiten (bspw. Eventrecorder, EKG-fähige Wearables) geschuldet ist. (3)

Das Vorliegen von VHF erhöht das Mortalitätsrisiko um das 1,5-3,5-fache. Bis zu einem Drittel aller ischämischen Schlaganfälle ist auf VHF zurückzuführen. Zudem liegt in 20-30% aller VHF-Patient:innen gleichzeitig eine Herzinsuffizienz vor. Dies ist einerseits auf VHF-assoziierte Myokardveränderungen und andererseits auf ähnliche Risikofaktoren für VHF und Herzinsuffizienz zurückzuführen. Auch ein vermehrtes Auftreten von vaskulärer Demenz, Depressionen und eine eingeschränkte Lebensqualität ist mit VHF verknüpft. Dies liegt u.a. auch an einer 10-40% jährlichen Hospitalisationsrate. Umso wichtiger ist deshalb ein integriertes Management von Symptomen (Frequenz- oder Rhythmuskontrolle) und kardiovaskulären Risikofaktoren sowie die Schlaganfallprävention mittels Antikoagulation. (3)

1.1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie von Vorhofflimmern

Neben beeinflussbaren Risikofaktoren wie Alkoholkonsum, Adipositas, Nikotinabusus und außergewöhnlich hoher, sowie kaum sportlicher Aktivität stellen vor allem kardiale Vorerkrankungen das Gros an möglichen Auslösern von VHF. Hierzu zählen insbesondere arterielle Hypertonie, die koronare Herzkrankheit sowie Diabetes und Adipositas. Weiterhin sind Klappenvitien der atrioventrikulären Klappen - insbesondere der Mitralklappe - eine Ursache für VHF. Das Risiko an VHF zu erkranken, erhöht sich zudem mit steigendem Alter, bei männlichem Geschlecht sowie bei kaukasischer Abstammung. (4)

VHF entsteht auf dem Boden eines vorgeschädigten Vorhofmyokards (atriaales Substrat), welches eine unorganisierte elektrische Aktivität im linken Vorhof sowohl begünstigt als auch perpetuiert. Eine große Rolle bei der Initiation der Arrhythmie spielen atriale Foki mit ektopter Aktivität, die sich zumeist in Form von atrialen Myokardzellen in den Pulmonalvenen (PVs) befinden. Durch blitzartige Entladungen, aufgrund einer erhöhten Automatizität, triggern sie die Entstehung von VHF. Das Vorhandensein von VHF führt zu einer veränderten Expression von Ionen-Kanälen und einer verkürzten Refraktärzeit. Dies führt dazu, dass das VHF leichter aufrechterhalten wird („AF begets AF“). (5, 6)

1.1.1.3 Therapie von Vorhofflimmern

Die Therapie des VHF basiert auf drei Säulen, welche unter dem „ABC-Schema“ zusammengefasst werden. Diese beinhalten Antikoagulation („A“), bessere

Symptomkontrolle („B“) und die Erkennung und Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen („C“). (3)

1.1.1.3.1 Antikoagulation („A“)

Bis zu einem Drittel aller ischämischen Schlaganfälle ist auf VHF zurückzuführen. (3) Zur Vermeidung dient die medikamentöse Antikoagulation, welche mit neuen oralen Antikoagulantien („NOAKs“) oder alternativ mit Vitamin-K-Antagonisten erfolgt. Die Indikation zur Antikoagulation wird mittels des CHA₂DSVASc2-Risiko-Scores abgeschätzt, welcher das jährliche Schlaganfallrisiko berechnet. (7) Die europäische Leitlinie empfiehlt die Erwägung einer oralen Antikoagulation ab einem Score-Wert von 1 für Männer und ab einem Score-Wert von 2 für Frauen. (3) Zur Abschätzung des Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation dient der HAS-BLED-Score. (8)

1.1.1.3.2 Bessere Symptomkontrolle („B“)

1.1.1.3.2.1 Frequenzkontrolle

VHF kann zu verschiedenen Symptomen wie Palpitationen, Schwindel, Dyspnoe und Leistungsminderung führen. Basistherapie für alle Patient:innen ist es, die Herzfrequenz auf <110/min zu reduzieren (Frequenzkontrolle). Zudem ist die Frequenzkontrolle das Mittel der Wahl bei symptomfreien oder symptomarmen Patient:innen. Als Therapiemöglichkeiten kommen Betablocker, Non-Dihydropyridin-Calciumantagonisten (Diltiazem, Verapamil) sowie Digoxin in Betracht. Diese können bei Nichterreichen der Zielherzfrequenz auch in Kombinationstherapie erwogen werden. (3)

1.1.1.3.2.2 Rhythmuskontrolle

Die Wiederherstellung des Sinusrhythmus dient primär der Verbesserung der Symptome und Lebensqualität bei symptomatischen Vorhofflimmerpatient:innen. Zur rhythmuserhaltenden Therapie stehen die medikamentöse und elektrische Kardioversion sowie interventionelle Verfahren zur Verfügung. Vor der rhythmisierenden Therapie muss der Ausschluss intrakavitärer Thromben mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) erfolgen. Hierauf kann bei einer mehr als 3 Wochen konsequent eingenommenen oralen Antikoagulation verzichtet werden. Bei hämodynamisch stabilen Patient:innen sind die pharmakologische und elektrische Kardioversion gleichwertige Optionen, die elektrische Kardioversion ist jedoch

effektiver. Die elektrische Kardioversion erfolgt mit einem Defibrillator R-Zacken getriggert unter Energieabgabe von 100-270 Joule. Eine Vorbehandlung mit Antiarrhythmika kann die Erfolgswahrscheinlichkeit der elektrischen Kardioversion erhöhen. Als Antiarrhythmika der Klasse Ic (Natrium-Kanal-Blocker) kommen Flecainid und Propafenon zur Anwendung. Bei struktureller Herzerkrankung (LV-Hypertrophie, LV-Dysfunktion, ischämische Herzkrankheit) sind diese jedoch kontraindiziert. Hier ist Amiodaron (Klasse-III-Antiarrhythmikum, Kalium-Kanal-Blocker) das Mittel der Wahl. (3)

Die Pulmonalvenenisolation (PVI) ist eine therapeutische Option bei Patient:innen mit symptomatischem paroxysmalem sowie persistierendem VHF, wenn der Rhythmus erhalten mit Antiarrhythmika fehlschlägt. In seltenen Fällen und bei explizitem Patient:innenwunsch kann die PVI auch als Erstlinientherapie erfolgen (Klasse-II-Empfehlung). Zudem ist die PVI bei VHF und Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF eine Klasse-I-Empfehlung. (3) Der Wirkmechanismus der PVI beruht auf dem Hintergrund, dass in den PVs ektope, arrhythmogene Triggerzentren VHF initiieren. Diese werden bei der PVI elektrisch vom Atrium isoliert. (9, 10) Die Ablation von VHF erfolgt ebenfalls unter Analgosedierung bspw. mit Propofol. Zur Verödung der Pulmonalvenen (PVs) kommen Kälte- und Radiofrequenzbasierte (RF) Verfahren sowie neuerdings die Elektroporation (pulsed field ablation) zur Anwendung. (11) Vaskuläre Schäden (femorale AV-Fisteln, Pseudoaneurysma, retroperitoneale Blutungen) sind die häufigsten Nebenwirkungen bei PVI. Ihre Prävalenz liegt zwischen 0,2%-1,5%, wobei das Vorkommen von Leistenhämatomen auf bis zu 10% beziffert wird. (12)

1.1.1.3.3 Erkennung und Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen („C“)

Zur Vorbeugung der Entstehung von VHF sowie zur Senkung der VHF-Last und Symptomschwere werden verschiedene Maßnahmen in den europäischen Leitlinien genannt. Hierunter fällt eine Normalisierung des Körpergewichts bei Adipositas, die Reduktion bzw. der Verzicht auf Alkohol sowie moderate körperliche Aktivität. Zudem sollte ein VHF-Screening bei Patient:innen mit arterieller Hypertonie und obstruktiver Schlafapnoe sowie die optimale Behandlung der Erkrankungen erfolgen. (3)

1.1.2 Vorhofflattern

Typisches Aflut entsteht durch eine kreisende Erregung (macro-reentry), welche typischerweise gegen den Uhrzeigersinn um den Trikuspidalklappenannulus kreist und dabei den cavotrikuspidalen Isthmus (Region zwischen Vena cava inferior und dem Trikuspidalklappenannulus) miteinbezieht. Die Vorhoffrequenz beträgt dabei zwischen 250-350/min und wird meist mit 2:1 übergeleitet. Klassische P-Wellen fehlen und im EKG lässt sich ein typisches „Sägezahn-Muster“ in den inferioren Ableitungen (II, III, aVF) erkennen. Wenn der cavotrikuspidale Isthmus nicht involviert ist, spricht man von atypischem Aflut. Meist liegt hier ein vernarbttes Vorhofmyokard vor und die Erregung kreist um den Mitralklappenannulus. Es können jedoch auch andere Kreisläufe entstehen (bspw. um die PVs). Die Therapie der Wahl ist bei typischem VHF die Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus. Hierdurch wird der Macro-Reentry-Kreislauf unterbrochen und die Rhythmusstörung aufgehoben. (1) Bei atypischem Aflut werden verschiedene Ablationslinien im linken Atrium gezogen, um den Kreislauf der Erregung zu unterbrechen (bspw. anteroseptale Linie, Dachlinie).

1.1.3 Zusammenspiel von Vorhofflimmern und Vorhofflattern und AV-Klappeninsuffizienzen

Wie bereits beschrieben, kann VHF als Folge eines Mitralklappenitiums entstehen. Neben der Mitralklappenstenose, welche hauptsächlich in Entwicklungsländern als Folge des rheumatischen Fiebers entsteht, ist dies die Mitralklappeninsuffizienz. Im Folgenden soll auf die wechselseitige Beziehung zwischen VHF und Mitralklappeninsuffizienz eingegangen werden.

1.2 Mitralklappeninsuffizienz

1.2.1 Definition und Epidemiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) beschreibt eine Undichtigkeit der atrioventrikulären Klappe des linken Herzens, wodurch während der Systole Blut vom linken Ventrikel in das linke Atrium zurückfließt. Langfristig führt die erhöhte Vorlast zu einer Dilatation des linken Atriums und durch einen Rückstau in die Lungengefäße zu pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzbelastung. Außerdem kommt es durch eine erhöhte Volumenbelastung zur Dilatation und Hypertrophie des linken Ventrikels mit konsekutiver Herzinsuffizienz. (13, 14) Die Mitralklappeninsuffizienz ist der am

häufigsten diagnostizierte Klappendefekt und betrifft im Alter über 65 Jahre bis zu 22,1% der Bevölkerung. Insbesondere steigendes Alter ist mit einem starken Anstieg der Prävalenz verknüpft, weshalb aufgrund der demographischen Entwicklung mit einer starken Zunahme gerechnet wird. Zu einem bis zu dreifach erhöhtem Risiko für einen schweren Klappendefekt kommt es zudem bei gleichzeitigem Vorliegen von VHF. (15)

1.2.2 Anatomie der Mitralklappe

Um die verschiedenen Ursachen der MI zu verstehen, ist eine genauere Kenntnis des anatomischen Aufbaus der Mitralklappe vonnöten. Die Mitralklappe sitzt in der Klappenebene zwischen linkem Atrium und linkem Ventrikel und ist in einen nicht-planaren, sattelförmigen Mitralklappenannulus (MA) eingebettet. Der Klappenannulus besteht aus nicht-kontraktile Kollagenfasern und ist in seinem anterioren Anteil stabil mit der Aortenwurzel verwachsen. Der posteriore Anteil des Annulus ist weit mobiler und mit dem atrialen Myokard verwachsen und erlaubt eine Bewegung des Annulus nach apikal während des Herzzyklus. (16) Während der Kontraktion nimmt die Höhe der Sattelform zu, was den mechanischen Stress auf die Klappen Segel verringert. (17) Die Klappe besitzt ein anteriores sowie posteriores Segel, die jeweils in drei anteriore (aortenständig, A1-A3) und drei posteriore Segmente (mural, P1-P3) eingeteilt werden. (16)



Abbildung 1: Anatomischer und geometrischer Aufbau der Mitralklappe

Die Segel sind über einen anterolateralen sowie posteromedialen Papillarmuskel und zugehörige Sehnenfäden (Chordae tendinae), dem sogenannten subvalvulären Apparat, mit dem ventrikulären Myokard verbunden. Die Kontraktion der

Papillarmuskel verhindert ein Umschlagen der Mitralklappensegel in den linken Vorhof während der Systole. (18)

1.2.3 Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz

Je nach Ätiologie wird zwischen primärer und sekundärer MI unterschieden, die sekundäre MI wird wesentlich häufiger diagnostiziert. (19) Die primäre Mitralklappeninsuffizienz (pMI) entsteht durch Defekte an der Klappe oder dem subvalvulären Apparat selbst. Bei der sekundären (funktionellen) Mitralklappeninsuffizienz (fMI) ist der Klappenapparat hingegen unbeeinträchtigt und es liegen Veränderungen der umgebenden anatomischen Strukturen, das heißt des Ventrikels oder des Atriums, zugrunde.

Eine Unterteilung der Mitralklappeninsuffizienz anhand der Bewegung der Klappensegel unternahm Carpentier 1983 (20) :

- MI mit normaler Segelbewegung (Typ I)
- MI mit übermäßiger Segelbewegung (Typ II)
- MI mit eingeschränkter/restriktiver Segelbewegung (Typ III)

Die sekundäre MI kann dabei sowohl Typ I als auch Typ III zugeordnet werden.

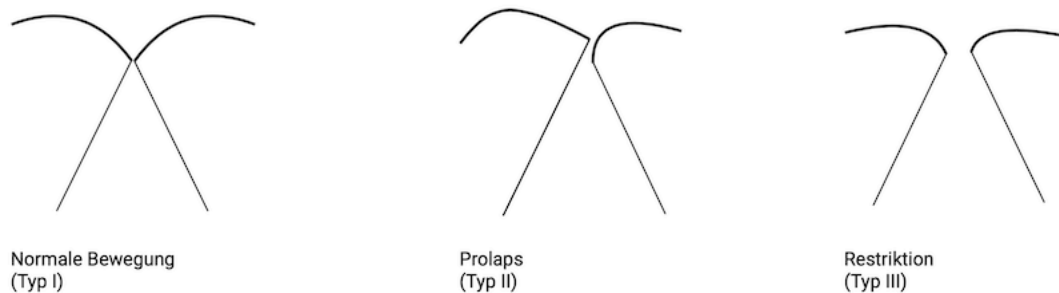


Abbildung 2: Verschiedene funktionelle Typen der Mitralklappeninsuffizienz (modifiziert nach Carpentier 1983)(20)

1.2.4 Primäre Mitralklappeninsuffizienz

Die pMI kann je nach Ursache allen Formen der Carpentier-Klassifikation zugeteilt werden. Im Gegensatz zu Niedriglohnländern, wo die dominierende Ursache für eine MI bis heute das rheumatische Fieber ist, sind in den sogenannten westlichen Ländern die häufigsten Ursachen Morbus Barlow (Mitralklappenprolaps durch myxomatöse Einlagerungen) und degenerative Veränderungen der Mitralklappe. Weitere Gründe für eine primäre MI können Endokarditiden, Autoimmunerkrankungen wie Lupus

erythematodes, iatrogene Ursachen oder eine Ruptur von Papillarmuskeln sein. Bei der Einteilung der pMI wird weiterhin zwischen einer akuten (hämodynamisch höchstrelevanten) und chronischen Form unterschieden. Die Diagnostik und Schweregradeinteilung erfolgen analog zur sekundären MI (siehe Diagnostik).

Die Therapie muss bei jeder akuten pMI notfallmäßig chirurgisch durchgeführt werden. Bei jeder chronischen pMI sollte eine gleichzeitig bestehende Herzinsuffizienz optimal medikamentös behandelt werden. Interventionelle oder chirurgische Maßnahmen sind bei jeder symptomatischen hochgradigen pMI indiziert. Wenn bereits eine Reduktion der LVEF <60%, ein linksventrikulärer end-systolischer Durchmesser (LVESD) >40mm, ein LAD >55mm oder ein sPAP >50 mmHg vorliegt, muss auch beim asymptomatischen Patient:innen ein Eingriff erfolgen. (21)

1.2.5 Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Eine Restriktion der Klappensegel (Typ III) ist die häufigste Ursache einer sekundären MI und entsteht auf Basis einer ischämischen oder nicht-ischämischen Kardiomyopathie. Durch Dilatation, regionale Wandbewegungsstörungen oder Narben nach Myokardinfarkt kommt es zu einer Verlagerung der Papillarmuskel, die für die korrekte Koaptation der Segel eine wichtige Rolle spielen. Dies erhöht die Spannung der Papillarmuskel, welche nun vermehrt Zug auf die Klappensegel ausüben („Tethering“), wodurch die Geometrie der Klappe und des Klappenannulus verändert wird. (22, 23) Die ehemals in einer Ebene schließenden Klappensegel laufen beim Klappenschluss nun spitz aufeinander zu und schließen inadäquat. In der Echokardiographie wird die veränderte Geometrie als sogenanntes „tenting“ sichtbar. Diese „tenting“-Fläche kann, genauso wie das Ausmaß der Koaptationstiefe vermessen werden.

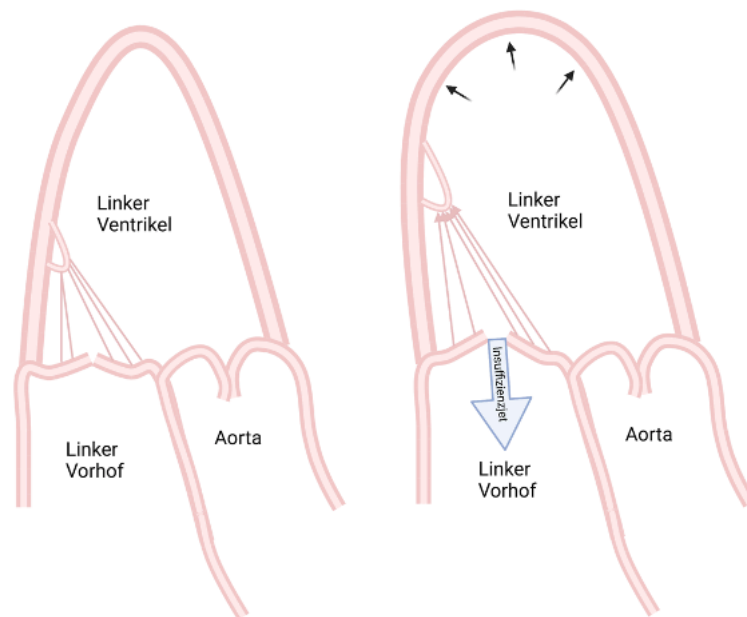


Abbildung 3: Mechanismus der ventrikulär funktionellen Mitralklappeninsuffizienz

Die Ursache der ventrikulären Dysfunktion kann in ischämisch und nicht-ischämisch eingeteilt werden. Ischämische Ursachen sind unter anderem Myokardinfarkte oder KHK. Die häufigste Ursache der nicht-ischämischen dilatativen Kardiomyopathie ist langjähriger Hypertonus. Der entstehende Jet kann sowohl zentral gerichtet (beide Segel sind betroffen) oder nach posterior gerichtet (posteriores Segel betroffen) sein. (24)

Eine isolierte Verschiebung des posterioren Papillarmuskel führt zu einem Tethering des posterioren Anteile des anterioren und posterioren Segels und damit zu einem nach posterior gerichteten Jet. Dies ist häufig auf ein isoliertes Infarkt- bzw. Remodelling-Areal an der inferioren Hinterwand aufgrund eines Verschlusses der rechten Koronararterie zurückzuführen. Bei diesen Patient:innen ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nicht notwendigerweise eingeschränkt. (25)

Ein zentraler Jet findet sich hingegen bei zusätzlich veränderter Position des anterioren Papillarmuskels, wodurch der Zug auf die Segel symmetrischer ausgeübt wird. Dies ist häufig die Folge eines Remodelings des gesamten linken Ventrikels beispielsweise als Folge einer dilatativen Kardiomyopathie oder eines Infarkts der linken Koronararterie mit entsprechend verringerter LVEF, größerem Tenting-Areal und größerer Koaptationstiefe als bei asymmetrischem Jet. (25)

Aufgrund der ventrikulären Dysfunktion kommt ein weiterer Mechanismus zum Tragen, der den inadäquaten Schluss der Klappen aggraviert. Normalerweise würde eine Erhöhung des ventrikulären Drucks während der Systole dem Tethering entgegenwirken, was bei Herzinsuffizienz nicht mehr ausreichend möglich ist. (26)

Die durch diese pathophysiologischen Veränderungen unter Stress gesetzte Mitralklappe, ist in der Lage durch adaptives Wachstum der Klappensegel dem Verschlechtern der MI entgegenzuwirken. (27, 28) Dies geschieht TGF-beta vermittelt, wodurch eine ephithelial-mesenchymale Transformation (EMT) induziert wird. (27)

1.2.6 Ventrikuläre funktionelle Mitralklappeninsuffizienz durch VHF

Reant et al. konnten nachweisen, dass es bei VHF bereits früh zu einer Beeinträchtigung des longitudinalen und zirkumferentiellen ventrikulären Strains kommt. Diese war nach Katheterablation des VHF reversibel. (29) Silbiger et al. machen eine Reduktion des basalen zirkumferentiellen Strains als Mechanismus für eine insuffiziente Kontraktion des Mitralklappenannulus (MA) und damit für eine MI verantwortlich. (30) Während der Systole kommt es außerdem zu einer Verkürzung des Herzmuskels in der langen Achse und damit einer Annäherung von MA und Papillarmuskeln. Eine Kontraktion der Papillarmuskeln verhindert ein Umschlagen der Klappensegel in das Atrium. (31) Durch den erniedrigten longitudinalen Strain ist die Bewegung des MA reduziert, weshalb es zu einer Imbalance zwischen Annulus und Papillarmuskeln kommt. (32) Dies könnte über ein Tethering ebenfalls zur Aggravierung der MI beitragen. (30)

Im Rahmen einer Tachyarrhythmia absoluta bei VHF kann es zudem zu einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion kommen („Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie“, TCM). (33) Über ventrikuläres Tethering kann bei der TCM auch eine vfMI entstehen.

In den letzten Jahren hat sich - zusätzlich zu den bisher genannten Entitäten - der Begriff der „atrialen funktionellen Mitralklappeninsuffizienz“ als Unterform der fMI etabliert, auf den im Folgenden genauer eingegangen wird.

1.2.6 Atriale funktionelle Mitralklappeninsuffizienz

Als atriale funktionelle Mitralklappeninsuffizienz (afMI) wird eine sekundäre MI bei VHF und erhaltener LVEF (>50%) bezeichnet, die häufig in Kombination mit einer Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF (HFpEF) auftritt. Sie liegt bei ca. 3-15% der VHF-Patient:innen und bei ca. 53% der Patient:innen mit HFpEF vor und die Prävalenz steigt mit der Dauer des VHF an. (34, 35, 36) Die Mechanismen, die dafür verantwortlich gemacht werden, sind nicht in pathophysiologischen Veränderungen des linken Ventrikels, sondern in Veränderungen der Vorhöfe zu finden. Insgesamt ist die afMI unvollständig verstanden, es werden jedoch unterschiedliche Ursachen für die Entstehung verantwortlich gemacht.

Der Aufbau des MA aus nicht-kontraktilen Fasern macht seine adäquate Funktion besonders abhängig von den Dilatations- und Konstriktionskräften, die sowohl vom Ventrikel als auch von Seiten des Atriums auf ihn einwirken. (37) Die durch VHF verstärkte Volumenbelastung des linken Vorhofs verursacht eine atriale Dilatation, welche eine Dilatation und Abflachung des MA zur Folge hat. (38) Der dadurch entstehende Koaptationsdefekt ist eine Ursache der afMI. Eine Dilatation des MA wird von der Mitralklappe bis zu einer Dilatation von bis zu 75% toleriert, bevor eine signifikante MI auftritt. (39) Durch die atriale Dilatation kommt es zu einer Abnahme der Sattelform des MA. Dies hat zur Folge, dass sich der mechanische Stress auf die Klappensegel erhöht. (17)

Auch ein weiterer als „Atriogenic Leaflet Tethering“ bezeichneter Mechanismus ist in der Literatur beschrieben worden, der die afMI aggraviert. (30, 40) Die Dilatation des Annulus bewirkt vor allem an seiner posterioren Grenze, dass er über den Rand des linken Ventrikels tritt, wodurch die ventrikuläre Seite des posterioren Segels auf den Rand des linken Ventrikels gedrückt wird. Das hierdurch entstehende Tethering des posterioren Papillarmuskels führt dazu, dass Segelfläche fehlt, die an der Koaptation teilnehmen kann. (41)

Wie oben beschrieben, ist der Klappenschluss der Mitralklappe von den umgebenden Kontraktionskräften während der Systole abhängig. Die Initiation des Klappenschlusses beginnt schon gegen Ende der Diastole durch die Kontraktion des Atriums. Dies bewirkt den Beginn der Kontraktion des MA, der durch die folgende ventrikuläre Kontraktion fortgeführt wird. Im Vergleich zur Diastole verringert sich die Fläche des MA während der Systole um bis zu 25%. (42) Sowohl die atriale Kontraktion

selbst, als auch die Synchronisation zwischen Vorhof- und Ventrikelkontraktion sind wichtig für die Flächenverringerng des MA. Die geringste Größe hat der MA zum Zeitpunkt des Klappenschlusses. (43) Der atriale Beitrag zur Kontraktion des MA fehlt bei VHF und die dynamische Veränderung der Fläche des MA findet nicht statt. (41, 44) Eine weitere Rolle spielt die bei VHF stattfindende interstitielle Fibrose des Vorhofmyokards mit Abnahme des atrialen Myokards. Dies führt zu einer Abnahme der Kontraktilität und Zunahme der Steifigkeit (die Compliance nimmt ab) der Vorhöfe, wodurch die Kontraktion des Klappenannulus weiter eingeschränkt wird.

Die afMI kann im Sinne eines circulus vitiosus weitere Folgen haben. Einerseits kommt es durch die vermehrte Volumenbelastung des linken Atriums zu einer weiteren Dilatation des Vorhofs und damit auch des Annulus. Weiterhin kommt es durch die entstehende MI zu einer vermehrten Volumenbelastung des linken Ventrikels, wodurch sich durch die konsekutive Dilatation auch eine ventrikuläre Komponente der MI im Sinne einer vfMI entwickeln kann. (45)

Da die Segelbewegung bei afMI bis auf das atrigene Tethering kaum eingeschränkt ist, wird sie dem Typ I nach Carpentier zugeordnet. Der entstehende Jet ist zumeist nach zentral gerichtet, kann jedoch bei ausgeprägtem atrigenen Tethering auch als posteriorer Jet in der Echokardiographie sichtbar werden.

Auch bei der afMI finden sich Hinweise auf ein adaptives Wachstum der Mitralklappensegel als Reaktion auf die MA-Dilatation. Die Mitralklappensegelfläche bei Patient:innen mit VHF ohne MI ist signifikant größer als bei Patient:innen im SR, der Segel- zu Annulusflächen Quotient entspricht jedoch dem von gesunden Patient:innen. (40) Bei Patient:innen mit afMI scheint dieser Kompensationsmechanismus nicht zu funktionieren. Ab einem gewissen Grad der MA-Dilatation ($>8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) kann die vergrößerte Öffnungsfläche zudem nicht mehr durch adaptives Wachstum kompensiert werden. (35) Der Segel- zu Annulusflächen Quotient nimmt ab und eine signifikante MI tritt auf. (40, 46)

1.2.7 Behandlung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz

Die Behandlung der fMI ist – unabhängig von ihrer Genese - komplex und die pharmakologische Säule spielt in der Therapie eine wesentlich größere Rolle als bei der pMI. Das strategische Vorgehen sollte immer im multidisziplinären Heart-Team

entschieden werden. Insbesondere die optimale Behandlung der zugrundeliegenden Herzinsuffizienz nimmt dabei einen großen Teil der Therapie ein. Schlägt der konservative Teil der Therapie fehl, sollten elektrophysiologische, interventionelle und chirurgische Möglichkeiten sorgfältig abgewogen werden. Die kardiale Resynchronisation mittels CRT-Device verbessert die linksventrikulären Dimensionen, die Synchronisation der Papillarmuskeln und die linksventrikulären Drücke. Dies führt dazu, dass die Klappe wieder besser schließen kann. (34)

Bei gleichzeitig geplante herzchirurgische Eingriff (z.B. CABG) sollte die Mitralklappe operativ ersetzt werden. Auch interventionelle Verfahren wie MitraClip oder das PASCAL-System stehen neuerdings zu Verfügung. Dazu durchgeführte Studien (COAPT/ MITRA-FR) zeigten widersprüchliche Ergebnisse bezüglich den Endpunkten Hospitalisationsrate und Mortalitätsrate nach einem Jahr. Die Leitlinie empfiehlt die Implantation eines MitraClips bei Patient:innen, die die Einschlusskriterien der COAPT-Studie erfüllen. (21)

1.2.8 Prognose der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz

Das Vorliegen einer mittel- bis hochgradigen funktionellen Mitralklappeninsuffizienz führt zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko, insbesondere das Risiko für einen kardiovaskulären Tod ist mehr als zweifach höher im Vergleich zur Normalbevölkerung. Außerdem ist eine erhöhte Rate an Hospitalisationen zu beobachten. Selbst milde sekundäre MI haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (1,36fach). (47) Sannino et al. konnten in ihrer Metaanalyse weiterhin zeigen, dass insbesondere die ventrikulären Grunderkrankungen, wie ischämische oder dilatative Kardiomyopathie, prognosebestimmend waren. Dies legt den Schluss nahe, dass die Schwere der MI ein Ausdruck des Ausmaßes der Ventrikulopathie darstellt. Auch bei der afMI ist die Prognose deutlich eingeschränkt. In einer Studie von Abe et al. war eine signifikante afMI ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskulären Tod und Hospitalisation wegen akuter Herzinsuffizienz. (36)

1.3 Trikuspidalklappeninsuffizienz

1.3.1 Epidemiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Der Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) wird häufig weniger Aufmerksamkeit geschenkt, sie ist jedoch mit einer Anzahl von mehr als 1,6 Millionen betroffenen Menschen in den USA in der Literatur häufig unterrepräsentiert. (48) Die Framingham-

Heart Study bezifferte 1999 die Prävalenz der TI in der Gesamtbevölkerung auf 14,8% (Männer) bzw. 18,4% (Frauen). Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer TI sind das weibliche Geschlecht, der BMI und das Alter. Die Prävalenz einer höhergradigen TI beträgt bei über 70-Jährigen 5,6%. (49) Es muss allein durch die demographische Entwicklung in Deutschland mit einer höheren Prävalenz gerechnet werden.

1.3.2 Anatomie der Trikuspidalklappe und Pathomechanismus der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die Trikuspidalklappe sitzt im rechten Herzen zwischen rechtem Atrium und rechtem Ventrikel und ist mit einer midsystolischen Fläche von $7.6 \pm 1.7 \text{ cm}^2$ größer als die Mitralklappe. (50) Sie besitzt drei Klappensegel - ein anteriores, posteriores und septales Segel. Diese sind über Papillarmuskel und Chordae tendineae mit dem rechtsventrikulären Myokard verbunden. Eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der korrekten Funktion der Klappe, spielen vor allem der posteriore und anteriore Papillarmuskel, der septale Papillarmuskel fehlt in bis zu 20% der Fälle. (51)

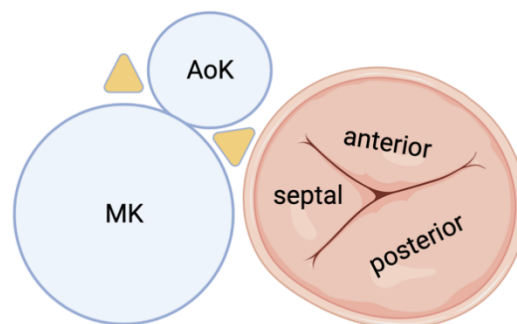


Abbildung 4: Anatomie und Lage der Trikuspidalklappe in der Klappenebene

Die Trikuspidalklappe ist ellipsoid geformt, nicht-planar und verändert während eines Herzzyklus ihre Größe um bis zu 35%. (50) Im Gegensatz zur Mitralklappe ist das kollagenöse Skelett der Trikuspidalklappe weit weniger stabil gebaut. Das fibröse Herzskelett ist im Bereich der Trikuspidalklappe weniger stark ausgeprägt als bei der Mitralklappe. Die Mitralklappe wird im anterioren Bereich durch zwei fibröse Dreiecke (trigonum fibrosum dextrum und sinistrum) bindegewebig gestützt. Die Trikuspidalklappe erfährt diese Unterstützung nur durch das Trigonum fibrosum

dextrum und ist zu großen Teilen mit dem Myokard des RA verbunden. Die Verbindung mit dem atrialen Myokard trägt zur sphinkterähnlichen Kontraktion der Trikuspidalklappe bei. (52) Die Verbindung zum Myokard und der dünnere Aufbau der Wände des rechten Herzens machen den Trikuspidalklappenannulus (TA) wesentlich anfälliger für eine Dilatation als den MA. (53)

Die TI wird ebenso wie die MI nach Carpentier in drei Typen eingeteilt. Typ I beschreibt eine Insuffizienz bei uneingeschränkter Klappenbewegung zum Beispiel bei annulärer Dilatation oder bei Perforation durch eine infektiöse Endokarditis. Typ II beschreibt ein hypermotiles Klappensegel bei einem Prolaps eines oder mehrerer Klappensegel. Unter Typ III werden Ursachen subsummiert, die eine Restriktion der Segel verursachen. Dies sind beispielweise rheumatisches Fieber, Kalzifikationen und eine funktionelle TI. (54)

Auch die TI wird in primäre und sekundäre Ursachen eingeteilt. Primäre Ursachen betreffen den Klappenapparat und sind unter anderem auf rheumatisches Fieber, eine Endokarditis, ein Karzinoidsyndrom, das Ebstein-Syndrom oder auf Schrittmacher oder ICD-Sonden zurückzuführen. Die sekundäre TI (funktionelle TI (fTI)) basiert auf Erkrankungen, die nicht die Klappe selbst betreffen und wird in vier Entitäten unterteilt. (55) Die häufigste Form der fTI ist auf Erkrankungen des linken Ventrikels zurückzuführen, die eine erhöhte RV-Nachlast zur Folge haben. Dies führt über eine konsekutive Dilatation des rechten Ventrikels zu einer ventrikulären funktionellen TI (vfTI). Hierbei scheint die Ursache weniger eine annuläre Dilatation zu sein als ein ausgeprägtes Tethering der Klappensegel durch eine Dislokation der Papillarmuskeln des rechten Ventrikels. Zwei seltene Ursachen für TIs sind einerseits präkapilläre Hypertonien (verursacht durch bspw. Lungenerkrankungen) andererseits rechtsventrikuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkte oder die arrhythmogen rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. Die vierte Form der TI wird unter dem Begriff isolierte TI zusammengefasst und beinhaltet TIs bei vorliegendem VHF und/oder HFpEF. (55) Hierbei hat sich wie bei der Mitralklappeninsuffizienz der Begriff der „atrialen funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz“ bei vorbestehendem VHF durchgesetzt. Die Mechanismen ähneln dabei sehr denen der funktionellen atrialen MI. Abe et al. konnten bei 25% der Patient:innen mit lone-AF mit einer Dauer über 10

Jahren eine mindestens mittelgradige afTI nachweisen. Auch andere Studien zeigten ähnliche Prävalenzen. (56, 57)

Die atriale funktionelle TI (afTI) ist darauf zurückzuführen, dass es durch eine rechtsatriale Dilatation bei VHF zu einer ausgeprägten TA-Dilatation kommt. (58, 59, 60) Diese findet hauptsächlich im Bereich der rechtsventrikulären Hinterwand in a.p.-Richtung statt, da der septale Anteil des Annulus durch die anatomische Nähe zum Myokard stabiler gebaut ist. (56) Ein atriogenes Tethering spielt beim Pathomechanismus der afTI keine Rolle. Bei der afTI kann zwar oftmals eine rechtsventrikuläre Dilatation nachgewiesen werden, diese ist jedoch vor allem basal betont. (61, 62, 63) Da hier keine Papillarmuskeln ansetzen, verursacht die RV-Dilatation auch kein ventrikuläres Tethering. Utsunomiya et al. konnten weiterhin zeigen, dass die ellipsoide Form des TA bei der afTI abnimmt und es zugleich zu einer Abflachung des normalerweise nicht-planaren Annulus kommt. (56) Die Trikuspidalklappe ist in der Lage das dadurch entstehende Koaptationsdefizit bis zu einer Dilatation von ca. 40% zu kompensieren, bevor eine signifikante TI auftritt. (64, 65) Inwiefern die Klappensegel durch EMT wie bei der Mitralklappe zu adaptivem Wachstum in der Lage sind ist bisher ungeklärt.

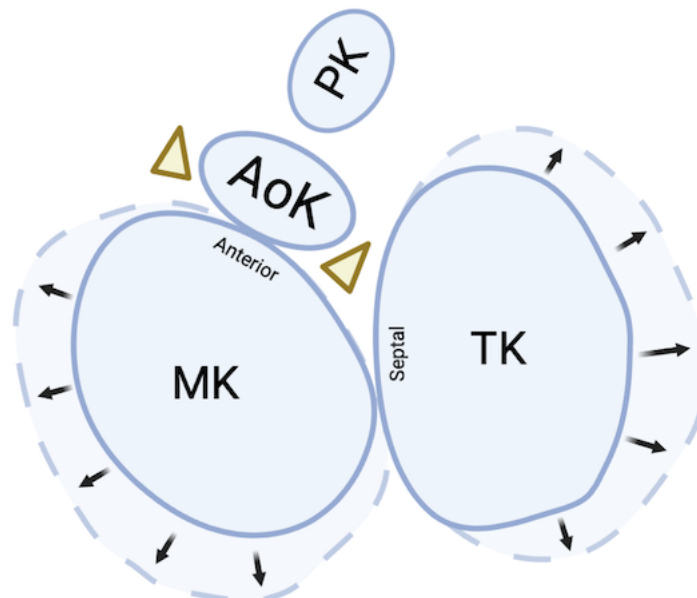


Abbildung 5: Ausdehnung der Klappenannuli bei funktioneller Insuffizienz. Anterior (Mitralklappe) und septal (Trikuspidalklappe) sind die AV-Klappen mit dem Trigonum fibrosum verwachsen. Die stabileren Anteile des Klappenrings verhindern an diesen Stellen die weitere Ausdehnung. AoK: Aortenklappe; PK: Pulmonalklappe; MK: Mitralklappe; TK: Trikuspidalklappe

Nishimura et al. belegten, dass es bei Patient:innen mit lone AF (> 1Jahr) vor Entwicklung einer TI zur Abnahme der TAPSE und des longitudinalen RV-Strains kam. (63) Die verschlechterte RV-Funktion scheint die Entstehung einer afTI zu begünstigen. Analog zu afMI kommt es bei der afTI außerdem zu einer erhöhten Volumenbelastung des rechten Ventrikels. Durch die konsekutive RV-Dilatation kann sich eine ventrikuläre Komponente im Sinne einer vfTI entwickeln. (54)

Ein weiterer Faktor, der in die Pathogenese der TIs mit einbezogen werden muss, ist die zunehmende Prävalenz an implantierten Schrittmachern, CRT-Devices und implantierbaren Defibrillatoren (ICD). Die den Geräten zugehörigen intrakardialen Schrittmachersonden passieren die Trikuspidalklappenebene. Durch Schädigung des Klappenapparates bei Implantation und Restriktionen der Segel durch die Schrittmachersonde kann der korrekte Schluss der Klappe gestört werden. (66) Das Neuauftreten einer mindestens zweitgradigen TI wird in verschiedenen Studien auf 25-29% nach Implantation eines kardialen Devices beziffert. Zusätzlich können bereits bestehende TIs aggraviert werden. Dies tritt mit einer Inzidenz von 10-25% je nach Studie auf. (67)

1.3.3 Behandlung der funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz

Bei der Behandlung der funktionellen TI ist eine frühzeitige Therapie wichtig, da sich ein Circulus vitiosus bilden kann („Tricuspid regurgitation begets Tricuspid regurgitation“). Eine höhergradige TI führt über eine vermehrte Volumenbelastung des rechten Ventrikels zu einer Abnahme der RV-Funktion und durch die damit einhergehende Dilatation zu einer weiteren Dislokation der Papillarmuskel und annulären Dilatation. Eine Möglichkeit den Progress der Erkrankung zu verlangsamen, ist der Einsatz von Diuretika, die die Vorlast und damit den rechtsatrialen Druck senken. (68) Aldosteronantagonisten wie Spironolacton können zusätzlich in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eingreifen und überhöhte Aldosteronspiegel senken. (21) Eine weitere Möglichkeit, die als potenzielle therapeutische Maßnahme diskutiert wird, ist die Wiederherstellung des SR bei afTI. Nishiwaki et al. zeigten, dass sich bei Patient:innen mit VHF nach einer Katheterablation der Schweregrad der TI, die rechtsatriale Dilatation und die rechtsventrikuläre Funktion verbesserten. (69, 70) Beim Vorliegen einer schweren funktionellen TI und nicht-Beherrschbarkeit der Symptome trotz optimaler medikamentöser Therapie, wird empfohlen eine

chirurgische oder interventionelle Sanierung der Klappe vorzunehmen, um ein Rechtsherzversagen zu vermeiden. (68) Die chirurgische Therapie bei isolierter TI birgt jedoch ein hohes Mortalitätsrisiko und es gibt widersprüchliche Ergebnisse, ob Patient:innen nach der Operation mit einer längeren Lebenserwartung profitieren. Mit dem Aufkommen katheterbasierter Behandlungsmöglichkeiten (TriClip, PASCAL) kann das hohe perioperative Mortalitätsrisiko eventuell gesenkt werden. Eine Studie konnte nach Transcatheter Tricuspid Valve Intervention (TTVI) ein geringeres Mortalitätsrisiko (23% vs. 36%; $p = 0.001$) als bei konservativ behandelten Patient:innen nachweisen. (71) Bei der operativen oder interventionellen Therapie ist es wichtig, nicht zu lange mit der Therapie zu warten, da die TI sonst zu einer irreparablen RV-Schädigung führt. (72)

1.3.4 Prognose der funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz

Es konnte gezeigt werden, dass signifikante TIs unabhängig von ihrer Genese mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen. In der COAPT Studie konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit schwerer fMI und gleichzeitig vorliegender signifikanter TI ein höheres Mortalitätsrisiko und Hospitalisationsrisiko wegen Herzinsuffizienz hatten als die Patient:innen ohne signifikante TI. (73) Topilsky et al. konnten in einer großen Kohortenstudie eine Fünfjahresüberlebensrate von $28.5 \pm 1.3\%$ bei Patient:innen mit signifikanter TI nachweisen. Diese war signifikant niedriger als bei Patient:innen mit leichter TI. (74) In einer großen retrospektiven Studie von Nath et al., zeigten die Autoren, dass das Mortalitätsrisiko unabhängig von LVEF und sPAP mit dem Schweregrad der TI ansteigt. (75) Außerdem konnte gezeigt werden, dass auch bei signifikanter afTI ein Anstieg des Mortalitätsrisikos zu sehen ist. (61) Abe et al. wiesen nach, dass die afTI ein unabhängiger Prädiktor für die Endpunkte kardiovaskulärer Tod und Hospitalisation wegen akuter Herzinsuffizienz ist. Das größte Risiko hatten Patient:innen mit gleichzeitiger afMI und afTI. (36)

2. Herleitung der Fragestellung

Sowohl Mitral- als auch Trikuspidalklappeninsuffizienzen gehen mit schwerwiegenden Symptomen und einer erhöhten Mortalität einher. Deshalb ist eine Therapie ab einem signifikanten Schweregrad immer indiziert. Bei der Therapie der Mitral- bzw. Trikuspidalklappeninsuffizienzen bestehen verschiedene operative Therapieoptionen, wie Mitralklappenersatz/-rekonstruktion oder interventionelle Verfahren wie MitraClip oder PASCAL. Diese spielen insbesondere bei den hochgradigen primären MI eine große Rolle und werden auch bei den sekundären MI eingesetzt. Die therapeutischen Ansätze konzentrieren sich bei der sekundären MI jedoch hauptsächlich auf die optimale pharmakologische Behandlung der Herzinsuffizienz oder eine CRT-D-Implantation. Bei der afMI und afTI, deren Ursache jedoch langjähriges VHF und die dadurch entstehenden atrialen Veränderungen sind, kommen die konventionellen Behandlungsmöglichkeiten an ihre Grenzen. Bedenkt man den Pathomechanismus der funktionalen atrialen AV-Klappeninsuffizienzen so kommt mit der Rhythmisierung des VHF/Afluts eine weitere Behandlungsmöglichkeit in Betracht. In der CASTLE-AF-Studie konnte gezeigt werden, dass die Rhythmisierung durch Ablation oder Kardioversion zu einer Verbesserung der LVEF führt. (76) Zudem konnten Reant et al. zeigen, dass es auch ohne Beeinträchtigung der LVEF bereits zu einer Verschlechterung des longitudinalen und zirkumferentiellen Strains kommt und dies durch Vorhofflimmerablationen reversibel ist. (29) Weiterhin kommt es im Sinusrhythmus zu einer Verbesserung der Hämodynamik, wodurch die atriale Volumenbelastung abnimmt. Dies hat auch eine geringere atriale Dilatation und geringere annuläre Dilatation zur Folge. (77) Zudem scheint auch die fehlende Synchronisation der atrialen und ventrikulären Kontraktion eine Rolle im Pathomechanismus der afMI zu spielen. Gertz et al. konnten in einer retrospektiven Analyse bereits zeigen, dass es durch eine Rhythmisierung mittels VHF-Ablation zu einer Abnahme der afMI kommt. (38) Auch bei der afTI konnte dies bereits gezeigt werden. (70)

In dieser prospektiv durchgeführten Dissertation soll deshalb folgenden Fragen nachgegangen werden:

1. Kommt es zu einer Verbesserung einer eingeschränkten AV-Klappenfunktion (mindestens mittelgradige MI oder TI) unter einer Rhythmisierung von anhaltenden Vorhoffarrhythmien, zudem:

- a. Welche Auswirkungen hat ein Rezidiv auf die Klappenfunktion?
 - b. Inwiefern hat eine Senkung der Frequenz Auswirkungen auf die Klappenfunktion?
2. Kommt es zu einer Verbesserung atrialer und ventrikulärer Parameter unter einer Rhythmisierung von anhaltenden Vorhoffarrhythmien?
 3. Wie ist der klinische Verlauf bei Patient:innen mit MI/TI nach Rhythmisierung?

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Die Studie ist als deskriptive Beobachtungsstudie gestaltet. Hierbei wurden zwischen 2020 und 2021 80 konsekutive Patient:innen eingeschlossen. Einschlusskriterien waren eine mindestens mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz und/oder mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz mit gleichzeitig vorliegender atrialer Arrhythmie (VHF, Aflut, atriale Tachykardie). Eine Behandlung der atrialen Arrhythmien erfolgte auf der Basis bekannter Therapiegrundsätze sowie aktuell gültiger Indikationen. Hierbei standen nicht-invasive Therapieoptionen wie die elektrische oder pharmakologische Kardioversion sowie an interventionellen Verfahren die Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus bei Aflut, die Ablation der Pulmonalvenen und die atriale Substratmodifikation bei komplexeren atrialen Arrhythmien zur Verfügung. Diese wurden entweder mit kryo- oder radiofrequenzablativen Verfahren durchgeführt. Die Follow-up Kontrolle erfolgte nach 3 Monaten mittels transthorakaler Echokardiographie, 12-Kanal-EKG und klinischer Befundbeurteilung. Ausschlusskriterium war eine Ablehnung der Teilnahme an der Studie.

Bei allen Patient:innen wurde vor der Therapie eine transösophageale (TÖE) sowie transthorakale (TTE) Echokardiographie von erfahrenen Untersuchern des Charité Campus Benjamin Franklin und Charité Campus Mitte durchgeführt. Bei allen Patient:innen wurden TTEs mit einem VIVID E95 (GE healthcare, Chicago, IL, USA) oder einem IE33 (Philips, Amsterdam, Netherlands) durchgeführt. TÖEs erfolgten mit einem VIVID E95 oder einem VIVID7 (GE healthcare, Chicago, IL, USA). Die Bestimmung der LVEF erfolgte anhand der biplanen Simpson-Methode. Die Bestimmung weiterer atrialer (LAV, RAV, LAD, RAD), ventrikulärer (LVEDD, IVSD,

RVIT) und funktioneller (PAPs, TAPSE) Parameter erfolgte nach den Empfehlungen der aktuellen echokardiographischen Leitlinien. Die Bestimmung des Schweregrades der Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienzen erfolgte anhand eines ganzheitlichen Vorgehens unter Einbezug verschiedener qualitativer, semiquantitativer und quantitativer Parameter. Zum besseren Verständnis sollen die verschiedenen Parameter und die Schweregradeinteilung der MI und TI im Folgenden näher erläutert werden.

3.2 Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz

Die erste Wahl in der Diagnostik der MI stellt die transthorakale Echokardiographie dar. Insbesondere die parasternal kurze Achse ist gut geeignet, um alle sechs Segmente der zwei Segel und einen eventuellen Prolaps darzustellen. Die parasternal lange Achse eignet sich, um die Segmente A2 und P2 darzustellen. Im apikalen Vierkammerblick werden die Segmente A3, A2 und P1 dargestellt. Im apikalen Zweikammerblick können P3, A2 und A1 dargestellt werden. (54)

Bei spezifischeren Fragestellungen bspw. zur Operationsplanung mit Evaluation der Anatomie der Klappensegel können die transösophageale Echokardiographie sowie ein Kardio-MRT weiteren Aufschluss geben. Für die Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz in drei Schweregrade eignen sich verschiedene qualitative, semiquantitative und quantitative Parameter. Diese sollten in einem ganzheitlichen Ansatz kombiniert werden, um den Schweregrad zu klassifizieren. (21)

<u>Qualitative Parameter</u>	<u>Leichtgradig</u>	<u>Mittelgradig</u>	<u>Hochgradig</u>
Jet-Morphologie	Klein, schmal, kurz, zentral	Intermediär	Großer zentraler oder exzentrischer (>50% der LAF) Jet, der die posteriore Wand des LA erreicht
Fluss-Konvergenz-Zone	Nicht vorhanden/Klein	Intermediär	Groß
Cw-Doppler	Schwach, parabelförmig	dicht, parabelförmig	Dicht, dreieckig

<u>Semiquantitative Parameter</u>			
VC (mm)	<3	3-6.9	≥7
Pulmonalvenenfluss	Systolische Dominanz	„Systolic blunting“	Systolische Flussumkehr
E/A	A-Welle dominant	Variabel	E-Welle dominant
VTI mitral/VTI aortic	<1	Intermediär	>1.4
<u>Quantitative Parameter</u>			
EROA (mm²)	<20	20-39	≥40
Regurgitationsvolumen (ml)	<30	30-59	≥60

Tabelle 1: Leitliniengerechte echokardiographische Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz (20, 52)

3.2.1 Strukturelle Parameter – Anatomie von linkem Ventrikel und linkem Atrium

Zur Einordnung der Mitralklappeninsuffizienz, deren Ursache und Folgeerscheinungen sollte eine Bewertung des linken Atriums und Ventrikels erfolgen. Dies ist insbesondere für die Entscheidungsfindung, ob eine medikamentöse, minimalinvasive oder chirurgische Therapie angestrebt wird von Bedeutung. Es sollte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt werden. Weiterhin sollte auf regionale Wandbewegungsstörungen geachtet werden, die zu einer ischämischen Mitralklappeninsuffizienz geführt haben könnten. Die linksventrikulären Volumina und Durchmesser sollten bestimmt werden, um eine Dilatation des linken Ventrikels zu erkennen. Auch die Dimensionen des linken Atriums sollten untersucht werden. Hierfür sind Durchmesser (LAD), linksatriales Volumen (LAV) und linksatrialer Volumenindex (LAVI) geeignet. Ein LAD von >55mm oder ein LAVI >60ml/ m² sprechen für eine hochgradige MI.

3.2.2 Qualitative Parameter – Klappensegel und Insuffizienzjet

In einem ersten Schritt wird die Anatomie der Mitralklappe und der umgebenden Strukturen untersucht. Dies kann Aufschluss zur Ursache (primär/sekundär) der Mitralklappeninsuffizienz ergeben. Hierbei können insbesondere Sklerosierungen, Verkalkungen oder myxomatöse Veränderungen des anterioren oder posterioren Mitralklappensegels wegweisend sein. Weiterhin kann die die

Mitralklappenannulusbreite und eine daraus resultierende insuffiziente Koaptation festgestellt werden.

Darüber hinaus ist zur Ursachenfindung eine Analyse der Kinetik der Klappe vonnöten. Sind im Sinne einer übermäßigen Bewegung der Klappe (Carpentier Typ II) ein Prolaps (flail leaflet), eine Ruptur von Papillarmuskeln oder Chordae tendineae beobachtbar, oder liegt eine Perforation der Segel vor? Zeigen sich die Segel restriktiv (Carpentier Typ III) kann eine Analyse der Tenting-Tiefe und Fläche erfolgen. Zu den qualitativen Parametern gehört weiterhin die Analyse der Richtung und Größe des Insuffizienzjets, welche Aufschluss über den Schweregrad und Ursache der MI geben kann. Typischerweise nimmt bei einer hochgradigen MI der Insuffizienzjet >50% der Vorhoffläche ein. Je nach Ursache bewegt sich der Jet in eine exzentrische oder zentrale Richtung. Allerdings eignet sich die Größe des Jets nur bedingt zur Beurteilung der MI, da sie einerseits stark abhängig von den Einstellungen des Untersuchungsgerätes ist (bspw. dem Gain), andererseits auch von der Anatomie des linken Atriums und der Richtung des Jets beeinflusst wird. So haben exzentrische, wandständige Jets eine deutlich geringere Fläche als zentrale. (78)

Ein weiterer qualitativer Parameter zur Einstufung der MI ist die Fluss-Konvergenz-Zone (flow convergence zone). Im Rahmen der Regurgitation kommt es im Ventrikel während der Systole zu einer Beschleunigung des Flusses vor der Regurgitationsöffnung. Diese Beschleunigung lässt sich in Form konzentrischer Halbschalen dopplersonographisch darstellen und fehlt typischerweise bei milden Formen der Mitralklappeninsuffizienz. Ferner kann die Kurve des cw-Dopplers Aufschluss über den Schweregrad geben. Hierbei wird die Densität, die Dauer während der Systole und die Form der Kurve bewertet. (21)

3.2.3 Semiquantitative Parameter

In der Strömungstechnik beschreibt die Vena contracta den schmalsten Durchmesser eines durch eine Öffnung fließenden Flüssigkeitsstroms. Dieser Punkt befindet sich direkt hinter der Regurgitationsöffnung, an diesem Ort ist der Flüssigkeitsstrom waagrecht. In der Dopplersonographie entspricht die Vena contracta fast der Regurgitations-Öffnungsfläche, ohne dabei von Flussrate und linksventrikulärem Druck abhängig zu sein. Auch ist sie sowohl bei zentralen wie auch exzentrischen

Jets valide anwendbar. Falsch niedrig verzerrt wird das Ergebnis hingegen, wenn mehrere Regurgitationsjets oder eine elliptische Regurgitationsöffnung (statt zirkulärer) vorliegen. (54)

Auch die Flussgeschwindigkeit und Flussrichtung des Blutes in den Pulmonalvenen (PV) – gemessen mittels pulsed-wave (pw)-Doppler - gibt einen Hinweis auf die hämodynamischen Konsequenzen und damit den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz. Mit zunehmendem Schweregrad nimmt die Geschwindigkeit des Blutes in Richtung Atrium immer mehr ab, bei hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz findet sich häufig sogar eine Umkehr des Blutflusses in den Pulmonalvenen. (79) Eine systolische Flussumkehrung in den Pulmonalvenen ist bei hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz hochspezifisch, jedoch wenig sensitiv. (80) Die Flusskurve in den PVs ist abhängig von einer suffizienten atrialen Kontraktion und von der abgestimmten Kontraktion zwischen Atrium und Ventrikel. Dies bedeutet, dass die adäquate Messung des Pulmonalvenenflusses bei atrialen Arrhythmien nicht möglich ist. (79)

Das Insuffizienzvolumen, welches in der Systole in das linke Atrium und die PVs zurückfließt, hat zur Folge, dass in der Diastole das Schlagvolumen über die Mitralklappe erhöht ist. (54) Hierbei kann der pw-Doppler über der Mitralklappe Hinweise auf eine höhergradige Mitralklappeninsuffizienz geben. Über einer Klappe wird mittels pw-Doppler die Geschwindigkeit des Blutflusses während eines Herzschlags gemessen. Dies erfolgt für die Mitralklappe im apikalen 4-Kammer-Blick, für die Aortenklappe im Fünfkammerblick. (81)

Über der Mitralklappe ergibt die Messung der Geschwindigkeit des Blutflusses eine typische Kurve, die in die drei Phasen E-Welle, Diastase und A-Welle eingeteilt wird. Die E-Welle entspricht dem passiven Bluteinstrom in den Ventrikel während des Beginns der Diastole und beginnt mit dem Schluss der Aortenklappe. Die A-Welle entspricht der Phase der Kontraktion des Vorhofs. Bei erhöhtem Schlagvolumen ist die E-Welle erhöht, auch der E/A-Quotient ist gesteigert. Aufgrund des gesteigerten Drucks im linken Atrium ist die Dezelerationszeit typischerweise verkürzt. (81)

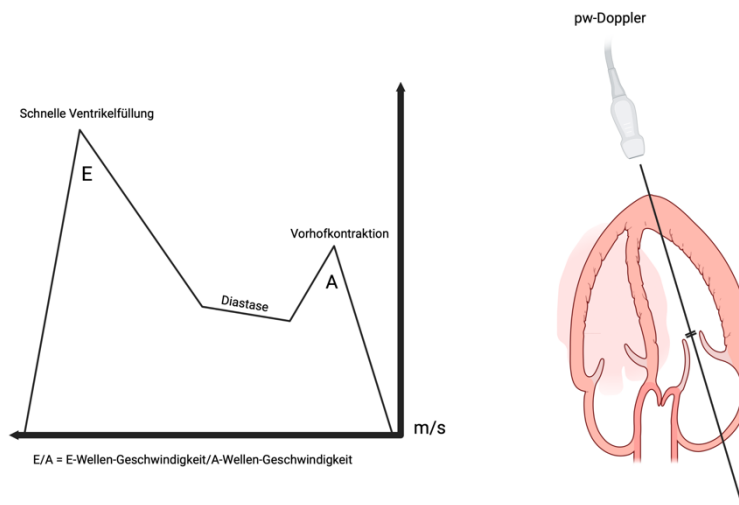


Abbildung 6: Messung des E/A-Quotienten mittels pw-Doppler in der transthorakalen Echokardiographie

Das Integral der über den Klappen gemessenen Geschwindigkeit (Velocity time integral, VTI) beschreibt die Strecke, die der Blutstrom in dieser Zeit zurückgelegt hat und wird in m/Schlag angegeben.

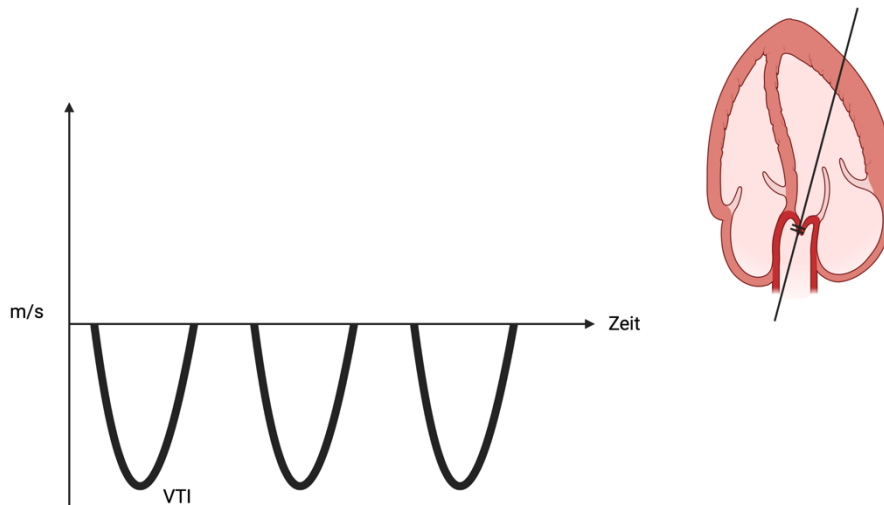


Abbildung 7: Messung des Velocity time integral (VTI) mittels pw-Doppler in der transthorakalen Echokardiographie

Das Produkt des VTI und der Fläche der Klappe ($\pi \times r^2$) ergibt dabei das Schlagvolumen.

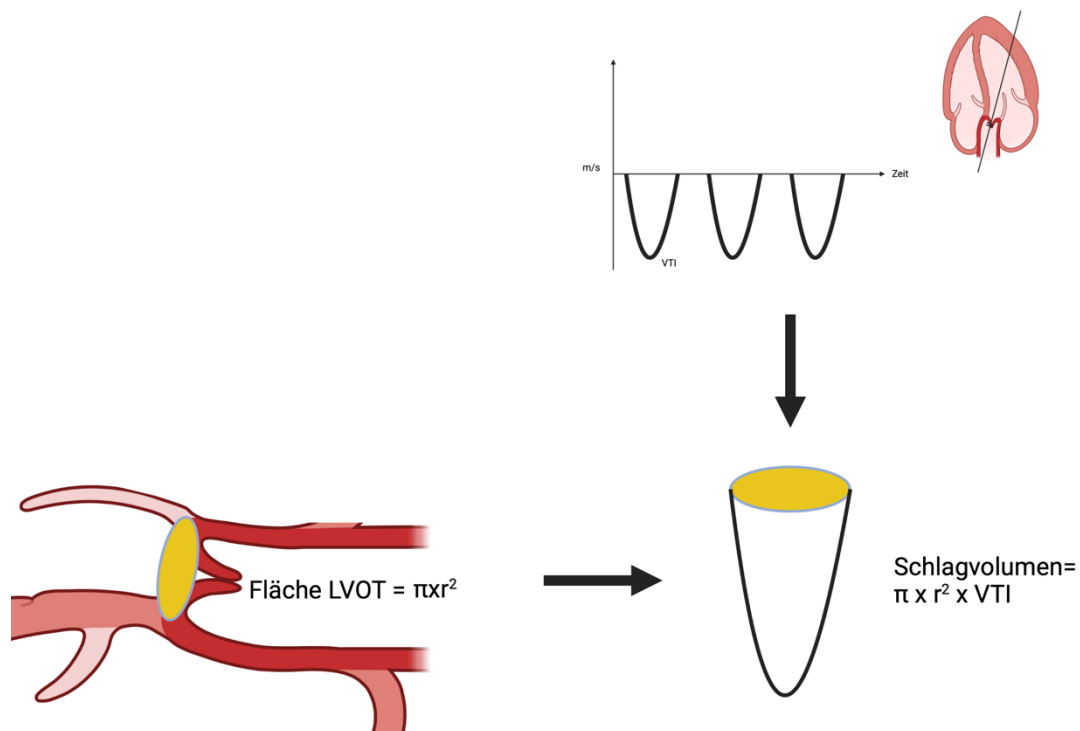


Abbildung 8: Messung des Schlagvolumens in der transthorakalen Echokardiographie

In gesunden Patient:innen ohne Mitralklappeninsuffizienz sollte das Schlagvolumen über beiden Klappen gleich sein. Da auch die Fläche beider Klappen konstant bleibt, ist der Mitralklappen-Aortenklappen-VTI-Quotient (VTI mitral/VTI aortic) proportional zum Regurgitationsvolumen. Der mittlere VTI mitral/VTI aortic liegt beim Gesunden bei 0,8, Werte über 1,4 deuten auf eine schwere MI hin. Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass die Form des Jets diese nicht beeinflusst. Jedoch können gleichzeitig vorliegende Mitralklappen- oder Aortenklappenerkrankungen zu einer Verfälschung des VTI und damit des Quotienten führen. (82)

3.2.4 Quantitative Parameter

Die PISA (Proximal Isovelocity Surface Area) beruht auf der Methode der Flusskonvergenzzonen. (83) Diese besagt, dass sich vor der Regurgitationsöffnung durch Flussbeschleunigung zur Bildung von konzentrischen Halbschalen mit jeweils gleicher Flussgeschwindigkeit kommt. Nach dem Kontinuitätsprinzip ist die Flussrate in jeder Halbschale und auch in der Regurgitationsöffnung konstant.

Die Flussrate Q errechnet sich mit:

$$Q = 2 \times \pi \times r^2 \times V_r$$

V_r ist hierbei die Geschwindigkeit einer jeden Halbschale.

Bei der Bestimmung der Geschwindigkeit der äußersten Halbschale macht man sich das Phänomen des Aliasing zunutze, welches auftritt, wenn im Farbdoppler Geschwindigkeiten über dem Nyquist-Limit analysiert werden. Dies erreicht man durch Verschiebung des Limits in Richtung des Regurgitationsjets auf 30-40cm/s. Durch einen Farbumschlag wird nun die äußerste Schale der Flusskonvergenzzone ersichtlich, deren Geschwindigkeit dem eingestellten Nyquist-Limit entspricht. (81) Der maximale Regurgitationsfluss ist nun:

Maximaler Regurgitationsfluss:

$$RF (ml/s) = 2\pi r^2 \times V_{alias}$$

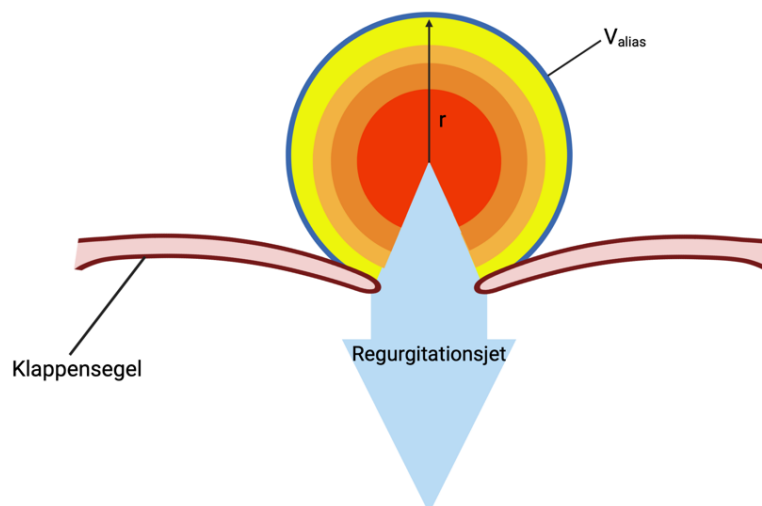


Abbildung 9: Darstellung der „Proximal IsovLOCITY Surface Area“ (PISA)

Effektive Regurgitations-Öffnungsfläche (EROA):

$$EROA (mm^2) = \frac{RF}{MI_{vmax}}$$

Regurgitationsvolumen:

$$RegVol (ml/Schlag) = EROA \times VTI_{Mitralklappe}$$

Bei der PISA-Methode kann es trotz aller Vorteile zu Messungenauigkeiten kommen. Einerseits ist das gemessene Volumen von der Dauer der Regurgitation abhängig. Bei VHF können durch die unregelmäßigen Kontraktionen Volumenschwankungen entstehen. Zudem kann das Regurgitationsvolumen bei einer elliptischen Regurgitationsöffnungsfläche (wie z.B. bei fMI) unterschätzt werden. Es sollte darauf geachtet werden, dass die cw-Doppler-Messung und die Messung der PISA zum gleichen Zeitpunkt einer Kontraktion gemessen werden. Die EROA multipler Jets kann addiert werden. Das Auftreten exzentrischer Jets kann sowohl die Bestimmung der PISA als auch der cw-Doppler-Kurve erschweren. (84)

3.3 Diagnostik der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Wie bei der Evaluation der Mitralklappe, ist die TTE das diagnostische Mittel der ersten Wahl zur Untersuchung der Trikuspidalklappe (TK). Bei spezifischeren Fragestellungen wie zum Beispiel Endokarditiden oder zur Operationsplanung kommt auch die TÖE zum Einsatz. Die für die Evaluation der TK verwendeten TTE-Achsen sind der 4-Kammer-Blick, die parasternal lange und kurze Achse und die subkostale Achse. In Tabelle 2 ist die leitliniengerechte echokardiographische Schweregradeinteilung übersichtsweise dargestellt.

<u>Qualitative Parameter</u>	<u>Leichtgradig</u>	<u>Mittelgradig</u>	<u>Hochgradig</u>
Jet-Morphologie	Klein, schmal, kurz, zentral	Intermediär	Großer zentraler oder exzentrischer (>50% der LAF)

			Jet, der die posteriore Wand des LA erreicht
Fluss-Konvergenz-Zone	Nicht vorhanden/Klein	Intermediär	Groß
Cw-Doppler	Schwach, parabelförmig	dicht, parabelförmig	Dicht, dreieckig
<u>Semiquantitative Parameter</u>			
VC (mm)	<3	3-6.9	≥7
Lebervenen Fluss	Systolische Dominanz	„Systolic blunting“	Systolische Flussumkehr
„Tricuspid inflow“	A-Welle dominant	Variabel	E-Welle dominant (>1.0m/s)
PISA-Radius (cm)	≤0.3	0.6-0.9	>0.9
<u>Quantitative Parameter</u>	<3	3-6.9	≥7
EROA (mm²)	<20	20-39	≥40
Regurgitationsvolumen (ml)	<30	30-44	≥45

Tabelle 2: Leitliniengerechte echokardiographische Schweregradeinteilung der Trikuspidalklappeninsuffizienz (81, 82)

Aktuell wird eine neue Graduierung des Schweregrades diskutiert. Diese liegt darin begründet, dass unter dem Begriff „hochgradig“ eine große Anzahl verschieden schwerer TI subsummiert werden, die mit der Neueinführung der transcatheter edge-to-edge (TEER)-Devices behandelt werden können, aber trotz einer Verbesserung klinischer und kardialer Parameter weiterhin im TI-Stadium „hochgradig“ verbleiben würden. Hahn et al. waren die Ersten, die eine neue Einteilung mit genauerer Differenzierung des Schweregrades „hochgradig“ vorschlugen. (85)

Parameter	Leicht	Mittelgradig	Hochgradig	Massiv	Sintflutartig („torrential“)
VC (mm)	<3	3-6.9	7-13	14-20	≥21

EROA (mm²)	<20	20-39	40-59	60-79	≥80
----------------------------------	-----	-------	-------	-------	-----

Tabelle 3: Vorschlag zur echokardiographischen Schweregradeinteilung der TI. (83)

Es konnte gezeigt werden, dass in diesen neueingeführten Subgruppen eine höhere Mortalität und schlechtere RV-Funktion existieren und diese besonders stark von einer TEER-Therapie profitieren. (86, 87)

Insgesamt ähneln die Kriterien für die Schweregradeinteilung der TI sehr denen der MI. Jedoch ist die Trikuspidalklappe Teil des Niederdrucksystems des Kreislaufes, wodurch es zu einem geringeren Druck und geringeren Geschwindigkeiten des Insuffizienzjets kommt. Dies hat Einfluss auf die Fluss-Konvergenzzone, Regurgitationsvolumina und die Jet-Größe. (88) Außerdem ist die TI wesentlich abhängiger von Vor- und Nachlast als die MI, weshalb bei der Graduierung auf einen balancierten Volumenhaushalt des Patient:innen geachtet werden sollte. (89)

3.3.1 Strukturelle Parameter – Anatomie von rechtem Ventrikel und rechtem Atrium

Eine Dysfunktion des rechten Ventrikels (RV) kann Ursache oder Folge einer TI sein und beruht auf einer Volumenüberladung. Erkennbar wird die Volumenüberladung durch eine Dilatation des RV und eine in der Diastole stattfindende paradoxe Bewegung des Septums in Richtung des LV. (84, 90) Außerdem zeigt sich die tricuspid annular systolic excursion (TAPSE) als Maß für die Funktion des rechten Ventrikels eingeschränkt (<16mm). Die RV-Strain-Analyse und 3D-Messung der RV-Volumina können weitere Informationen über die Funktion des rechten Ventrikels liefern. (21)

Bei der afTI konnte gezeigt werden, dass es zu einer Dilatation der basalen Anteile des RV kommt. (61) Hierzu kann der RV-Inflow-Tract vermessen werden. Auch eine Dilatation des rechten Atriums kann Folge oder Grund einer TI sein. Diesbezüglich sollten sowohl der rechtsatriale Durchmesser (RAD) und das rechtsatriale Volumen (RAV) quantifiziert werden. Ebenso wird der Durchmesser der V. cava inferior vermessen.

3.3.2 Qualitative Parameter – Klappensegel und Insuffizienzjet

Wie bei der MI ist es wichtig die Struktur und Bewegung der TK zu erfassen. Mit der 2D-TTE ist es nicht möglich alle Segel der TK simultan darzustellen, weshalb die

Angulation von allen genannten Achsen durchgeführt werden sollte. (91) Hierbei können eventuelle Klappendefekte wie eine Perforation, Endokarditis oder auch Hyper-(Carpentier Typ II – Prolaps) oder Hypomotilität (Carpentier Typ III – Restriktion) festgestellt werden. Außerdem sollte die Breite des TA (<40mm) vermessen werden. Ausgeprägte Koaptationsdefekte oder starkes Tethering können schon hier einen Hinweis auf ausgeprägte Insuffizienzen geben. (89)

Die Jet-Größe und Richtung eignen sich, um einen orientierenden Eindruck über die TI zu gewinnen, haben jedoch einige Limitationen. Dies liegt daran, dass die Insuffizienzjet-Fläche hauptsächlich abhängig vom Jet-Momentum abhängig ist.

Wenn gilt:

$$\begin{aligned} \text{Momentum (m)} &= \text{Fluss (Q)} \times \text{Geschwindigkeit (v)} \\ &= \text{Öffnungsfläche (A)} \times \text{Geschwindigkeit (v)} \\ &\quad \times \text{Geschwindigkeit (v)} \end{aligned}$$

dann ist das Momentum, welches generiert wird, hauptsächlich von der Flussgeschwindigkeit abhängig. Eine um die Hälfte geringere Geschwindigkeit über der Klappe hat demnach einen viermal kleineren Jet-Fläche zur Bedeutung. (88) Dies ist insbesondere deshalb relevant, da im kleinen Kreislauf wesentlich andere Druck- und Geschwindigkeitsbedingungen vorliegen. Außerdem sind exzentrische, auf die RA-Wände auftreffende („impinging“) Insuffizienzjets um bis zu 75% kleiner als zentrale Jets. (92)

Die Form und Dichte der Geschwindigkeitskurve des Insuffizienzjets, gemessen mit dem cw-Doppler, ist ein qualitativer Parameter, um die TI zu beurteilen. Bei einem schnellen Anstieg des Drucks im rechten Atrium, was bei höhergradigen TIs der Fall ist, kommt es zu einem schnelleren Anstieg des transvalvulären Gradienten und die Form der cw-Kurve ist dreiecksförmig und dichter als bei leichten TIs. Hier zeigen sich parabelförmige Kurven, die den Verlauf des Druckes im rechten Ventrikel während der Systole widerspiegeln. Die Spitzengeschwindigkeit selbst lässt keine Aussage über den Schweregrad zu. So sind bei massiven TIs die Spitzengeschwindigkeiten über der Klappe sehr niedrig (<2,5m/s). (88)

3.3.3 Semiquantitative Parameter

Die Vena contracta als die engste Stelle des Regurgitationsjets wird auch bei der TI als semiquantitativer Parameter zur Quantifizierung des Schweregrades eingesetzt und eine VC >7mm ist ein unabhängiger Prädiktor für einen ungünstigen Verlauf. Durch die elliptische Form der Regurgitationsöffnung ist zu beachten, dass die septo-lateralen und antero-posterioren VC-Weiten signifikant differieren. (93)

Über der Trikuspidalklappe ergibt die Messung der Geschwindigkeit des Blutflusses mittels pw-Doppler eine typische Kurve, die wie bei der Mitralklappe in E-Welle, Diastase und A-Welle eingeteilt wird. Die E-Welle entspricht der diastolischen Füllung des RV und steigt (in Abwesenheit einer Trikuspidalstenose) bei einer TI an. Eine Vmax von >1 m/s kommt einer schweren TI gleich. (54)

Analog zur MI und der Messung des Pulmonalvenenflusses mittels pw-Doppler, ist es möglich den Fluss in der Vena hepatica communis zu messen. Im gesunden Patient:innen ist während der Systole ein antegrader Fluss mit einer kurzen Unterbrechung während der Rückwärtsbewegung der Trikuspidalklappe zu sehen. Bei massiven Insuffizienzen findet eine Umkehrung des Flusses während der Systole statt, ist jedoch nicht obligat. Jedoch ist diese Messung nicht valide bei VHF, erhöhten RA-Drücken und bei eingeschränkter rechtsventrikulärer und -atrialer Compliance. (54)

3.3.4 Quantitative Parameter

Die Bestimmung der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) und des Regurgitationsvolumens (RVol) mittels PISA ist auch bei der TI möglich und hat den gleichen theoretischen Hintergrund wie bei der MI. Jedoch hat diese Methode auch bei der TI gewisse Limitationen. Die Regurgitationsöffnung ist bei der TI häufig elliptisch statt rund, was dazu führen kann, dass sich keine exakten Hemisphären in der proximalen Flusskonvergenzzone bilden. Weiterhin kann durch die sehr niedrigen Flussgeschwindigkeiten bei schweren TIs eine Unterschätzung des Regurgitationsvolumens auftreten. (88, 94)

3.4 Rhythmisierung

Die Rhythmisierung des VHF erfolgt anhand der aktuellen Leitlinien nach den oben beschriebenen therapeutischen Möglichkeiten.

3.5 Endpunkte

Primärer Endpunkt dieser Studie war das Erreichen einer Verbesserung der Klappenfunktion um mindestens einen Punkt, bei einer Schweregradeinteilung 1-3 (leicht-, mittel-, hochgradig) bei der Mitralsuffizienz und 1-5 (leicht-, mittel-, hochgradig, massiv, sintflutartig) bei der Trikuspidalklappe nach drei Monaten. Weitere Endpunkte war der klinische Verlauf gemessen mittels NYHA- und EHRA-Stadien und klinischen Symptomen (Dyspnoe, periphere Ödeme). Außerdem wurde der Verlauf von echokardiographischen atrialen (LAD, LAV, RAD, RAV), ventrikulären (LVEF, LVEDD, IVSD, TAPSE, PAP) und valvulären (MA-Breite, Koaptationstiefe, RV-Inflow) Parametern gemessen.

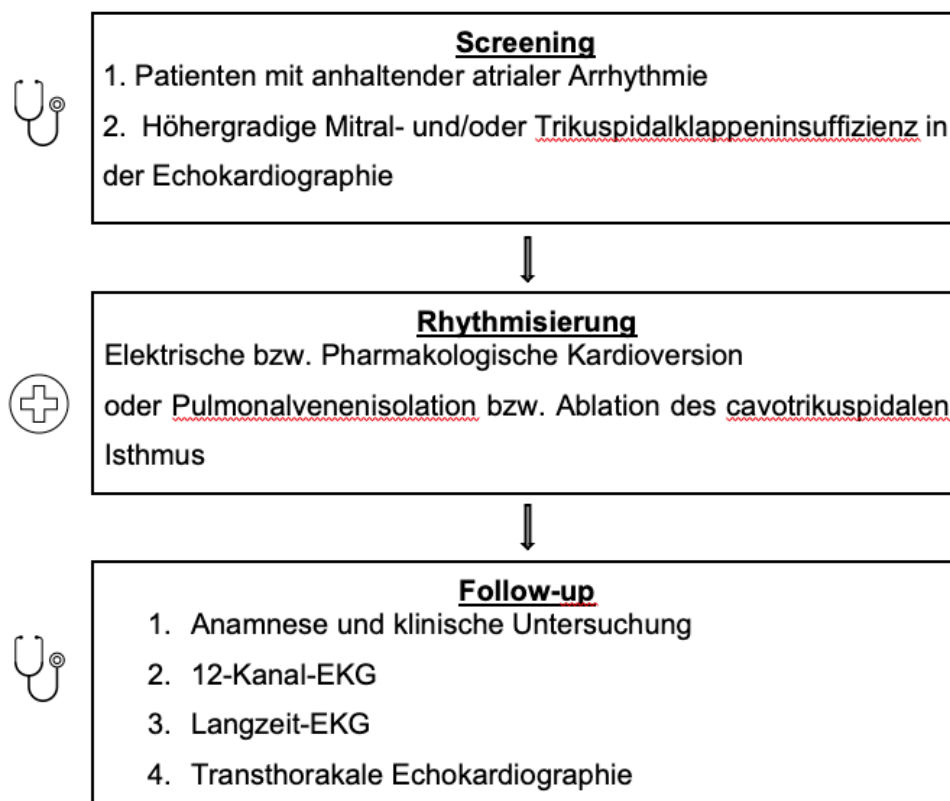


Abbildung 10: Schematische Darstellung des Studienablaufs

3.6 Datenschutz

Die Erhebung der Daten erfolgte nach schriftlicher Einwilligung der Patient:innen unter Einhaltung des Bundesdatenschutzgesetzes. Patient:innen wurden mündlich sowie schriftlich über die anonymisierte Verwendung ihrer Daten aufgeklärt. Die Satzung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis der Charité-Universitätsmedizin wurde eingehalten.

3.7 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen und Rechnungen wurden mit SPSS-Software, Version 29.0.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Kontinuierliche Variablen werden bei parametrischen Daten mit dem Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) aufgeführt, bei nicht-parametrischen Daten wird der Median mit Interquartilsabständen angegeben. Kategoriale Variablen werden in absoluten Zahlen und relativ in Prozent angegeben. Für die statistische Berechnung verbundener Stichproben wurde bei Normalverteilung der t-Test verwendet, bei nicht-parametrischen Daten wurden diese mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet. Für die statistische Analyse kategorialer Variablen kam bei verbundenen Stichproben der McNemar-Test zur Anwendung. Bei unverbundenen Stichproben erfolgte die statistische Analyse bei Normalverteilung mit dem t-Test für unverbundene Stichproben. Bei nicht-normalverteilten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Für kategoriale Variablen kam der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung.

4. Ergebnisse

4.1 Patient:innencharakteristika

Insgesamt wurden 80 Patient:innen mit mindestens mittelgradiger MI und/oder TI und gleichzeitig vorliegendem VHF oder Aflut prospektiv in die Studie eingeschlossen. Es zeigte sich ein insgesamt altes (Durchschnittsalter 73,7 Jahre) und geschlechterspezifisch homogenes (54% weiblich) Kollektiv. 89% der Patient:innen hatten zum Zeitpunkt des Einschlusses persistierendes VHF; 11% präsentierten ein persistierendes Aflut. 74% der Patient:innen wurden mit einer mindestens mittelgradigen MI eingeschlossen. 71% wiesen eine mindestens mittelgradige TI auf. Im Gesamten wiesen die Patient:innen multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Die Mehrheit litt an arteriellem Hypertonus (62.5%) und ein Drittel (35%) der Patient:innen war an Herzinsuffizienz erkrankt. Die meisten Patient:innen hatten zum Zeitpunkt der Diagnose mittelstarke bis starke (EHRA IIa - IV) VHF-Symptome. Insgesamt wurden 56,3% durch eine VHF- oder Vorhofflatter-Ablation rhythmisiert; 43,7% der Patient:innen erhielten eine elektrische und/oder pharmakologische Kardioversion. Tabelle 4 sind weitere allgemeine Charakteristika zum eingeschlossenen Kollektiv zu entnehmen.

Gesamtzahl Patient:innen		n = 80
Alter (Jahre)	median (25-75%)	73.7 (68.0-81.0)
Weibliches Geschlecht	N (%)	43 (54)
BMI (kg/m ²)	mean ± sd	26.3 ± 5.5
CHA2DS2-VASc	median (25-75%)	3.7 (3.0-5.0)
Arterieller Hypertonus	N (%)	50 (62.5)
KHK	N (%)	25 (31.3)
Myokardinfarkt	N (%)	8 (10.0)
Herzinsuffizienz	N (%)	28 (35.0)
Mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz (Grad 2-3)	N (%)	59 (73.8)
Grad 2 MI	N (%)	47 (58.8)
Grad 3 MI	N (%)	12 (15.0)

Mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (Grad 2-5)	N (%)	57 (71.3)
Grad 2 TI	N (%)	41 (51.2)
Grad 3 TI	N (%)	12 (15.0)
Grad 4 TI	N (%)	3 (3.8)
Grad 5 TI	N (%)	1 (1.3)
ICD/Schrittmacher	N (%)	12 (15.0)
CRT	N (%)	2 (2.5)
COPD	N (%)	9 (11.3)
Diabetes	N (%)	13 (16.3)
Persistierendes VHF	N (%)	71 (88.8)
Persistierendes Aflut	N (%)	9 (11.2)
<i>Baseline Symptome</i>		
Dyspnoe	N (%)	62 (77.5)
EHRA Klasse I	N (%)	5 (6.3)
EHRA Klasse IIA	N (%)	11 (13.8)
EHRA Klasse IIB	N (%)	22 (27.5)
EHRA Klasse III	N (%)	34 (42.5)
EHRA Klasse IV	N (%)	8 (10)
<i>VHF/-fluttern Behandlung</i>		
Kardioversion	N (%)	35 (43.8)
Pulmonalvenenisolation/Vorhofflatter-Ablation	N (%)	45 (56.3)
Klasse Ic AA	N (%)	2 (2.5)
Klasse III AA	N (%)	20 (25)
Betablocker	N (%)	73 (91.3)
Digitoxin	N (%)	2 (2.5)

Tabelle 4: Baseline Charakteristika; SD=Standardabweichung BMI= Body mass index, KHK=Koronare Herzkrankheit, MI=Mitralklappeninsuffizienz, TI=Trikuspidalklappeninsuffizienz, ICD=implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, CRT=Kardiale Resynchronisationstherapie, COPD= chronic obstructive pulmonary disease, EHRA=European Heart Association, AA=Antiarrhythmikum

4.2 Patient:innencharakteristika Mitralklappeninsuffizienz

Insgesamt wurden 59 Patient:innen mit einer mindestens mittelgradigen MI prospektiv in die Studie eingeschlossen. Nach drei Monaten waren 45 Patient:innen (76,3%) weiterhin im Sinusrhythmus. Bei 14 Patient:innen (23,7%) konnte ein Rezidiv festgestellt werden. Abbildung 11 zeigt die Veränderung des Schweregrades nach drei Monaten im Gesamtkollektiv und aufgeschlüsselt nach Rhythmus (Sinusrhythmus oder Rezidiv) im Follow-up. Unabhängig vom Rhythmus verbessern sich von der Baseline-Untersuchung zum Follow-up 57,6% der Patient:innen auf eine leichtgradige MI, der Anteil der mittelgradigen MI sinkt von 79,7% auf 28,8% und der Anteil der hochgradigen MI sinkt ebenfalls (20,3% auf 13,6%). Aufgeschlüsselt nach Rhythmus zeigt sich, dass Patient:innen mit SR im Follow-up einen deutlich höheren Anteil an leichtgradigen MI (64,4% vs. 28,6%) aufweisen. Auch der Anteil an mittel- und hochgradigen MI ist in der SR-Gruppe deutlich geringer als in der Rezidiv-Gruppe.

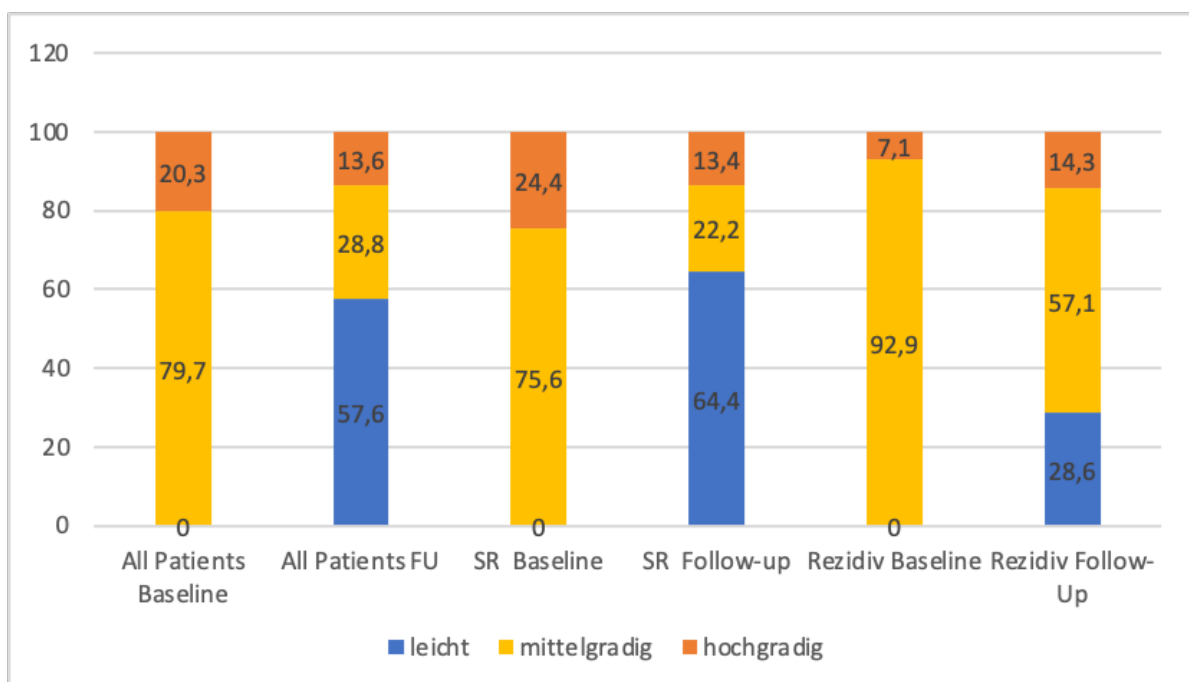


Abbildung 11: MI Schweregrad Baseline und Follow-up in %, N (gesamt)=59; n(SR)=45; n(Afib)=14

Tabelle 5 zeigt echokardiographische und symptombezogene Patient:innencharakteristika aufgeschlüsselt nach Rhythmus im Follow-up (SR oder Rezidiv). Verglichen werden Veränderungen von der Baseline zum Follow-up sowie Unterschiede zwischen SR-Gruppe und Rezidiv-Gruppe zum Zeitpunkt des Follow-ups. Beide Gruppen ähneln sich in ihrer Alters- und Geschlechterverteilung. In der SR-Gruppe zeigen sich im Vergleich zur Baseline relevante Verbesserungen hinsichtlich atrialer und ventrikulärer Parameter. Die Vena contracta als ein semiquantitatives Maß

für den Schweregrad der MI ist in der SR-Gruppe signifikant reduziert. Ebenso sind LAV und LAD relevant gemindert. Die LVEF steigt von $46\pm 13\%$ auf $54\pm 11\%$ an und die Herzfrequenz sinkt von $114\pm 22/\text{min}$ auf $66\pm 10/\text{min}$. Auch Dyspnoe und das Auftreten von peripheren Ödemen sind signifikant gemindert und 80% der Patient:innen weisen eine Verbesserung der NYHA-Klasse auf. Im Gegensatz dazu sind in der Rezidiv-Gruppe deutlich weniger relevante Änderungen feststellbar. Neben einer signifikanten Abnahme der Herzfrequenz ($108\pm 24/\text{min}$ auf $87\pm 18/\text{min}$) zeigen sich lediglich leichte Tendenzen einer Abnahme linksatrialer Parameter und einer Verbesserung der LVEF. In Bezug auf die Breite des MA zeigen sich in beiden Gruppen keine relevanten Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up, jedoch ist in der Rezidiv-Gruppe eine leichte Zunahme zu erkennen. Vergleicht man die Parameter im Follow-up zwischen beiden Gruppen, sind die Herzfrequenz, Vena contracta und die Verbesserung der NYHA-Klasse die einzigen Parameter, die sich signifikant unterscheiden. Insgesamt fällt auf, dass die SR-Gruppe schlechtere Ausgangsparameter (beispielsweise LVEF, LAV, LAD, MA) aufweist. Auch bezüglich der Schweregradverteilung der MI ist in der SR-Gruppe ist zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie eine mehr als dreifach so hohe Zahl an hochgradigen MI im Vergleich zur Rezidiv-Gruppe festzustellen (24,4% vs. 7,1%).

	Rhythm us bei FU	Baseline	Follow up	p Wert Baseline vs. FU	p Wert SR vs. AF/AFL
Alter (Jahre)	Sinus	76 (68-81)			
	Rezidiv	79 (72-82)			0.138
Weibliches Geschlecht	Sinus	22 (48.9)			
	Rezidiv	8 (57)			0.619
Herzfrequenz	Sinus	114 ± 22	66 ± 10	<0.001	
	Rezidiv	108 ± 24	87 ± 18	0.006	0.001
LVEF (%)	Sinus	46 ± 13	54 ± 11	<0.001	
	Rezidiv	49 ± 13	51 ± 12	0.548	0.387
LVEDD (mm)	Sinus	49.5 (41.75- 56.25)	49 (44.5-55)	0.668	
	Rezidiv	45.5 (41.5-56.25)	49 (44-55)	0.419	0.728
LAD (mm)	Sinus	49.5 (45-56)	46 (42-50)	0.028	

	Rezidiv	49.5 (41-53.25)	46 (39.25-49.75)	0.53	0.596
LAV (ml)	Sinus	107 (80-125)	84.5 (67.3-111.5)	<0.001	
	Rezidiv	85 (68.5-103)	82 (60-115)	0.625	0.908
Vena contracta (mm)	Sinus	6 (4-7)	3 (2-4)	0.001	
	Rezidiv	4.65 (3.9-5)	5 (3.5-5.4)	0.799	0.008
Mitralklappenannulus Durchmesser - 4CH (mm)	Sinus	42.2±4.8	41.8±4.3	0.439	
	Rezidiv	41.4±4.5	42.6±4.7	0.221	0.542
Mitralklappenannulus Durchmesser - PLAX (mm)	Sinus	41.1±3.8	40.9±4.6	0.788	
	Rezidiv	39.9±3.1	41.9±4	0.072	0.445
Koaptationstiefe - PLAX (mm)	Sinus	5 (4-6.8)	4 (2-7)	0.187	
	Rezidiv	4.6 (2-7)	6 (3-8)	0.411	0.422
Dyspnoe (%)	Sinus	38 (84.4)	9 (20)	<0.001	
	Rezidiv	9 (64.3)	10 (71.4)	1	<0.001
Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse	Sinus		36 (80)		
	Rezidiv		8 (57)		0.015
Periphere Ödeme	Sinus	18 (40)	5 (11.1)	0.002	
	Rezidiv	7 (50)	3 (21.4)	0.125	0.379

Tabelle 5: Vergleich Sinusrhythmus- vs. Rezidivgruppe – MI: n (gesamt) = 59; n(SR)=45; n(Afib) = 14; FU = Follow-up; SR=Sinusrhythmus, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDD = Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LAD = Linksatraler Durchmesser, LAV = Linksatrales Volumen, 4CH = apikaler Vierkammerblick, PLAX = Parasternal lange Achse, NYHA = New York Heart Association

4.2.1 Vergleich MI-Verbesserung vs. keine Verbesserung: Baseline

Des Weiteren wurde das Kollektiv nach dem Kriterium „Verbesserung der MI um mindestens einen Schweregrad“ in zwei Gruppen aufgeteilt. Bei 35 (59%) Patient:innen kommt es zu einer Verbesserung der MI um mindestens einen Schweregrad, 24 (41%) Patient:innen zeigen keine Verbesserung oder eine Verschlechterung der MI. Patient:innen mit MI-Verbesserung haben bezüglich ihrer echokardiographischen Parameter keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Gruppe ohne Verbesserung der MI: Jedoch lässt sich ein leichter Trend erkennen.

Patient:innen mit einer MI-Verbesserung haben initial schlechtere linksventrikuläre Funktionsparameter (LVEF 45%, LVEDD 49.5mm) als die Vergleichsgruppe (LVEF 51%, LVEDD 45mm) und die linksatrialen Dimensionen (LAV 92ml vs. 104ml) und MA-Breiten (MA 4CH 41.3mm vs. 43mm) sind weniger stark erhöht als in der Gruppe ohne MI-Verbesserung. Tabelle 6 zeigt Parameter beider Gruppen bei Einschluss in die Studie.

	MI Verbesserung	Keine MI Verbesserung	p-Wert
Alter [Jahre], median (IQR)	77 (68-81)	80 (72-82)	0.243
Weibliches Geschlecht [%]	16 (46)	14 (61)	0.430
Herzfrequenz	112±23	114±22	0.786
LVEF [%], median (IQR)	45 (35-55)	51 (40-60)	0.254
LVEDD [mm], median (IQR)	49.5 (45.25-55.75)	45 (40-57.75)	0.312
LAD [mm], median (IQR)	49.5 (44.75-56)	49.5 (43-56.5)	0.782
LAV [ml], median (IQR)	92 (80-117.25)	104 (81-124)	0.412
Vena contracta [mm], median (IQR)	5.5 (4.1-6.5)	5 (4-6)	0.307
MA-Durchmesser - 4CH [mm], mean (±SD)	41.3±4	43±5.5	0.274
MA-Durchmesser - PLAX [mm], mean (±SD)	40.3±3.4	41.5±4	0.345
Koaptationstiefe - PLAX [mm], median (IQR)	5 (4-7)	5 (2.25-6.75)	0.593
Dyspnoe [%]	30 (86)	16 (70)	0.198
Periphere Ödeme [%]	13 (37)	11 (48)	0.423

Tabelle 6: MI-Verbesserung vs. keine Verbesserung Baseline; Verbesserung n=35, keine Verbesserung n=24; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDD = Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LAD = Linksatrialer Durchmesser, LAV = Linksatriales Volumen, 4CH = apikaler Vierkammerblick, PLAX = Parasternal lange Achse,

4.2.2 Vergleich MI-Verbesserung vs. keine Verbesserung: Follow-up

Betrachtet man die Gruppen zum Zeitpunkt des Follow-ups so zeigen sich nun relevante Unterschiede mehrerer echokardiographischer und symptomatischer Parameter. Insbesondere linksatriale Maße (LAD 44mm vs. 48mm, LAV 72ml vs. 96ml) und die Breite des MA (MA 4CH 40.7mm vs. 43.7mm) sind in der Gruppe mit MI-Verbesserung deutlich niedriger. Die Vena contracta als semiquantitative Messmethode der MI zeigt sich ebenfalls deutlich niedriger als in der Gruppe ohne MI-Verbesserung. Außerdem ist die Herzfrequenz in der Gruppe mit MI-Verbesserung signifikant niedriger. Linksventrikuläre Funktion und LVEDD unterscheiden sich nicht relevant. Tabelle 7 zeigt Parameter beider Gruppen im Follow-up.

	MI Verbesserung	Keine MI Verbesserung	p-Wert
Alter [Jahre], median (IQR)	77 (68-81)	80 (72-82)	0.243
Weibliches Geschlecht [%]	16 (46)	14 (61)	0.430
Herzfrequenz	65±11	78±19	0.002
LVEF [%], median (IQR)	52 (47-63)	55 (42-61)	0.66
LVEDD [mm], median (IQR)	49 (45-54)	48 (43-55)	0.983
LAD [mm], median (IQR)	44 (40-48)	48 (45.75-51)	0.03
LAV [ml], median (IQR)	72 (61.5-109)	96 (85.5-134.5)	0.002
Vena contracta [mm], median (IQR)	2.2 (1.4-3)	5 (4-6.5)	<0.001
MA-Durchmesser - 4CH [mm], mean (±SD)	40.7±3.7	43.7±4.7	0.041
MA-Durchmesser - PLAX [mm], mean (±SD)	40.2±4.8	42.4±3.7	0.015
Koaptationstiefe - PLAX [mm], median (IQR)	4 (2-7)	5 (2-8)	0.487
Dyspnoe [%]	7 (20)	11 (48)	0.023
Verbesserung um min. eine NYHA-Klasse [%]	28 (80)	13 (57)	0.086
Periphere Ödeme [%]	2 (6)	6 (26)	0.053

Tabelle 7: MI-Verbesserung vs. keine Verbesserung Follow-up; Verbesserung n=35, Keine Verbesserung n=24; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDD = Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LAD = Linksatrialer Durchmesser, LAV = Linksatriales Volumen, 4CH = apikaler Vierkammerblick, PLAX = Parasternal lange Achse, NYHA = New York Heart Association

4.3 Patient:innencharakteristika Trikuspidalklappeninsuffizienz

Insgesamt wurden 57 Patient:innen mit einer mindestens mittelgradigen TI prospektiv in die Studie eingeschlossen. Nach drei Monaten waren 46 Patient:innen (78%) weiterhin im Sinusrhythmus. Bei 13 Patient:innen (22%) konnte ein Rezidiv festgestellt werden. Abbildung 11 zeigt die Veränderung des Schweregrades nach drei Monaten im Gesamtkollektiv und aufgeschlüsselt nach Rhythmus (Sinusrhythmus oder Rezidiv) im Follow-up. Unabhängig vom Rhythmus zeigt sich im Gesamtkollektiv eine Verbesserung des Schweregrades der TI von der Baseline zum Follow-up. Die Zahl der leichtgradigen TI steigt auf 54,4% und die Anzahl der mittelgradigen TI nimmt von 71,9% auf 36,8% ab. Auch die Zahl der höhergradigen TI nimmt ab. Betrachtet man die Schweregrade aufgeschlüsselt nach Rhythmus im Follow-up, so ist zu sehen, dass die Verbesserung des Schweregrades in der SR-Gruppe deutlich höher ausfällt als in der Rezidiv-Gruppe. Hier kommt es sogar zu einer Zunahme der massiven TI.

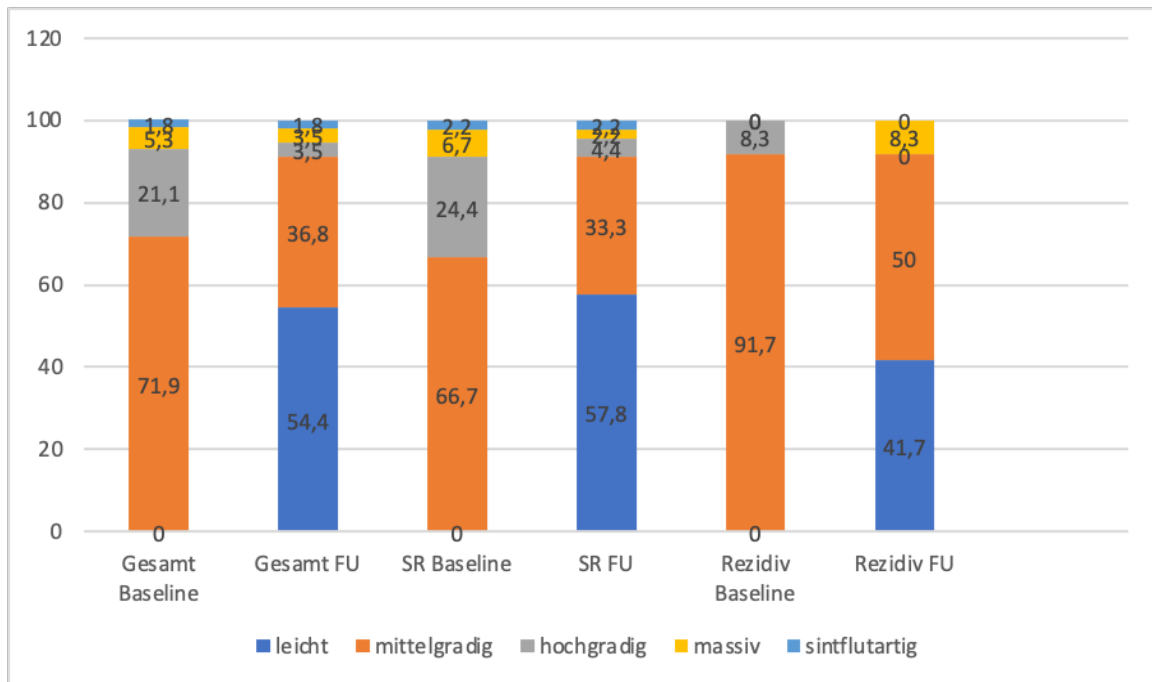


Abbildung 12: TI-Schweregrad Baseline und Follow-up in %; n(gesamt)=57, n(SR)=45, n(Reizidiv)=12

Tabelle 8 zeigt echokardiographische und symptombezogene Patient:innencharakteristika aufgeschlüsselt nach Rhythmus im Follow-up (Sinusrhythmus oder Reizidiv). Verglichen werden, wie bei der MI, Veränderungen von der Baseline zum Follow-up sowie Unterschiede zwischen SR-Gruppe und Reizidiv-Gruppe zum Zeitpunkt des Follow-ups. Beide Gruppen weisen eine ähnliche Alters- und Geschlechterverteilung auf. In der SR-Gruppe zeigen sich im Vergleich zur Baseline auch hier relevante Verbesserungen hinsichtlich atrialer und ventrikulärer Parameter. Es reduzieren sich die rechtsatrialen Dimensionen (RAD, RAV) signifikant. Die Vena contracta als semiquantitatives Maß der TI sinkt von 5,5mm auf 2,85mm ebenfalls signifikant ab. Sowohl die links- als auch rechtsventrikuläre Funktion nehmen zu (LVEF von 50% auf 55%, TAPSE von 16mm auf 21mm) und die Herzfrequenz sinkt von 109/min auf 69/min. Der RVIT als Maß für die Dilatation des rechtsventrikulären Klappenapparates sinkt nur leicht. Außerdem nehmen Dyspnoe und periphere Ödeme relevant ab. Insgesamt 82% der Patient:innen weisen eine Verbesserung der NYHA-Klasse auf. In der Reizidiv-Gruppe sind allenfalls leichte Tendenzen einer Verbesserung der rechtsatrialen Parameter zu sehen. Bei gleichbleibender rechtsventrikulärer Funktion verbessert sich auch hier die LVEF und die Herzfrequenz sinkt von 106/min auf 81/min. Vergleicht man im Follow-up die Parameter zwischen beiden Gruppen, sieht man signifikante Unterschiede bei der Herzfrequenz (69/min vs.

81/min), dem RAD (38mm vs. 44.5mm), der TAPSE (21mm vs. 17mm) und der Abnahme der NYHA-Klasse.

	Rhythmus bei FU	Baseline	Follow up	p-Wert Baseline vs. FU	p-Wert SR vs. AF/AFL
Alter (Jahre)	Sinus	77 (70.5-80.5)			
	Rezidiv	79 (72.8-82)			0.228
Weibliches Geschlecht	Sinus	27 (60)			
	Rezidiv	7 (58)			0.548
Herzfrequenz	Sinus	109±24	69±11	<0.001	
	Rezidiv	106±25	81±15	0.009	0.005
LVEF (%)	Sinus	50 (35-60)	55 (47-63)	<0.001	
	Rezidiv	50 (46-60)	55 (64)	0.35	0.953
RVIT (mm)	Sinus	41 (35-47)	39 (36-45)	0.062	
	Rezidiv	39.5 (37-48)	37.9 (34.3-46.5)	0.13	0.943
TAPSE (mm)	Sinus	16 (15-23)	21 (18.5-24.5)	0.025	
	Rezidiv	17 (14-19)	17 (15-19)	0.786	0.005
sPAP (mmHg)	Sinus	41±12	40±11	0.741	
	Rezidiv	49.5±9.7	43.8±14.1	0.258	0.763
RAD (mm)	Sinus	42.75 (38.25-51)	38 (35-45)	0.002	
	Rezidiv	44 (40.5-54)	44.5(38.3-52.8)	0.504	0.046
RAV (ml)	Sinus	71 (56.25-90)	54 (45-64)	<0.001	
	Rezidiv	73.5 (56.3-100.8)	69 (46-107)	0.021	0.15
Vena contracta (mm)	Sinus	5.5 (4.6-7.25)	2.85 (2-4)	<0.001	
	Rezidiv	5.8 (4.9-6.4)	4 (2.8-4.9)	0.2	0.3
Dyspnoe (%)	Sinus	37 (82)	12 (27)	<0.001	
	Rezidiv	8 (67)	7 (57)	1	0.081
Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse	Sinus		37 (82)		
	Rezidiv		5 (42)		0.009
Periphere Ödeme (%)	Sinus	17 (38)	6 (13)	0.007	
	Rezidiv	5 (42)	0 (0)	*	0.325

Tabelle 8: Vergleich Sinusrhythmus- vs. Rezidivgruppe - TI: n (gesamt) = 57; n (SR)=45; n (Afib) = 12; FU = Follow-up; SR=Sinusrhythmus, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RVIT = Rechtsventrikulärer Einflusstrakt Durchmesser, TAPSE = Tricuspid annular plane systolic excursion, PAP = pulmonalarterieller Druck RAD = Rechsatrialer Durchmesser, RAV = Rechsatriales Volumen, NYHA = New York Heart Association

4.3.1 Vergleich TI-Verbesserung vs. keine Verbesserung: Baseline

Auch hier wurde die Kohorte nach dem Kriterium „Verbesserung der TI um mindestens einen Schweregrad“ in zwei Gruppen aufgeteilt. Bei 40 (70%) Patient:innen kommt es zu einer Verbesserung der TI um mindestens einen Schweregrad; 17 (30 %) Patient:innen zeigen keine Verbesserung oder eine Verschlechterung der TI. Patient:innen mit TI-Verbesserung haben initial signifikant schlechtere linksventrikuläre Funktion (LVEF 46% vs. 55%), die rechtsventrikuläre Funktion ähnelt sich (TAPSE 17mm vs. 16mm). Hinsichtlich der rechtsatrialen Dimensionen (RAV 75ml vs. 64ml, RAD 43mm vs. 41mm) und des RVIT (40mm vs. 41mm) sind keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Tabelle 9 zeigt Parameter beider Gruppen bei Einschluss in die Studie.

	TI Verbesserung	Keine TI Verbesserung	p-Wert
Alter [Jahre]	76.5 (70-81)	77 (68-81)	0.199
Weibliches Geschlecht [%]	23 (58)	11 (65)	0.770
Herzfrequenz, mean (±SD)	111±23	101±26	0.209
LVEF [%], median (IQR)	46 (35-59)	55 (50-65)	0.007
RVIT [mm], median (IQR)	40 (37-46.8)	41 (34.5-49)	0.979
TAPSE [mm], median (IQR)	17 (14-23)	16 (16-18)	0.722
PAP [mmHg] mean (±SD)	43±12	42±15	0.480
RAD [mm], median (IQR)	43 (40-52)	41 (35.5-50.5)	0.246
RAV [mm], median (IQR)	75 (57-95)	64 (53-90)	0.382
Vena contracta [mm], median (IQR)	5.6 (4.9-7.5)	5.5 (4.2-6.8)	0.183
Dyspnoe [%]	34 (85)	11 (65)	0.152
Periphere Ödeme [%]	16 (40)	6 (35)	0.776

Tabelle 9: TI-Verbesserung vs. keine Verbesserung Baseline; Verbesserung n=40, keine Verbesserung n=17; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RVIT = Rechtsventrikulärer Einflusstrakt Durchmesser, TAPSE = Tricuspid annular plane systolic excursion, PAP = pulmonalarterieller Druck RAD = Rechsatrialer Durchmesser, RAV = Rechsatriales Volumen, NYHA = New York Heart Association

4.3.2 Vergleich TI-Verbesserung vs. keine Verbesserung: Follow-up

Betrachtet man die Gruppen zum Zeitpunkt des Follow-ups so zeigen sich signifikante Unterschiede in Bezug auf mehrere echokardiographische und symptomatische Parameter. Neben der Vena contracta ist auch die Herzfrequenz in der Gruppe mit TI-Verbesserung signifikant niedriger. Auch der sPAP ist deutlich niedriger. Insgesamt zeigen sich jedoch bezüglich rechtsatrialer und links- und rechtsventrikulärer Funktion keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Auch der RVIT ist in beiden Gruppen ähnlich breit. Tabelle 10 zeigt Parameter beider Gruppen im Follow-up.

	TI Verbesserung	Keine TI Verbesserung	p-Wert
Alter [Jahre]	76.5 (70-81)	77 (68-81)	0.199
Weibliches Geschlecht [%]	23 (58)	11 (65)	0.770
Herzfrequenz, mean (\pm SD)	68 \pm 9	80 \pm 16	<0.001
LVEF [%], median (IQR)	55 (48-62)	55 (49-63)	0.937
RVIT [mm], median (IQR)	38.5 (36-45)	38.7 (34.5-47.5)	0.565
TAPSE [mm], median (IQR)	21 (18-25)	21 (15.5-22.5)	0.496
PAP [mmHg] mean (\pm SD)	38 \pm 10	48 \pm 11	0.024
RAD [mm], median (IQR)	39 (35-45.3)	39 (36-52.5)	0.333
RAV [mm], median (IQR)	56 (44.8-64)	55 (45-85)	0.489
Vena contracta [mm], median (IQR)	2 (2-4)	4.4 (4-9.5)	<0.001
Dyspnoe [%]	12 (30)	7 (42)	0.541
Verbesserung um min. eine NYHA-Klasse [%]	32 (80)	10 (59)	0.113
Periphere Ödeme [%]	4 (10)	2 (12)	1

Tabelle 10: TI-Verbesserung vs. keine Verbesserung Follow-up; Verbesserung n=40, keine Verbesserung n=17; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RVIT = Rechtsventrikulärer Einflusstrakt Durchmesser, TAPSE = Tricuspid annular plane systolic excursion, PAP = pulmonalarterieller Druck, RAD = Rechtsatrialer Durchmesser, RAV = Rechtsatriales Volumen, NYHA = New York Heart Association

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

In dieser prospektiven Studie wurde die Auswirkung der akuten Rhythmisierung atrialer Arrhythmien auf signifikante AV-Klappeninsuffizienzen untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse der Studie sind folgende:

- Drei Monate nach Rhythmisierung kommt es zu einer Verbesserung der MI und TI
- Diese ist bei Patient:innen im SR stärker ausgeprägt als bei Patient:innen mit Rezidiv
- Auch bei Patient:innen im Rezidiv kommt es zum Teil zu einer Verbesserung des MI/TI-Schweregrades
- Es kommt zu einer Verbesserung atrialer und ventrikulärer Parameter sowohl im SR als auch bei VHF-Rezidiv
- Sowohl die atriale als auch die ventrikuläre Dysfunktion scheinen im VHF zur Entstehung einer signifikanten MI/TI beizutragen

5.1 Mitralklappeninsuffizienz

5.1.1 Mögliche Ursachen der Verbesserung der MI im SR

Die verfügbaren Daten zum Einfluss der Wiederherstellung des Sinusrhythmus auf die afMI sind insgesamt noch begrenzt. Dennoch fügt sich das Ergebnis unserer vorliegenden Studie nahtlos in die von anderen Autoren erhobenen Daten ein. Durch die Rhythmisierung kam es im SR zu einer Reduktion der höhergradigen MI von 100% auf 36%, während im VHF 71% der Patient:innen weiterhin eine höhergradige MI aufwiesen

Eine mögliche Ursache für die Verbesserung der MI im SR könnte im anatomischen Remodeling des linken Atriums liegen. Bereits 2011 beschrieb Gertz et al. die Assoziation von VHF mit der Entstehung der afMI. In ihrer retrospektiven Studie zeigten sie bei 54 Patient:innen, dass eine Rhythmisierung des VHF zu einer Abnahme des MI-Schweregrades führte. Im Sinusrhythmus hatten nur noch 24% der Patient:innen eine höhergradige MI. Dies führen die Autoren auf das anatomische Remodeling zurück, bedingt durch eine reduzierte Volumenbelastung im SR. Sie

beobachteten eine Abnahme des Mitralklappenannulus und des linksatrialen Volumens (LAVI 27.4 ml/m² zu 23.7 ml/m², p = 0.02). (38)

Im Laufe der Jahre konnten weitere Studien ähnliche Ergebnisse reproduzieren. Nishino et al. zeigten, dass durch eine VHF-Rhythmisierung eine Verbesserung des MI-Schweregrades erreicht werden kann. Bei insgesamt 43 Patient:innen, die sich einer VHF-Ablation unterzogen, wurde 6 Monate später in der 3D TEE eine Abnahme der MI-Jet-Fläche festgestellt (-1.0±2.0 cm², p=0.001). Auch hier beobachteten die Autoren ein reverses Remodeling des linken Atriums nach RF-Ablation. Sie dokumentierten ebenfalls eine signifikante Abnahme des atrialen Volumens (50.5 ml/m² zu 36.4 ml/m², p<0.001) sowie des Mitralklappenannulus. Sowohl die anteroposterioren als auch mediolateralen Durchmesser und die MA-Fläche (5.32±0.91 cm²/m² zu 4.73±0.76 cm²/m², p<0.001) zeigten eine Verringerung. (95)

Auch Soulat-Dufour et al. konnten in einer groß angelegten prospektiven Studie mit 114 Patient:innen nachweisen, dass sich durch die Wiederherstellung des SR nach 6 und 12 Monaten insbesondere ein Remodeling der Atria, jedoch auch der Ventrikel einstellte. Parallel dazu war eine deutliche Abnahme der Vena contracta als Maß für den MI-Schweregrad zu beobachten. Die Autoren führten dies insgesamt auf das anatomische Remodeling zurück.(77)

Ein weiterer Faktor für die Verbesserung der MI im SR könnte ein funktionelles Remodeling des linken Atriums sein. Dies ergaben Untersuchungen von Deferm et al. im Jahr 2022. In einer prospektiven Studie wurden 53 Patient:innen mit persistierendem VHF und erhaltener LV-Funktion mittels 3D TEE untersucht, mit einem Follow-up 6 Wochen nach Kardioversion in den SR. Zwar zeigte sich auch hier eine Abnahme der MI (EROA 0.15 (0.1-0.23) vs. 0.09 (0.05-0.12), p<0.001), jedoch führten die Autoren dies auf funktionelle Veränderungen im SR im Vergleich zum VHF zurück. Sie dokumentierten, dass es im SR unabhängig von der LA-Größe zu einer verstärkten präsysolischen annulären Kontraktion kam, was zu einer verbesserten Koaptation der Mitralklappe führte.(96)

Ein weiterer Aspekt, der eine Rolle bei der Rückbildung der MI im SR spielt, ist die Veränderung der ventrikulären Anatomie und Funktion. Einerseits ist VHF häufig die

Folge eines kardialen Remodelings bei Herzinsuffizienz. Andererseits kann VHF zu einer Beeinträchtigung sowohl des linksventrikulären Strains als auch der LVEF führen. Über diesen Mechanismus kann VHF zur Entstehung einer vfMI beitragen. Durch die Wiederherstellung des SR kommt es zur Umkehrung des linksventrikulären Remodelings und die LVEF nimmt zu. Soulat-Dufour et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass sich die links- und rechtsventrikulären Volumina bis auf den ED LVVi nach Wiederherstellung des SR verbesserten. (77) Bei Patient:innen ohne offensichtliche LVEF-Einschränkung, jedoch mit Verschlechterung des zirkumferentiellen und longitudinalen LV-Strains, könnte eine Verbesserung des LV-Strains zur Minderung der MI beitragen. (29) Masuda et al. zeigten, dass es nach Katheterablation von VHF sowohl bei Patient:innen mit afMI (LVEF >40%) als auch mit vfMI (LVEF <40%) zu einer Verbesserung des MI-Schweregrades kam (64% vs 52%). Trotz deutlich dilatierter Vorhöfe hatten Patient:innen mit verbesserter vfMI im Vergleich zu Patient:innen mit nicht-verbesselter vfMI keine Verbesserung der linksatrialen Parameter. Dies lässt darauf schließen, dass in diesem Patient:innenkollektiv die linksatriale Dilatation bei der Entstehung der MI eine geringere Rolle spielt. Vielmehr scheint die Verbesserung der LVEF und der linksventrikulären Volumina einen reduzierenden Einfluss auf die Tetheringkräfte zu haben und die Tetheringhöhe nimmt ab. (97) In dieser Studie ergaben sich nach der Wiederherstellung des SR signifikante Veränderungen ventrikulärer Parameter wie Herzfrequenz, LVEF und damit auch der Tetheringhöhe. Zudem nahm die Restriktion der Klappensegel ab. Dennoch deuten Hinweise darauf hin, dass auch bei reduzierter LVEF atriale Mechanismen an der Entstehung und Aufrechterhaltung der MI beteiligt sind. Van der Bijl et al. zeigten dies bei Patient:innen mit einer mindestens mittelgradigen MI und einer LVEF <35%, die ein CRT-Gerät implantiert bekamen. Nach einem Follow-up von 6 Monaten zeigte sich, dass Patient:innen mit SR zu Beginn eine stärkere Rückbildung der vfMI aufwiesen als Patient:innen mit VHF (46% vs. 31%). (98) Dieses Ergebnis ist besonders bemerkenswert, da beide Gruppen eine ähnliche Verbesserung des linksventrikulären endsystolischen Volumens aufwiesen (28% vs. 32%). (98)

Eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie kann supportiv bei TCM über die Verbesserung der LV-Funktion einen Effekt auf die MI haben. Es konnte gezeigt werden, dass eine Betablocker-Therapie bei HFrEF zu einer Verbesserung der MI

führt. (99) ACE-Hemmer hemmen auch das Remodeling der Vorhöfe bei persistierendem VHF, was die atriale und damit auch annuläre Kontraktion positiv beeinflussen könnte. (100) Eingesetzt als Antihypertensiva verhindern sie eine Progression von paroxysmale VHF in persistierendes VHF. (101)

Weiterhin ist bekannt, dass das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das B-type natriuretische Peptid (BNP) im Herzen antifibrotisch und antihypertroph wirken. (102) Hier setzen die Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNI) an, die den Abbau von ANP und BNP hemmen. Es ist nachgewiesen, dass es unter Behandlung mit Sacubitril/Valsartan zu einer Steigerung der LVEF und zum reversen Remodeling im linken Ventrikel kommt. (103, 104) Die antifibrotische Wirkung der ARNI könnte ähnlich wie die ACE-Hemmer durch ihre Wirkung auf Vorhofebene zu einer Abnahme der afMI führen. Dafür spricht auch, dass es durch eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan zu einer Verbesserung der atrialen Kontraktilität in Form des linksatrialen Reservoir Strains (LARS) kommt. (105) Zudem scheint Sacubitril/Valsartan auch einen direkten antiarrhythmischen Effekt im atrialen Myokard zu haben. (106)

Brown et al. zeigten, dass eine Behandlung mit Dapagliflozin bei Patient:innen mit Typ 2 Diabetes und linksventrikulärer Hypertrophie zu einer Verbesserung des linksventrikulären longitudinalen Strains führen kann. Dies könnte auf die den SGLT-2-Hemmern zugeschriebenen antifibrotischen und proenergetischen Effekte zurückzuführen sein. (107) Kishima et al. untersuchten Patient:innen mit Typ 2 Diabetes und VHF, die eine Katheterablation erhielten. Es wurde festgestellt, dass Patient:innen, die Tofogliflozin statt eines Placebos einnahmen, ein längeres rezidivfreies Überleben, eine höhere LVEF und geringere atriale Durchmesser aufwiesen als die Vergleichsgruppe. Diese Daten legen nahe, dass sich eine Behandlung mit SGLT-2 Hemmern positiv auf eine MI auswirken könnte. (108)

Insgesamt lässt sich festhalten, dass sowohl atriale als auch ventrikuläre Pathomechanismen zur Entstehung der MI unter atrialer Arrhythmie beitragen. Durch eine Rhythmisierung verbessern sich sowohl die atriale als auch die ventrikuläre Funktion und Anatomie, und folglich auch die MI.

5.1.2 Mögliche Ursachen der Verbesserung der MI im VHF

Es ist ebenfalls wichtig, den Einfluss der Herzfrequenz auf die MI zu diskutieren. In unserer Studie zeigten auch Patient:innen in der Rezidivgruppe eine Verbesserung des MI- und TI-Schweregrades. Atriale Parameter wie LAD, RAD und RAV sowie ventrikuläre Parameter wie LVEF und RVIT verbesserten sich ähnlich wie bei Gertz et al. (38) Die geringere VHF-Last könnte hierbei eine entscheidende Rolle gespielt haben. Darüber hinaus könnte die signifikant niedrigere Herzfrequenz in der Rezidivgruppe im Vergleich zur Baseline zur Besserung der MI beigetragen haben.

Die CAMERA-MRI-Studie lieferte ebenfalls interessante Erkenntnisse: Sie zeigte, dass auch bei einer frequenzkontrollierten Therapie ein signifikanter Anstieg der LVEF auftritt. Bezüglich einer Besserung der atrialen Parameter bei reiner Frequenzkontrolle gibt es in der Literatur widersprüchliche Daten. Während bei Gertz et al. auch in der Rezidivgruppe eine Abnahme des LAV und des LAD beobachtet wurde (38), zeigte die RACE-II-Studie, dass es bei reiner Frequenzkontrolle zu einer Zunahme des LAV und LAD nach drei Jahren kam. (109)

Trotz dieser widersprüchlichen Befunde muss die niedrigere Frequenz als potenzielle Ursache für eine Verbesserung der MI in Betracht gezogen werden.

5.2 Trikuspidalklappeninsuffizienz

5.2.1 Einordnung der Ergebnisse im Vergleich zu Vorstudien

Die Trikuspidalklappe erhielt lange Zeit weniger Aufmerksamkeit als die Mitralklappe, weshalb sie auch den Spitznamen "vergessene Klappe" erhielt. Diese Unterbewertung spiegelt sich auch in der Datenlage zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei der Trikuspidalinsuffizienz (TI) wider.

Die einzige prospektive Studie zu den Auswirkungen der Wiederherstellung des Sinusrhythmus auf die afTI ist die bereits erwähnte Studie von Soulat-Dufour et al. Dort wurde festgestellt, dass ein Jahr nach der Rhythmisierung eine signifikante Abnahme der Vena contracta um 1,5 mm auftrat ($p < 0.05$). Dies korrelierte mit einer signifikanten Abnahme des RA- und RV-Volumens sowie einer Verbesserung der RV-Funktion im Sinne eines reversen Remodelings. (77)

Die bislang umfangreichste retrospektive Studie stammt von Itakura et al. aus dem Jahr 2020. Hier wurden insgesamt 86 konsekutive Patient:innen eingeschlossen, die aufgrund persistierendem VHF eine Pulmonalvenenisolation erhielten. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 12 Monaten, befanden sich hiervon 83% weiterhin im Sinusrhythmus. Im Gegensatz zu den Patient:innen mit Rezidiv zeigte sich eine signifikante Verringerung der RA-Fläche (cm^2)(19.5 – 15.5 vs. 20.7 – 19.7, $p = 0.01$), des TA-Durchmessers (mm) (30.5 – 26.4 vs. 28.7– 28.8, $p=0.01$) sowie der TI-Jetfläche (cm^2)(1.4 - 0.6 vs. 1.2 - 0.9, $p=0.02$). In der multivariaten Analyse korrelierte die Abnahme der RA-Fläche mit der Abnahme der TI-Jetfläche ($p < 0.001$). (110)

Markman et al. publizierten 2020 eine retrospektive Studie mit 36 Patient:innen, in der sie die Auswirkungen der Katheterablation bei VHF auf die TI untersuchten. Sie konnten bei 64% der Patient:innen eine Abnahme der TI um mindestens einen Schweregrad verzeichnen ($p<0.001$). Eine signifikante Abnahme des Trikuspidalklappenannulus-Diameters konnten sie jedoch nicht nachweisen ($p=0.07$). Als mögliche Ursache der TI-Verbesserung machten sie eine signifikante Verbesserung der RV-Funktion und RV-Größe aus ($p=0.006$; $p<0.001$). Nebenbefundlich stellten sie außerdem eine Verbesserung einer gleichzeitig vorliegenden MI sowie eine Verbesserung der LV-Funktion fest. (111)

Zur RV-Dysfunktion als Ursache der afTI passend, veröffentlichten Nishimura et al. 2020 eine retrospektiven Studie mit 175 Patient:innen mit lang-persistierendem VHF. Sie zeigten, dass es bereits vor Entwicklung einer TI zu einer Abnahme des longitudinalen RV-Strains, zu einer Vergrößerung des RV, sowie zu vermehrtem Tethering der Trikuspidalklappensegel kam. Sie sahen jedoch keine veränderte RA-Fläche vor Entwicklung einer TI. (63)

Nishiwaki et al. untersuchten ebenfalls retrospektiv 64 Patient:innen mit VHF und funktioneller TI, die sich einer Katheterablation unterzogen. Im Follow-up TTE nach 6-18 Monaten zeigten sie, dass sich der TI-Schweregrad und die TI-Jet-Fläche im SR signifikant verbesserten ($p<0.001$) Im Gegensatz zu Markman et al. zeigte sich im SR im Vergleich zu Patient:innen mit einem Rezidiv im Follow-up TTE eine signifikante Abnahme des Trikuspidalklappenannulus. Übereinstimmend zu Markman et al.

verbesserten sich rechtsventrikuläre und rechtsatriale Parameter sowie eine gleichzeitig vorliegende MI. (70)

5.2.2 Mögliche Ursachen der Verbesserung der TI im SR

Eine wichtige Rolle in der Abnahme des TI-Schweregrades spielt das rechtsatriale Remodeling. Auch in den hier erhobenen Daten zeigt sich eine signifikante Abnahme des rechtsatrialen Durchmessers (mm) und rechtsatrialen Volumens (ml) (43 mm vs. 38 mm, $p=0.002$; 71 ml vs. 54 ml) im Sinusrhythmus. Außerdem zeigt sich eine Verbesserung der TAPSE (mm) (16 mm vs. 21 mm, $p<0.025$), was zeigt, dass eine verbesserte RV-Funktion zur Verbesserung der TI-Funktion beiträgt. Eine signifikante Abnahme des RVIT ließ sich nicht nachweisen, was mit der kurzen Follow-up Dauer erklärt werden könnte. Zudem zeigt sich in der SR-Gruppe eine signifikant verbesserte LVEF (%) (50 vs. 55%, $p < 0.001$). Durch eine verbesserte Linksherzfunktion (einschließlich möglicherweise einer verbesserten MI) nimmt die Volumenbelastung auf die Trikuspidalklappe ab, was zu einer Verbesserung der TI führt.

5.2.3 Mögliche Ursachen der Verbesserung der TI im VHF

Bei Patient:innen mit VHF-Rezidiv zeigt sich trotzdem eine Reduktion des TI-Schweregrades auf 42%. Dies könnte einerseits auf eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz (n/min) (106/min vs. 81/min, $p = 0.009$) zurückzuführen sein. Eine andere Erklärung wäre eine geringere VHF-Last im Follow-up Zeitraum. Eine signifikant verbesserte Rechts- oder Linksherzfunktion zeigte sich in der Rezidivgruppe nicht. Auch der verbesserte Volumenstatus durch Einsatz beziehungsweise Dosissteigerung von Diuretika während und nach des stationären Aufenthaltes könnte eine Verbesserung der TI in der Rezidivgruppe zur Folge gehabt haben.

6. Limitationen

Die durchgeführte Studie bringt die Limitationen einer nicht-randomisierten Studie mit sich. Hinzu kommt, dass die Auswertung der echokardiographischen Bilder nicht verblindet erfolgte. Insgesamt wurde lediglich eine Zahl von 80 Patient:innen in die Auswertung mit einbezogen. Mögliche Verzerrungen könnten durch Nicht-Erscheinen von Patient:innen zum Follow-up entstanden sein. Des Weiteren gab es nur eine

geringe Vergleichsgruppe an Patient:innen mit einem VHF-Rezidiv. Aufgrund der Inhomogenität der Vergleichsgruppe gab es vor allem in Bezug auf atriale Parameter von der Literatur abweichende Werte. Die Follow-up Dauer war mit drei Monaten vergleichsweise kurz und eine spätere Kontrolle könnte besseren Aufschluss über die Langzeitentwicklung der AV-Klappen-Insuffizienzen geben.

Eine weitere Limitation bringt die Echokardiographie als Diagnostik zur Einstufung der Klappeninsuffizienzen mit sich. Einzelne Parameter bieten eine nur geringe Aussagekraft zur Einstufung einer Insuffizienz. Die Kombination verschiedener qualitativer, semiquantitativer und quantitativer Messmethoden kann hier Abhilfe schaffen. Die Echokardiographien wurden von verschiedenen Untersuchern durchgeführt, was potenzielle Abweichungen zur Folge haben könnte. Je nach körperlicher Konstitution der Patient:innen kann zudem die Einstufung der Insuffizienz erschwert sein. Außerdem sind die Insuffizienzen im tachykarden VHF schwieriger einzustufen als im SR. Der Grund hierfür ist, dass es durch die arrhythmischen Kontraktionen zu Volumenschwankungen kommt.

Des Weiteren werden Mitralinsuffizienz und Trikuspidalinsuffizienz durch Vor- und Nachlast beeinflusst, wodurch der Schweregrad je nach Volumenstatus der Patient:innen variieren kann.

7. Schlussfolgerung

In den vergangenen Jahren hat sich der Begriff der atrialen, funktionellen atrioventrikulären Klappeninsuffizienzen etabliert. Dieser beschreibt eine durch VHF ausgelöste Klappeninsuffizienz der Mitral- und Trikuspidalklappe bei erhaltener LVEF. Über verschiedene Mechanismen, unter anderem eine annuläre Dilatation, kommt es zu einem Koaptationsdefizit der Klappen, woraus eine Regurgitation resultiert. Weitere atriale Mechanismen sind ein atriogenes Tethering und eine Abflachung der sattelförmigen Klappen. Verstärkt werden diese atrialen Mechanismen durch ein ventrikuläres Tethering aufgrund einer konkomitanten Links- oder Rechtsherzinsuffizienz oder einer durch VHF ausgelösten Tachykardiomyopathie. Es gibt mittlerweile eine Vielzahl an Belegen, dass eine Wiederherstellung des SR zu einer deutlichen Verbesserung der kardialen Funktion auf atrialer und ventrikulärer

Ebene führt. Auch in dieser Arbeit, konnte gezeigt werden, dass es im SR zur Abnahme der atrialen Volumina und zur Verbesserung der links- und rechtsventrikulären Funktion kam. Auch die Anzahl der höhergradigen Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienzen nahm deutlich ab. Es bleibt die Frage, inwieweit die Dauer des VHF und das Remodeling einer Verbesserung der MI und TI entgegenstehen. Bei starker Fibrose der Vorhöfe ist die Rückbildung der stark dilatierten Vorhöfe eingeschränkt und die Patient:innen neigen häufiger zu Rezidiven.

„AF begets AF – VHF erzeugt VHF“ ist ein Leitsatz in der Pathogenese des VHF. VHF führt mit steigender Krankheitsdauer zu einem Remodeling der Vorhöfe und unterhält, beziehungsweise verstärkt sich selbst. Die EAST-AF Studie zeigte, dass eine frühe Rhythmuskontrolle mit Einbezug von Katheterablationen der Frequenzkontrolle in den Endpunkten Mortalität und Morbidität überlegen ist. (112) Bei langanhaltendem VHF ist das LA stark fibrotisch umgebaut und das atriale Remodeling nach Rhythmisierung dementsprechend limitiert. Dies führt sowohl zu einem erhöhten Rezidivrisiko, zudem kann sich so die afMI nicht verbessern. Masuda et al. zeigten, dass es bei Patient:innen mit ausgeprägten low voltage Arealen ($>20\text{cm}^2$) im linken Atrium nach PVI zu einer geringeren Abnahme von linksatrialem Volumen und MI-Jet-Fläche kam. Außerdem war die Abwesenheit von ausgeprägten low voltage Arealen ein unabhängiger Prädiktor für die Verbesserung der afMI. (97) Gertz et al. zeigten, dass das Rezidivrisiko nach PVI vom Vorhofvolumen und dem Vorliegen einer MI abhängig war. (113). Dadurch, dass VHF und MI so eng in Wechselwirkung stehen, bildet sich ein Circulus vitiosus, der bei Chronifizierung nicht mehr gestoppt werden kann. Insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass eine frühe Rhythmisierung die Entstehung bzw. Progression einer afMI verhindert und zudem den Erfolg der Rhythmisierung selbst gewährleistet.

Da jedoch auch einige Patient:innen mit Rezidiv eine Besserung der Insuffizienz zeigten, gibt es zumindest Hinweise, dass auch die Frequenzkontrolle eine Rolle in der Verbesserung der afMI/afTI spielen kann. Eine randomisierte Studie könnte hier weiteren Aufschluss geben.

Atriale und ventrikuläre Genese der MI und TI lassen sich klinisch nicht klar voneinander trennen, durch die Tachyarrhythmia absoluta bei Diagnosestellung lässt

sich die MI/TI zudem häufig nicht exakt evaluieren. Eine probatorische Kardioversion könnte genaueren Aufschluss geben. Gegebenenfalls zeigt sich bereits wenige Tage bis Wochen nach Wiederherstellung des SR eine Verbesserung der AV-Klappen-Insuffizienz. Eine echokardiographische Untersuchung im Verlauf könnte die Entscheidung erleichtern, ob eine rhythmuserhaltende Therapie fortgesetzt werden sollte.

8. Literaturverzeichnis

1. Baranchuk A, Glover BM, Ho SY, Sanchez-Quintana D, Brugada P. Cardiac Anatomy and Electrophysiology. *Clinical Handbook of Cardiac Electrophysiology*. 2021;1-29.
2. Valeri Y, Bagliani G, Compagnucci P, Volpato G, Cipolletta L, Parisi Q, Misiani A, Fogante M, Molini S, Dello Russo A, Casella M. Pathophysiology of Typical Atrial Flutter. *Card Electrophysiol Clin*. 2022;14(3):401-9.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, Group ESCSD, Kirchhof P, Kühne M, Aboyans V, Ahlsson A, Balsam P, Bauersachs J, Benussi S, Brandes A, Braunschweig F, Camm AJ, Capodanno D, Casadei B, Conen D, Crijns HJGM, Delgado V, Dobrev D, Drexel H, Eckardt L, Fitzsimons D, Folliguet T, Gale CP, Gorenek B, Haeusler KG, Heidbuchel H, Jung B, Katus HA, Kotecha D, Landmesser U, Leclercq C, Lewis BS, Mascherbauer J, Merino JL, Merkely B, Mont L, Mueller C, Nagy KV, Oldgren J, Pavlović N, Pedretti RFE, Petersen SE, Piccini JP, Popescu BA, Pürerfellner H, Richter DJ, Roffi M, Rubboli A, Scherr D, Schnabel RB, Simpson IA, Shlyakhto E, Sinner MF, Steffel J, Sousa-Uva M, Suwalski P, Svetlosak M, Touyz RM, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Neil Thomas G, Valgimigli M, Van Gelder IC, Watkins CL, Delassi T, Sisakian HS, Scherr D, Chasnoits A, Pauw MD, Smajić E, Shalغانov T, Avraamides P, Kautzner J, Gerdes C, Alaziz AA, Kampus P, Raatikainen P, Boveda S, Papiashvili G, Eckardt L, Vassilikos V, Csanádi Z, Arnar DO, Galvin J, Barsheshet A, Caldarola P, Rakisheva A, Bytyçi I, Kerimkulova A, Kalejs O, Njeim M, Puodziukynas A, Groben L, Sammut MA, Grosu A, Boskovic A, Moustaghfir A, Groot Nd, Poposka L, Anfinson O-G, Mitkowski PP, Cavaco DM, Siliste C, Mikhaylov EN, Bertelli L, Kojic D, Hatala R, Fras Z, Arribas F, Juhlin T, Sticherling C, Abid L, Atar I, Sychoy O, Bates MGD, Zakirov NU. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498.
4. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-17.
5. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial Fibrillation Pathophysiology. *Circulation*. 2011;124(20):2264-74.
6. Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart*. 2003;89(8):939-43.
7. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.

9. Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F, Jr., Strickberger SA, Morady F. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105(9):1077-81.
10. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.
11. Ramirez FD, Reddy VY, Viswanathan R, Hocini M, Jais P. Emerging Technologies for Pulmonary Vein Isolation. *Circ Res*. 2020;127(1):170-83.
12. Dalsgaard AB, Jakobsen CS, Riahi S, Hjortshoj S. Groin hematoma after electrophysiological procedures—incidence and predisposing factors. <https://doi.org/10.3109/140174312014952243>. 2014;48(5):311-6.
13. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *The Lancet*2009.
14. Grigioni F, Detaint D, Avierinos JF, Scott C, Tajik J, Enriquez-Sarano M. Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005.
15. D'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, Frangou E, Farmer AJ, Mant D, Wilson J, Myerson SG, Prendergast BD. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: The OxVALVE Population Cohort Study. *European Heart Journal*. 2016.
16. Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the Mitral Valve Apparatus. Role of 2D and 3D Echocardiography. *Cardiology Clinics*2013.
17. Salgo IS, Gorman JH, Gorman RC, Jackson BM, Bowen FW, Plappert T, St John Sutton MG, Edmunds LH. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress. *Circulation*. 2002.
18. Oliveira D, Srinivasan J, Espino D, Buchan K, Dawson D, Shepherd D. Geometric description for the anatomy of the mitral valve: A review. *Journal of Anatomy*2020.
19. De Marchena E, Badiye A, Robalino G, Junttila J, Atapattu S, Nakamura M, De Canniere D, Salerno T. Respective prevalence of the different carpentier classes of mitral regurgitation: A stepping stone for future therapeutic research and development. *Journal of Cardiac Surgery*2011.
20. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86(3):323-37.
21. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sadaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W, Neumann FJ, Myers P, Abdelhamid M, Achenbach S, Asteggiano R, Barili F, Borger MA, Carrel T, Collet JP, Foldager D, Habib G, Hassager C, Irs A, Iung B, Jahangiri M, Katus HA, Koskinas KC, Massberg S, Mueller CE, Nielsen JC, Pibarot P, Rakisheva A, Roffi M, Rubboli A, Shlyakhto E, Siepe M, Sitges M, Sondergaard L, Sousa-Uva M, Tarantini G, Zamorano JL, Benchabi Y, Chilingaryan A, Metzler B, Rustamova Y, Shumavets V, Lancellotti P, Smajic E, Trendafilova-Lazarova D, Samardzic J, Karakyriou M, Palecek T, Dahl JS, Meshaal MS, Palm K, Virtanen M, Bouleti C, Bakhutashvili Z, Boutsikou M, Kertész AB, Danielsen R, Topilsky Y, Golino P, Tuleutayev R, Elezi S, Kerimkulova A, Rudzitis A, Glaveckaite S, Sow R, Demarco DC, Bulatovic N, Aouad A, Van Den Brink R, Antova E, Beitnes JO, Ochala A, Ribeiros R, Vinereanu D, Irtyuga O, Ivanovic B, Simkova I, Gomez AG, Sarno G, Pedrazzini GB, Bsata W, Zakhama L,

- Korkmaz L, Cherniuk S, Khanji MY, Sharipov I, Baigent C, Aboyans V, Antoniou S, Arbelo E, Baumbach A, Čelutkienė J, Cikes M, Falk V, Fauchier L, Gale CP, Halvorsen S, Jaarsma T, Konradi A, Kotecha D, Landmesser U, Lewis BS, Linhart A, Løchen ML, Neubeck L, Petersen SE, Prescott E, Touyz RM, Galletti L, Hazekamp M, Licht P, Perier P, Prager R, Roessner E, Tsagakis K, Zientara A. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2022.
22. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation*. 2000.
23. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie*. 2013.
24. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: Pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *Journal of the American College of Cardiology* 2015.
25. Agricola E, Oppizzi M, Maisano F, De Bonis M, Schinkel AFL, Torracca L, Margonato A, Melisurgo G, Alfieri O. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. *European Journal of Echocardiography*. 2004.
26. Chehab O, Roberts-Thomson R, Ng Yin Ling C, Marber M, Prendergast BD, Rajani R, Redwood SR. Secondary mitral regurgitation: Pathophysiology, proportionality and prognosis. *Heart*. 2020.
27. Dal-Bianco JP, Aikawa E, Bischoff J, Guerrero JL, Handschumacher MD, Sullivan S, Johnson B, Titus JS, Iwamoto Y, Wylie-Sears J, Levine RA, Carpentier A. Active Adaptation of the Tethered Mitral Valve. *Circulation*. 2009.
28. Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, Hua L, Guerrero JL, Vlahakes GJ, Levine RA. Mitral Leaflet Adaptation to Ventricular Remodeling. *Circulation*. 2008.
29. Reant P, Lafitte S, Bougterb H, Sacher F, Mignot A, Douard H, Blanc P, Hocini M, Clementy J, Haissaguerre M, Roudaut R, Jais P. Effect of Catheter Ablation for Isolated Paroxysmal Atrial Fibrillation on Longitudinal and Circumferential Left Ventricular Systolic Function. *American Journal of Cardiology*. 2009.
30. Silbiger JJ. Mechanistic insights into atrial functional mitral regurgitation: Far more complicated than just left atrial remodeling. *Echocardiography* 2019.
31. Silbiger JJ, Bazaz R. Contemporary insights into the functional anatomy of the mitral valve. *American Heart Journal* 2009.
32. Gjesdal O, Vartdal T, Hopp E, Lunde K, Brunvand H, Smith HJ, Edvardsen T. Left Ventricle Longitudinal Deformation Assessment by Mitral Annulus Displacement or Global Longitudinal Strain in Chronic Ischemic Heart Disease: Are They Interchangeable? *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009.
33. Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *American Journal of Medicine*. 2003.
34. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, Vandervoort PM. Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology* 2019.
35. Kagiya N, Mondillo S, Yoshida K, Mandoli GE, Cameli M. Subtypes of Atrial Functional Mitral Regurgitation: Imaging Insights Into Their Mechanisms and Therapeutic Implications. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2020.

36. Abe Y, Akamatsu K, Ito K, Matsumura Y, Shimeno K, Naruko T, Takahashi Y, Shibata T, Yoshiyama M. Prevalence and prognostic significance of functional mitral and tricuspid regurgitation despite preserved left ventricular ejection fraction in atrial fibrillation patients. *Circulation Journal*. 2018.
37. Tanimoto M, Pai RG. Effect of isolated left atrial enlargement on mitral annular size and valve competence. *American Journal of Cardiology*. 1996.
38. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, Keane MG, Silvestry FE. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: Reversal with arrhythmia control. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011.
39. He S, Jimenez J, He Z, Yoganathan AP. Mitral leaflet geometry perturbations with papillary muscle displacement and annular dilatation: An in-vitro study of ischemic mitral regurgitation. *Journal of Heart Valve Disease*. 2003.
40. Kim D-H, Heo R, Handschumacher MD, Lee S, Choi Y-S, Kim K-R, Shin Y, Park H-K, Bischoff J, Aikawa E, Song J-M, Kang D-H, Levine RA, Song J-K. Mitral Valve Adaptation to Isolated Annular Dilation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019.
41. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Sato K, Sugano A, Yamamoto M, Hamada-Harimura Y, Aonuma K. Novel mechanistic insights into atrial functional mitral regurgitation - 3-Dimensional echocardiographic study. *Circulation Journal*. 2016.
42. Ormiston JA, Shah PM, Tei C, Wong M. Size and motion of the mitral valve annulus in man. I. A two-dimensional echocardiographic method and findings in normal subjects. *Circulation*. 1981.
43. Mihaila S, Muraru D, Miglioranza MH, Piasentini E, Peluso D, Cucchini U, Iliceto S, Vinereanu D, Badano LP. Normal mitral annulus dynamics and its relationships with left ventricular and left atrial function. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2015.
44. Pai RG, Varadarajan P, Tanimoto M. Effect of atrial fibrillation on the dynamics of mitral annular area. *Journal of Heart Valve Disease*. 2003.
45. Flachskampf FA. Atrial functional mitral regurgitation: Insufficiently understood and recognized. *Adv Clin Exp Med*. 2022;31(11):1177-81.
46. Kagiya N, Hayashida A, Toki M, Fukuda S, Ohara M, Hirohata A, Yamamoto K, Isobe M, Yoshida K. Insufficient Leaflet Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017.
47. Sannino A, Smith RL, Schiattarella GG, Trimarco B, Esposito G, Grayburn PA. Survival and cardiovascular outcomes of patients with secondary mitral regurgitation: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2017.
48. Stuge O, Liddicoat J. Emerging opportunities for cardiac surgeons within structural heart disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2006.
49. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). *American Journal of Cardiology*. 1999;83(6):897-902.
50. Addetia K, Muraru D, Veronesi F, Jenei C, Cavalli G, Besser SA, Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP. 3-Dimensional Echocardiographic Analysis of the Tricuspid Annulus Provides New Insights Into Tricuspid Valve Geometry and Dynamics. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019.
51. Saha A, Roy S. Papillary muscles of right ventricle-morphological variations and its clinical relevance. *Cardiovasc Pathol*. 2018;34:22-7.

52. Muraru D, Caravita S, Guta AC, Mihalcea D, Branzi G, Parati G, Badano LP. Functional Tricuspid Regurgitation and Atrial Fibrillation: Which Comes First, the Chicken or the Egg? CASE. 2020.
53. Muraru D, Guta AC, Ochoa-Jimenez RC, Bartos D, Aruta P, Mihaila S, Popescu BA, Iliceto S, Basso C, Badano LP. Functional Regurgitation of Atrioventricular Valves and Atrial Fibrillation: An Elusive Pathophysiological Link Deserving Further Attention. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2020.
54. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2013.
55. Gerçek M, Rudolph V. Secondary Tricuspid Regurgitation: Pathophysiology, Incidence and Prognosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021.
56. Utsunomiya H, Itabashi Y, Mihara H, Berdejo J, Kobayashi S, Siegel RJ, Shiota T. Functional Tricuspid Regurgitation Caused by Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017.
57. Zhou X, Otsuji Y, Yoshifuku S, Yuasa T, Zhang H, Takasaki K, Matsukida K, Kisanuki A, Minagoe S, Tei C. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. *Circ J*. 2002;66(10):913-6.
58. Sagie A, Schwammenthal E, Padial LR, Vazquez de Prada JA, Weyman AE, Levine RA. Determinants of functional tricuspid regurgitation in incomplete tricuspid valve closure: Doppler color flow study of 109 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994.
59. Ortiz-Leon XA, Posada-Martinez EL, Trejo-Paredes MC, Ivey-Miranda JB, Pereira J, Crandall I, Dasilva P, Bouman E, Brooks A, Gerardi C, Ugonabo I, Chen W, Houle H, Akar JG, Lin BA, McNamara RL, Lombo-Lievano B, Arias-Godinez JA, Sugeng L. Understanding tricuspid valve remodelling in atrial fibrillation using three-dimensional echocardiography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020.
60. Muraru D, Addetia K, Guta AC, Ochoa-Jimenez RC, Genovese D, Veronesi F, Basso C, Iliceto S, Badano LP, Lang RM. Right atrial volume is a major determinant of tricuspid annulus area in functional tricuspid regurgitation: A three-dimensional echocardiographic study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2021.
61. Topilsky Y, Khanna A, Le Toumeau T, Park S, Michelena H, Suri R, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. Clinical context and mechanism of functional tricuspid regurgitation in patients with and without pulmonary hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012.
62. Florescu D, Muraru D, Florescu C, Gavazzoni M, Volpato V, Caravita S, Tomaselli M, Balseanu TA, Parati G, Badano LP. Right heart chambers geometry and function in patients with the atrial and the ventricular phenotypes of functional tricuspid regurgitation. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2022.
63. Nishimura S, Izumi C, Yamasaki S, Obayashi Y, Kuroda M, Amano M, Harita T, Nishiuchi S, Sakamoto J, Tamaki Y, Enomoto S, Miyake M, Kondo H, Tamura T, Nakagawa Y. Impact of right ventricular function on development of significant tricuspid regurgitation in patients with chronic atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*. 2020;76(5):431-7.
64. Spinner EM, Shannon P, Buice D, Jimenez JH, Veledar E, Del Nido PJ, Adams DH, Yoganathan AP. In vitro characterization of the mechanisms responsible for functional tricuspid regurgitation. *Circulation*. 2011.

65. Silbiger JJ. Atrial functional tricuspid regurgitation: An underappreciated cause of secondary tricuspid regurgitation. *Echocardiography*. 2019;36(5):954-7.
66. Trankle CR, Gertz ZM, Koneru JN, Kasirajan V, Nicolato P, Bhardwaj HL, Ellenbogen KA, Kalahasty G. Severe tricuspid regurgitation due to interactions with right ventricular permanent pacemaker or defibrillator leads. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(7):845-53.
67. Al-Bawardy R, Krishnaswamy A, Bhargava M, Dunn J, Wazni O, Murat Tuzcu E, Stewart W, Kapadia SR. Tricuspid regurgitation in patients with pacemakers and implantable cardiac defibrillators: A comprehensive review. *Clinical Cardiology* 2013.
68. Fender EA, Zack CJ, Nishimura RA. Isolated tricuspid regurgitation: outcomes and therapeutic interventions. *Heart*. 2018;104(10):798-.
69. Nishiwaki S, Watanabe S, Yoneda F, Tanaka M, Aizawa T, Yamagami S, Komasa A, Kawaji T, Yoshizawa T, Kohjitani H, Morimoto T, Kimura T, Shizuta S. Impact of catheter ablation on functional tricuspid regurgitation in patients with atrial fibrillation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2022.
70. Nishiwaki S, Watanabe S, Yoneda F, Tanaka M, Aizawa T, Yamagami S, Komasa A, Kawaji T, Yoshizawa T, Kohjitani H, Morimoto T, Kimura T, Shizuta S. Impact of catheter ablation on functional tricuspid regurgitation in patients with atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2022:1-13.
71. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntané-Carol G, Nazif T, Nickening G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodés-Cabau J, Schäfer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Topilsky Y, Rommel KP, Delgado V, Vahanian A, Von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Hahn RT, Bax JJ, Enriquez-Sarano M, Maisano F. Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(24):2998-3008.
72. Izumi C. Isolated functional tricuspid regurgitation: When should we go to surgical treatment? *Journal of Cardiology*. 2020;75(4):339-43.
73. Hahn RT, Asch F, Weissman NJ, Grayburn P, Kar S, Lim S, Ben-Yehuda O, Shahim B, Chen S, Liu M, Redfors B, Medvedofsky D, Puri R, Kapadia S, Sannino A, Lindenfeld JA, Abraham WT, Mack MJ, Stone GW. Impact of Tricuspid Regurgitation on Clinical Outcomes: The COAPT Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020.
74. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, Oguz D, Michelena H, Maalouf J, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):433-42.
75. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of Tricuspid Regurgitation on Long-Term Survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):405-9.
76. Sohns C, Zintl K, Zhao Y, Dagher L, Andresen D, Siebels J, Wegscheider K, Sehner S, Boersma L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Schunkert H, Bansch D, Mahnkopf C, Brachmann J, Marrouche NF. Impact of Left Ventricular Function and Heart Failure Symptoms on Outcomes Post Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure: CASTLE-AF Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(10):e008461.
77. Soulat-Dufour L, Lang S, Addetia K, Ederhy S, Adavane-Scheuble S, Chauvet-Droit M, Jean ML, Nhan P, Ben Said R, Kamami I, Issaurat P, Capderou E, Arnaud C, Boccara F, Lang RM, Cohen A. Restoring Sinus Rhythm Reverses

- Cardiac Remodeling and Reduces Valvular Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022.
78. Chen C, Thomas JD, Anconina J, Harrigan P, Mueller L, Picard MH, Levine RA, Weyman AE. Impact of impinging wall jet on color doppler quantification of mitral regurgitation. *Circulation*. 1991.
 79. Klein AL, Tajik AJ. Doppler Assessment of Pulmonary Venous Flow in Healthy Subjects and in Patients with Heart Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1991.
 80. Enriquez-Sarano M, Dujardin KS, Tribouilloy CM, Seward JB, Yoganathan AP, Bailey KR, Tajik AJ. Determinants of pulmonary venous flow reversal in mitral regurgitation and its usefulness in determining the severity of regurgitation. *American Journal of Cardiology*. 1999.
 81. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*: Elsevier; 2018 28.02.2018. 592 p.
 82. Tribouilloy C, Shen WF, Key JL, Adam MC, Lesbre JP. Mitral to aortic velocity-time integral ratio: A non-geometric pulsed-Doppler regurgitant index in isolated pure mitral regurgitation. *European Heart Journal*. 1994.
 83. Bargiggia GS, Tronconi L, Sahn DJ, Recusani F, Raisaro A, De Servi S, Valdes-Cruz LM, Montemartini C. A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. *Circulation*. 1991;84(4):1481-9.
 84. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017.
 85. Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 2017.
 86. Kebed KY, Addetia K, Henry M, Yamat M, Weinert L, Besser SA, Mor-Avi V, Lang RM. Refining Severe Tricuspid Regurgitation Definition by Echocardiography with a New Outcomes-Based “Massive” Grade. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020.
 87. Fortuni F, Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, De Ferrari GM, Knuuti J, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Prognostic Implications of a Novel Algorithm to Grade Secondary Tricuspid Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021.
 88. Hahn RT, Thomas JD, Khalique OK, Cavalcante JL, Praz F, Zoghbi WA. Imaging Assessment of Tricuspid Regurgitation Severity. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2019.
 89. Hahn RT, Badano LP, Bartko PE, Muraru D, Maisano F, Zamorano JL, Donal E. Tricuspid regurgitation: recent advances in understanding pathophysiology, severity grading and outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(7):913-29.
 90. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, rwin JP, Gentile F, Jneid H, Krieger rV, Mack M, McLeod C, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):E72-E227.
 91. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular I. Recommendations for the echocardiographic

- assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611-44.
92. Rivera JM, Vandervoort PM, de Prada JAV, Mele D, Karson TH, Morehead A, Morris E, Weyman A, Thomas JD. Which physical factors determine tricuspid regurgitation jet area in the clinical setting? *The American Journal of Cardiology*. 1993.
93. Song JM, Jang MK, Choi YS, Kim YJ, Min SY, Kim DH, Kang DH, Song JK. The vena contracta in functional tricuspid regurgitation: A real-time three-dimensional color doppler echocardiography study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011.
94. Grossmann G, Stein M, Kochs M, Höher M, Koenig W, Hombach V, Giesler M. Comparison of the proximal flow convergence method and the jet area method for the assessment of the severity of tricuspid regurgitation. *European Heart Journal*. 1998.
95. Nishino S, Watanabe N, Ashikaga K, Morihisa K, Kuriyama N, Asada Y, Shibata Y. Reverse Remodeling of the Mitral Valve Complex After Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Serial 3-Dimensional Echocardiographic Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(10):e009317.
96. Deferm S, Bertrand PB, Verhaert D, Verbrugge FH, Dauw J, Thoelen K, Giesen A, Bruckers L, Rega F, Thomas JD, Levine RA, Vandervoort PM. Mitral Annular Dynamics in AF Versus Sinus Rhythm: Novel Insights Into the Mechanism of AFMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(1):1-13.
97. Masuda M, Sekiya K, Asai M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Kanda T, Tsujimura T, Matsuda Y, Hata Y, Uematsu H, Toyoshima T, Higashino N, Mano T. Influence of catheter ablation for atrial fibrillation on atrial and ventricular functional mitral regurgitation. *ESC Heart Failure*. 2022.
98. van der Bijl P, Vo NM, Leung M, Ajmone Marsan N, Delgado V, Stone GW, Bax JJ. Impact of atrial fibrillation on improvement of functional mitral regurgitation in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2018.
99. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, Larrain JR, Robertson AD, Bristow MR, Gilbert EM. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;83(8):1201-5.
100. Boldt A, Scholl A, Garbade J, Resetar ME, Mohr FW, Gummert JF, Dhein S. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*. 2006;101(3):261-7.
101. Hirayama Y, Atarashi H, Kobayashi Y, Horie T, Iwasaki Y, Maruyama M, Miyauchi Y, Ohara T, Yashima M, Takano T. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy inhibits the progression from paroxysmal atrial fibrillation to chronic atrial fibrillation. *Circ J*. 2005;69(6):671-6.
102. Sarzani R, Allevi M, Di Pentima C, Schiavi P, Spannella F, Giulietti F. Role of Cardiac Natriuretic Peptides in Heart Structure and Function. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22).
103. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Filippatos G, McMurray JJV, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Al-Attar N, Atherton JJ, Bauersachs J, Camm AJ, Carerj S, Ceconi C, Coca A, Elliott P, Erol Ç, Ezekowitz J, Fernández-Golfín C, Fitzsimons D, Guazzi M, Guenoun M, Hasenfuss G, Hindricks G, Hoes AW, Iung B, Jaarsma T, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Konstantinides S, Lainscak M, Lancellotti P, Lip GYH,

- Maisano F, Mueller C, Petrie MC, Piepoli MF, Priori SG, Torbicki A, Tsutsui H, van Veldhuisen DJ, Windecker S, Yancy C, Zamorano JL. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(8):891-975.
104. Almufleh A, Marbach J, Chih S, Stadnick E, Davies R, Liu P, Mielniczuk L. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients. *American Journal of Cardiovascular Disease*. 2017;7(6):108-.
105. Moon MG, Hwang IC, Lee HJ, Kim SH, Yoon YE, Park JB, Lee SP, Kim HK, Kim YJ, Cho GY. Reverse Remodeling Assessed by Left Atrial and Ventricular Strain Reflects Treatment Response to Sacubitril/Valsartan. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2022;15(9):1525-41.
106. Primessnig U, Deissler PM, Wakula P, Tran KL, Hohendanner F, von Lewinski D, Blaschke F, Knosalla C, Falk V, Pieske B, Grubitzsch H, Heinzel FR. Effects of BNP and Sacubitrilat/Valsartan on Atrial Functional Reserve and Arrhythmogenesis in Human Myocardium. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:859014.
107. Brown A, Gandy S, Mordi IR, McCrimmon R, Ramkumar PG, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. Dapagliflozin Improves Left Ventricular Myocardial Longitudinal Function in Patients With Type 2 Diabetes. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2021.
108. Kishima H, Mine T, Fukuhara E, Kitagaki R, Asakura M, Ishihara M. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Outcomes After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(11):1393-404.
109. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJGM, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *The Lancet* 2016.
110. Itakura K, Hidaka T, Nakano Y, Utsunomiya H, Kinoshita M, Susawa H, Harada Y, Izumi K, Kihara Y. Successful catheter ablation of persistent atrial fibrillation is associated with improvement in functional tricuspid regurgitation and right heart reverse remodeling. *Heart and Vessels*. 2020;35(6):842-51.
111. Markman TM, Plappert T, De Fera Alsina A, Levin M, Amankwah N, Sheth S, Gertz ZM, Schaller RD, Marchlinski FE, Rame JE, Frankel DS. Improvement in tricuspid regurgitation following catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(11):2883-8.
112. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbuchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns H, Breithardt G, Investigators E-AT. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16.
113. Gertz ZM, Raina A, Mountantonakis SE, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, Keane MG, Silvestry FE. The impact of mitral regurgitation on patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2011.

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, **Felix Martin Schwarz**, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Einfluss von Vorhoffarrhythmien auf funktionelle atrioventrikuläre Klappeninsuffizienzen**“, „**Influence of atrial arrhythmias on functional atrioventricular valve regurgitation**“ 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/der Erstbetreuer/in, 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. Publikationsliste mit Anteilserklärung

Felix Martin Schwarz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: F. Schwarz, M. Reinthaler, U. Landmesser, P. Attanasio, M. Huemer, Influence of restoration of sinus rhythm on tricuspid regurgitation in patients with atrial arrhythmias – A prospective observational study, DGK Herbsttagung 2021, 2021,

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, mit Supervision Durchführung der statistischen Analysen, Erstellung Tabelle 1, in Teilen: Interpretation der Ergebnisse, Gestaltung des gesamten Posters, alleinige Präsentation des Posters

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

11. Lebenslauf

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

12. Publikationsliste

DGK Jahrestagung 2022 – Posterbeiträge:

- F. Schwarz, P. Kamieniarz, V. Tscholl, P. Nagel, K. Stangl, U. Landmesser, P. Attanasio, M. Huemer.: Influence of first encirclement during pulmonary vein isolation on recurrence of atrial fibrillation – A prospective observational study
- F. Schwarz, P. Kamieniarz, V. Tscholl, P. Nagel, K. Stangl, U. Landmesser, M. Huemer, P. Attanasio.: Learning curve after establishing a high power short duration , ablation index guided protocol for atrial fibrillation ablation

13. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt **Herrn Prof. Dr. Philipp Attanasio und Herrn PD Dr. Martin Huemer** für die Überlassung des spannenden Themas und ihre Förderung in den letzten Jahren. Die Arbeit an verschiedenen von ihnen geleiteten Projekten hat mein Interesse an der klinischen kardiologischen Forschung geweckt. Durch ihre Betreuung und ihr Engagement haben sie mir zudem viele Möglichkeiten eröffnet.

Mein größter Dank gilt **allen Patient:innen** für ihre Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie.

Meiner **Familie**, insbesondere **meinen Eltern und meinem Bruder**, danke ich von Herzen für ihre Unterstützung. Ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Bei all meinen **Freunden aus Berlin und Pforzheim** möchte ich mich für ihre Unterstützung in den letzten Jahren bedanken.