

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluss der interventionellen Edge-to-Edge-Therapie auf strukturelle und funktionelle
Parameter des rechten Herzens im Rahmen der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Patrick Gerdes
aus Westerstede

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Hansjörg Schild

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Münzel (T.M.)

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke (J.W.-M.)

Tag der Promotion: 21.02.2025

Meiner Familie

Teile dieser Arbeit wurden publiziert:

Ruf TF, Hahn RT, Kreidel F, Beiras-Fernandez A, Hell M, Gerdes P, et al. Short-Term Clinical Outcomes of Transcatheter Tricuspid Valve Repair With the Third-Generation MitraClip XTR System. Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions. 2021;14(11):1231-40.

Gerdes P, Ruf TF, Muenzel T, Geyer M, Gößler T, von Bardeleben RS Abstract 12270: Reverse Cardiac Remodeling After Transcatheter Edge to Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation. Circulation. 2023, 148:A12270.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	X
1. Einleitung	1
1.1 <i>Anatomie und Physiologie der Trikuspidalklappe</i>	1
1.2 <i>Physiologie und pathophysiologische Aspekte des rechten Herzens</i>	3
1.3 <i>Ätiologie und Pathophysiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz</i>	6
1.4 <i>Klinik der Trikuspidalklappeninsuffizienz</i>	9
1.5 <i>Diagnostik und Evaluation der Trikuspidalklappeninsuffizienz und des rechten Herzens</i>	10
1.5.1 Körperliche Untersuchung.....	10
1.5.2 Echokardiographie.....	10
1.5.3 Computertomographie.....	18
1.5.4 Kardiale Magnetresonanztomographie.....	18
1.5.5 Rechtsherzkatheter.....	19
1.5.6 Laborkonstellation bei Trikuspidalklappeninsuffizienz und assoziierter Herzinsuffizienz.....	20
1.6 <i>Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz</i>	23
1.6.1 Indikation zur Operation oder Intervention.....	26
2. Zielsetzung der Arbeit	28
3. Material und Methoden	29
3.1 <i>Studiendesign und Patientenkollektiv</i>	29
3.2 <i>Die Intervention mit dem Edge-to-Edge-Verfahren</i>	32
3.3 <i>Klinische Messwerte</i>	38
3.3.1 NYHA-Stadien.....	38
3.3.2 6-Minuten-Gehtest.....	38
3.3.3 Ödeme.....	39
3.3.4 Überleben.....	39
3.4 <i>2D-echokardiographische Messwerte</i>	39
3.4.1 Evaluation des rechten Herzes und der Trikuspidalklappe.....	39
3.4.2 Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser.....	40
3.4.3 Rechts- und linksventrikuläres Verhältnis des Diameters.....	40
3.4.4 Enddiastolische und endsystolische rechtsventrikuläre Flächen.....	41

3.4.5	Annulus der Trikuspidalklappe	42
3.4.6	Rechtsatriale Fläche.....	43
3.4.7	TAPSE	44
3.4.8	Fractional Area Change des rechten Ventrikels	45
3.4.9	Graduierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	45
3.4.10	Pulmonalarterieller Druck	46
3.4.11	Druckgradienten des orthograden Flusses über der Trikuspidalklappe.....	47
3.5	<i>Laborchemische Messwerte</i>	48
3.6	<i>Statistische Analyse</i>	48
4.	Ergebnisse	50
4.1	<i>Das Patientenkollektiv</i>	50
4.2	<i>Interventionsdaten der Edge-to-Edge-Therapie</i>	54
4.3	<i>Klinische Messwerte</i>	55
4.3.1	NYHA-Stadien	55
4.3.2	6-Minuten-Gehtest.....	56
4.3.3	Ödeme/Aszites	56
4.3.4	Überleben.....	57
4.4	<i>Echokardiographische Messwerte</i>	57
4.4.1	Die Trikuspidalklappeninsuffizienz	57
4.4.2	Strukturelle Parameter des rechten Herzens.....	62
4.4.3	Funktionelle Parameter des rechten Herzens.....	69
4.5	<i>Laborchemische Messwerte</i>	74
4.5.1	Brain-Natriuretic Peptide	74
4.5.2	C-reaktives Protein	76
4.5.3	Laborchemische Leberparameter	78
4.5.4	Laborchemische Nierenfunktion	81
4.6	<i>Vergleich ausgewählter Parameter zwischen 30d-FU und 1y-FU</i>	83
5.	Diskussion	85
5.1	<i>Patientenkollektiv und klinischer Verlauf</i>	85
5.2	<i>Echokardiographie</i>	90
5.3	<i>Laborchemische Messwerte</i>	100
5.4	<i>Limitationen der Studie</i>	106
6.	Zusammenfassung und Fazit	109

7. Literaturverzeichnis	110
8. Anhang	120
8.1 <i>Prozedurdaten</i>	<i>120</i>
8.2 <i>Klinische Messwerte</i>	<i>121</i>
8.3 <i>Messwerte der Trikuspidalklappeninsuffizienz</i>	<i>123</i>
8.4 <i>Strukturelle Parameter des rechten Herzens.....</i>	<i>125</i>
8.5 <i>Funktionelle Parameter des rechten Herzens.....</i>	<i>126</i>
8.6 <i>Laborchemische Messwerte</i>	<i>127</i>
9. Danksagung.....	129

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Trikuspidalklappe	3
Abbildung 2: Flow-Chart.....	31
Abbildung 3: TriClip®-System.....	33
Abbildung 4: TriClip®/MitraClip® XTR.....	33
Abbildung 5: Schema der Implantation.....	34
Abbildung 6: Intraprozedurale Steuerung und Ausrichtung des Devices.	36
Abbildung 7: Clover- und Bikuspidalisierungstechnik.....	37
Abbildung 8: Echokardiographie RVEDD.	40
Abbildung 9: Echokardiographie RV-LV-Ratio.	41
Abbildung 10: Echokardiographie RVEDA und RVESA.....	41
Abbildung 11: Echokardiographie TK-Annulus im 4CV.....	43
Abbildung 12: Echokardiographie zweite Ebene des TK-Annulus.....	43
Abbildung 13: Echokardiographie RA-Fläche.....	44
Abbildung 14: Echokardiographie TAPSE.	44
Abbildung 15: Echokardiographie VC und PISA im 4CV.	46
Abbildung 16: Echokardiographie VC in der zweiten Ebene.....	46
Abbildung 17: Echokardiographie RVESP.	47
Abbildung 18: Verteilung der NYHA-Stadien.....	56
Abbildung 19: Verteilung der TR-Grade.	58
Abbildung 20: Boxplot VC BL und 30d-FU.	60
Abbildung 21: Boxplot VC BL und 1y-FU.....	61
Abbildung 22: Boxplot RVEDD BL und 30d-FU.....	62
Abbildung 23: Boxplot RVEDD BL und 1y-FU.....	63
Abbildung 24: Boxplot RV-Flächen BL und 30d-FU.....	64
Abbildung 25: Boxplot RV-Flächen BL und 1y-FU.	65
Abbildung 26: Boxplot TK-Annulus im 4CV BL und 30d-FU.	66
Abbildung 27: Boxplot TK-Annulus im 4CV BL und 1y-FU.	67
Abbildung 28: Boxplot RA-Fläche BL und 30d-FU.....	68
Abbildung 29: Boxplot RA-Fläche BL und 1y-FU.	69
Abbildung 30: Boxplot TAPSE BL und 30d-FU.	70
Abbildung 31: Boxplot TAPSE BL und 1y-FU.....	71
Abbildung 32: Boxplot RVFAC BL und 30d-FU.....	72
Abbildung 33: Boxplot RVFAC BL und 1y-FU.	73
Abbildung 34: Boxplot BNP BL und 30d-FU.....	75
Abbildung 35: Boxplot BNP BL und 1y-FU.....	76
Abbildung 36: Boxplot CRP BL und 30d-FU.....	77

Abbildung 37: Boxplot CRP BL und 1y-FU.....	78
Abbildung 38: Boxplot GLDH BL und 30d-FU.....	79
Abbildung 39: Boxplot y-GT BL und 30d-FU.....	79
Abbildung 40: Boxplot GLDH BL und 1y-FU.....	80
Abbildung 41: Boxplot y-GT BL und 1y-FU.....	81
Abbildung 42: Boxplot GFR BL und 30d-FU.....	82
Abbildung 43: Boxplot GFR BL und 1y-FU.....	83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gradeinteilung der TR nach R. Hahn.....	11
Tabelle 2: Definitionen der schweren TR.....	12
Tabelle 3: NYHA-Klassifikation.....	38
Tabelle 4: Graduierung der klinisch objektivierbaren Ödeme/Aszites.....	39
Tabelle 5: TK-Annulus-Diameter Referenzwerte.....	42
Tabelle 6: Initiale Patientencharakteristika.....	50
Tabelle 7: Initiale Patientencharakteristika vorheriger Behandlungen und Prozedurdaten der aktuellen Behandlung mit der T-TEER.....	53
Tabelle 8: Initiale Medikation der Patienten.....	54
Tabelle 9: Vergleich ausgewählter Parameter zwischen 30d-FU und 1y-FU.....	84
Tabelle 10: Prozedurdaten.....	120
Tabelle 11: Klinische Messwerte BL und 30d-FU.....	121
Tabelle 12: Klinische Messwerte BL und 1y-FU.....	122
Tabelle 13: Messwerte der TR BL und 30d-FU.....	123
Tabelle 14: Messwerte der TR BL und 1y-FU.....	124
Tabelle 15: Strukturelle Parameter des rechten Herzens BL und 30d-FU.....	125
Tabelle 16: Strukturelle Parameter des rechten Herzens BL und 1y-FU.....	126
Tabelle 17: Funktionelle Parameter des rechten Herzens BL und 30d-FU.....	126
Tabelle 18: Funktionelle Parameter des rechten Herzens BL und 1y-FU.....	127
Tabelle 19: Laborchemische Messwerte BL und 30d-FU.....	127
Tabelle 20: Laborchemische Messwerte BL und 1y-FU.....	128

Abkürzungsverzeichnis

1y-FU	1 year Follow-up
2D	Zweidimensional
30d-FU	30 days Follow-up
3D	Dreidimensional
4CV	Four chamber view
6MWT	6 minute walk test
AHA	American Heart Association
AL	Anterior leaflet
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BL	Baseline
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CKD	Chronic kidney disease
CMR	Cardiale Magnetresonanztomographie
COPD	Chronic onstructive lung disease
CRP	C-reaktives Protein
CRS	Cardiorenales Syndrom
CT	Computertomographie
EROA	Effective regurgitant orifice area
ESC	European Society of Cardiology
FU	Follow-up
GFR	Glomerular filtration rate
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
HF	Heart failure
HZV	Herzeitvolumen
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linkes Atrium
logES	Logistic Euro Score
LV	Linker Ventrikel
MR	Mitral regurgitation
NT-pro-BNP	N-terminales-pro-BNP
PAP	Pulmonary artery pressure
PCI	Percutaneous coronray intervention
PH	Pulmonale Hypertonie
PISA	Proximal isovelocity area
PL	Posterior leaflet
PLAX	Parasternal long axis view
POL	Pressure overload
PTR	Primary tricuspid regurgitation
RA	Rechtes Atrium
RAP	Right atrial pressure
RegJet	Regurgitant Jet
RHF	Right heart failure
RHK	Rechtsherzkatheter
RV	Rechter Ventrikel
RVEDA	Right ventricular enddiastolic area
RVEDD	Right ventricular enddiastolic diameter
RVESA	Right ventricular endsystolic area
RVESP	Right ventricular endsystolic pressure
RVFAC	Right ventricular fractional area change
RVol	Regurgitant volume
S/A	Septal/Anterior

S/P	Septal/Posterior
SAX.....	Short axis view
SL	Septal leaflet
SM	Schrittmacher
sPAP.....	Systolic pulmonary artery pressure
STR.....	Secondary tricuspid regurgitation
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TEE.....	Transoesophageale Echokardiographie
TK	Trikuspidalklappe
TK-Annulus.....	Trikuspidalklappenannulus
TK-PG-max.....	Trikuspidalklappen-pressure-gradient maximal
TK-PG-mean	Trikuspidalklappen-pressure-gradient mean
TR	Tricuspid regurgitation
TTE	Transthorakale Echokardiographie
T-TEER.....	Tricuspid-Transcatheter-Edge-to-Edge-Repair
VC.....	Vena contracta
VCA	Vena contracta area
VCI.....	Vena cava inferior
VOL.....	Volume overload
γ-GT.....	Gamma-Glutamyltransferase

1. Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie der Trikuspidalklappe

Die Trikuspidalklappe (TK) ist die größte Klappe des Herzens und trennt das rechte Atrium (RA) vom rechten Ventrikel (RV). Dabei erlaubt sie in ihrer physiologischen Funktion den unidirektionalen diastolischen Blutfluss vom RA, welches das Blut aus der oberen und unteren Hohlvene sowie dem Sinus coronarius empfängt, in den RV und verhindert in der Systole den Rückfluss des Blutes aus dem RV in das RA.

Sie besteht aus den Klappensegeln, dem Klappenring (TK-Annulus) und dem subvalvulären Apparat, wobei letzterer die Sehnenfäden (Chordae tendineae) und die Papillarmuskeln beinhaltet (1, 2). Die umgebenden Strukturen verbinden die TK mit der Wand des RV und dem Herzskelett in der Ventilebene. Aufgrund ihrer Größe ergibt sich eine relativ weite Öffnungsfläche von durchschnittlich 7-9 cm², welche einen ausreichenden Blutfluss auch bei niedrigen Druckverhältnissen, wie sie im venösen System vorherrschen, gewährleistet (3). Dabei finden sich typischerweise Flussgeschwindigkeiten geringer als 1 m/s und Druckgradienten über der Klappe von unter 2 mmHg (3). Der Annulus der TK verankert die Klappe in der Ventilebene des Herzens. Im Gegensatz zur Mitralklappe handelt es sich nicht um einen vor allem aus fibrösem Gewebe und Kollagen bestehenden Ring, sondern vielmehr um den Umschlag von atrialem Gewebe zu den Segeln, sowie Fettgewebe, welches den interventrikulären Spalt füllt. Er beschreibt in seiner typischen Anatomie eine nicht-planare, sattelförmige Geometrie, in welcher der posterolaterale und anteroseptale Teil näher an der Herzbasis gelegen sind als der anterolaterale und posteroseptale Teil, welche beide näher zum Apex geneigt sind (1). Die Querschnittebene der Klappe ist um etwa 45 Grad in sagittaler Richtung geneigt. Herzgesunde Individuen weisen eine Fläche des TK-Annulus von durchschnittlich 11 ± 2 cm² auf. Der an die Körperoberfläche angepasste Diameter beträgt durchschnittlich 21 mm pro Quadratmeter Körperoberfläche (4). Der TK-Annulus ändert über den Herzzyklus hinweg seine geometrische Form in Abhängigkeit von den Füllungszuständen des rechten Herzens. So zeigt er typischerweise endsystolisch die größte Fläche und eine rundere Form, in der späten Diastole hingegen eine eher ellipsoide Form mit einer kleineren Fläche (3, 5). Zudem besitzt er die Eigenschaft, sich in verschiedenen hämodynamischen Situationen zu verändern. So expandiert seine Fläche unter anhaltender Volumenbelastung des rechten Herzens und seine dreidimensionale Geometrie wird zunehmend planar (4). Für interventionelle Verfahren ist es wichtig, die besonderen Eigenschaften der TK und ihrer anatomischen Umgebung mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) oder transthorakaler Echokardiographie (TTE) zu kennen, um Verletzungen wichtiger anatomischer Strukturen zu vermeiden (6).

Die TK weist typischerweise 3 Segel auf, welche als anteriores (AL), septales (SL) und posteriores Segel (PL) bezeichnet werden. Sie sind über den Annulus in der Ventilebene des Herzens verankert. Das AL und das SL haben üblicherweise den größten Umfang und damit

die größte Kommissur (anteroseptal). Es existieren allerdings variable Typen der Segelmorphologie der TK. So beschreibt der Typ I die klassische Anatomie mit 3 Segeln. Der Typ II hingegen das Vorhandensein von 2 Segeln, wobei das anteriore und septale verschmolzen sind. Als Typ III werden solche Morphologien bezeichnet, bei denen ein viertes Segel vorhanden ist (mit weiteren Subklassifikationen) und als Typ IV schließlich solche Klappen, bei denen mehr als 4 Segel vorhanden sind. Ein separates Segel wird im Gegensatz zu einer Indentation angenommen, wenn sich eine unabhängige Bewegung vom benachbarten Segel und ein systolischer Fluss um das Segel im Doppler nachweisen lassen (7). In physiologischer und anatomisch korrekter Ausprägung treffen die freien Enden der Segel etwa auf Höhe der TK-Annulus-Ebene oder etwas darunter während ihres systolischen Klappenschlusses aufeinander. Durch das Aufeinandertreffen der Segel aus ihrer jeweiligen Richtung entsteht die sogenannte Koaptation der Segel, welche normalerweise eine Länge von 5-10 mm aufweist (3). Diese Länge gilt als „Reserve“, damit die Klappe auch bei geringem Auseinanderweichen der Segel z.B. durch Dilatation des Klappenrings noch adäquat schließen kann.

Aus dem Ventrikelmyokard entspringen üblicherweise 2 Papillarmuskeln, ein größerer anteriorer und ein kleinerer posteriorer, welche jeweils über Sehnenfäden mit den Segeln der TK verbunden sind. Variabel ist ein septaler Papillarmuskel vorhanden (7). Sie werden als subvalvulärer Apparat bezeichnet und sorgen vornehmlich dafür, dass die Segel der TK in der Systole nicht in das RA durchschlagen, sondern eine adäquate Koaptation auf Klappenebene stattfinden kann (3). Dafür kontrahieren die Papillarmuskeln während der Kammersystole und halten die Segel der TK in Position (5). So wird ein Rückfluss des Blutes in das RA verhindert und das Blut aus dem RV gelangt physiologischerweise durch die Pulmonalklappe in den Lungenkreislauf. Die Sehnenfäden der TK sind wenig dehnungsfähig. Dieser Umstand macht die Integrität der TK sehr abhängig von den Dimensionen des RV, da sich Veränderungen des RV über die Papillarmuskeln und Sehnenfäden auf den Schluss und die Öffnung der TK-Segel auswirken (3).

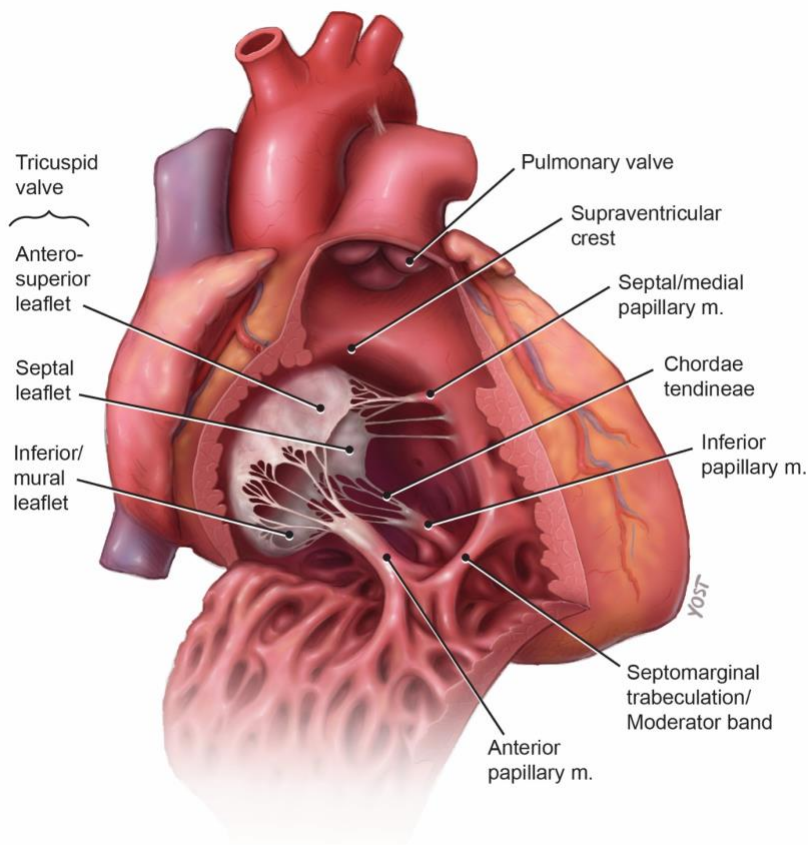


Abbildung 1: Anatomie der Trikuspidalklappe

Blick von lateral in den eröffneten rechten Ventrikel und Sicht auf die Trikuspidalklappe von ventrikelwärts.

Quelle: Illustration used with permission by Katie Yost.

Anterior papillary m.= Anteriorer Papillarmuskel. Inferior papillary m.= Inferiorer Papillarmuskel. Septal/medial papillary m.= Septaler Papillarmuskel. Pulmonary valve= Pulmonalklappe. Septomarginal trabeculation= septale Trabekularisierung/Moderatorband. Supraventricular crest= Crista supraventricularis. Tricuspid valve= Trikuspidalklappe. Antero-superior leaflet= Anterosuperiores Segel. Septal leaflet= Septales Segel. Inferior leaflet= Inferiores Segel.

1.2 Physiologie und pathophysiologische Aspekte des rechten Herzens

Das Herz lässt sich anatomisch und funktionell in einen rechten Teil mit RA und RV sowie einen linken Teil mit linkem Atrium (LA) und linkem Ventrikel (LV) einteilen. Dabei reicht der Teil des Kreislaufsystems, in welchem das rechte Herz mit all seinen Anteilen eingebunden ist, vom Venensystem des Körperkreislaufs bis zu den pulmonalarteriellen Kapillaren und wird auch als Niederdrucksystem bezeichnet. Es leitet das aus dem venösen Teil des Körperkreislaufs ankommende desoxygenierte Blut über das RA durch die TK und schließlich über den RV in den Lungenkreislauf. Darauffolgend schließt sich das System des linken Herzens an, welches sich von den Lungenvenen bis in die arteriellen Kapillaren des Körperkreislaufs erstreckt. Das in der Lunge oxygenierte Blut fließt hierbei, aus den Lungenvenen kommend, über das LA und durch die MK in den LV. Von dort wird es über die Aortenklappe bis in die arteriellen Kapillaren des Körperkreislaufs ausgeworfen. Diese haben

wiederum einen direkten Anschluss an das venöse System, wodurch sich das Kreislaufsystem schließt.

Das RA erfüllt im Wesentlichen die Aufgaben eines Reservoirs für ankommendes venöses Blut bei geschlossener TK, der passiven Leitungsfunktion für den Blutfluss in die rechte Herzkammer bei offener TK und der aktiven Pumpfunktion in der späten Diastole (8). Die physiologischen Drücke des RA während des Herzzyklus wechseln in den Bereichen von ca. 0-8 mmHg (9). Elevationen der Druckverhältnisse z.B. durch pulmonale Hypertonie können zur Dilatation der Binnenräume des RA und zu strukturellem sowie elektrischem Remodeling führen (10, 11). Dabei ist ein hoher rechtsatrialer Druck auch mit höhergradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (tricuspid regurgitation, TR) assoziiert, bei welcher durch den Rückstrom von Blut in das RA während der Systole eine Volumenüberladung des RA entsteht (11, 12). Die Dilatation von RA und begleitend des TK-Annulus spielen eine maßgebliche Rolle in der pathophysiologischen Entstehung der atrial sekundären TR. Hier entsteht durch das Auseinanderweichen der atrialen Strukturen ein Koaptationsdefekt der TK (2). Diese pathologischen Veränderungen sind mit erhöhten Hospitalisierungsraten, erhöhter Mortalität, dem Auftreten von supraventrikulären Tachykardien und erhöhter Wandspannung des RV bei Volumenüberladung (Volume overload, VOL) assoziiert (10, 11, 13-15).

Der RV hat mit seiner Geometrie durch die feste Verbindung zwischen TK-Segeln und RV-Wand erheblichen Einfluss auf die Stellung und Mobilität der TK-Segel. Eine Dilatation der RV-Binnenräume bedeutet Zug an den TK-Segeln mit möglicher Entstehung einer ventrikulär sekundären TR (2, 16). Das Myokard des RV ist dünner als das des LV und weist insgesamt nur etwa ein Sechstel der Masse des LV auf (17). Obgleich seine Masse deutlich geringer ist als die des LV, fasst der RV enddiastolisch durchschnittlich 49-101 ml/m² Körperoberfläche. Im Vergleich dazu enthält der LV in der gleichen Phase etwa 44- 89 ml/m² Körperoberfläche (17). Der RV fördert das gleiche Schlagvolumen wie der LV. Dabei generiert er das Schlagvolumen vornehmlich durch seine longitudinale Kontraktion und zu einem geringeren Teil durch radiale Kontraktion (18). Erst in den letzten Jahren wurde deutlich, dass der RV im Kontext mannigfaltiger Herz- und Lungenerkrankungen ein wichtiger Bestandteil pathophysiologischer kardialer Adaptationen ist und darüber hinaus seine Funktion sowie Dimensionen prognostische Implikationen im Rahmen verschiedener Erkrankungen besitzen (19). Eine stark beeinträchtigte Funktion des RV z.B. bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH) oder schwerer Herzinsuffizienz (Heart failure, HF) bedeuten nicht nur eine schlechtere physische Leistungsfähigkeit, sondern auch ein kürzeres statistisches Überleben (20).

Die RV-Funktion ist im Wesentlichen abhängig von der Kontraktilität des Myokards, der Vorlast (Preload) und der Nachlast (Afterload) (21).

Die Kontraktilität des RV kann in vivo als Verhältnis zwischen endsystolischem Druck und endsystolischem Volumen verstanden werden und wird auch als endsystolische Elastizität

bezeichnet (21). Die Vorlast beschreibt die Füllung und damit die Vordehnung des RV in der Diastole kurz vor der isovolumetrischen Kontraktion und kann das Schlagvolumen durch den Frank-Starling-Mechanismus beeinflussen. Die Nachlast spiegelt die Wandspannung des RV wider und beschreibt den aufzubringenden rechtsventrikulären Druck, welcher nötig ist, um ein bestimmtes Volumen in den Lungenkreislauf und somit gegen einen bestimmten Widerstand auszuwerfen (21). Die adäquate Adaptation der rechtsventrikulären Kontraktilität an die Nachlast des Lungenkreislaufs wird als Coupling bezeichnet. Es ist optimal, wenn ein maximaler Transfer der potentiellen Energie der elastischen Kammer „RV“ in das elastische System „Lungenkreislauf“ stattfindet (22). Änderungen der Vorlast oder der Nachlast haben hämodynamische Auswirkungen auf den RV. Kommt es zur chronischen Mehrbelastung, reagiert der RV im Rahmen des physikalischen Laplace-Gesetzes mit einer strukturellen und letztlich plastischen Anpassung seiner Wand und seines inneren Radius, um die entstandene Volumen- oder Druckbelastung zu kompensieren (22). Vereinfacht kann davon ausgegangen werden, dass es bei chronischer VOL des RV vornehmlich zu einer exzentrischen Hypertrophie mit Dilatation des Ventrikels kommt, während bei chronischer Druckerhöhung des RV zunächst eine konzentrische Hypertrophie entsteht, welche im Verlauf bei persistierender Überbelastung in eine RV-Dilatation übergehen kann. Der RV hat ähnlich wie der LV die Möglichkeit, sich in gewissen Grenzen an Volumen- und Druckerhöhung anzupassen (22). Bei akuter Belastung greifen initial der Anrep-Effekt (Inotropiesteigerung bei erhöhter Nachlast), der Frank-Starling-Mechanismus (Steigerung der Kontraktilität bei vermehrter Vorspannung des RV durch ein erhöhtes Füllungsvolumen) und die Reaktion durch das neurohumorale System (v.a. inotropische Reaktionen durch das sympathische Nervensystem) (23).

Hält die pathologische Belastung des RV an, so geht der RV in eine pathologische strukturelle Veränderung (Remodeling) über (22). Dieses kardiale Remodeling beinhaltet komplexe Veränderungen auf molekularer, metabolischer sowie mechanisch-physikalischer Ebene und geht mit einer progredienten Funktionseinschränkung u.a. durch Fibrose des Herzmuskels einher (24). Diese betreffen sowohl Einschränkungen der Kontraktionsleistung, wie auch der Elastizität und der Dehnbarkeit. Entscheidend im Rahmen der Veränderung des RV ist nicht nur die Dauer des einwirkenden Stresses, sondern auch die Art. So wird eine VOL des RV im Allgemeinen besser und länger toleriert als eine Drucküberladung (Pressure overload, POL), weshalb beispielsweise eine isolierte TR, welche zunächst überwiegend eine VOL verursacht, längere Zeit asymptomatisch bleiben kann (20, 22). Eine VOL des RV führt jedoch auch unweigerlich zu einer strukturellen Weitung des RV und damit nach dem Laplace-Gesetz zu einer erhöhten Nachlast durch eine gesteigerte Wandspannung. Dies resultiert dann in einer zusätzlichen POL (22, 25). So können sich z.B. im Kontext einer TR Mischbilder einer Volumen- und Drucküberlastung ergeben (25). Das kardiale Remodeling ist ein komplexer Vorgang, welcher nach einer zeitlich variablen stabilen Phase in ein Rechtsherzversagen

übergehen und aufgrund der hämodynamischen Kopplung zwischen RV und LV auch in eine globale HF mit verringertem Herzzeitvolumen (HZV) münden kann (22). Ein zunehmendes Versagen des rechten Herzens wird typischerweise durch progrediente Dilatation seiner Binnenräume, steigende Plasma-Spiegel der natriuretischen Peptide und eine klinische Beschwerdeaggravation deutlich (18, 26). Es besteht eine enge anatomische und funktionelle Kopplung zwischen dem RV und dem LV, welche als Interdependenz bezeichnet wird. In fortgeschrittenen Stadien der Funktionseinschränkung des RV bzw. Dilatation seiner Binnenräume kann dies so auch zu einer systolischen und diastolischen Funktionseinschränkung des LV führen. Durch z.B. VOL des RV in der Diastole oder einer verlängerten Kontraktion des RV in der Systole kann es zu Dyssynchronie der Ventrikel und damit zu einer Verlagerung des Septums in Richtung des LV kommen. Dies kann eine reduzierte Füllung des LV verursachen, was wiederum zu einem verringerten Schlagvolumen führt (18, 22).

Umso wichtiger scheint die Frage nach einer potentiellen Reversibilität eines durch Remodeling pathologisch veränderten RV. Beobachtungen zu einem strukturellen und funktionellen reversen Remodeling des RV wurden bereits nach Lungentransplantation beschrieben (27). Auch im Zusammenhang der Trikuspidalklappenreparatur bei schwerer TR konnten zumindest positive strukturelle Veränderungen beobachtet werden, die Ergebnisse zu funktionellen Veränderungen des RV variieren (28-31).

1.3 Ätiologie und Pathophysiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Grundsätzlich beschreibt die TR die Regurgitation eines größenvariablen Blutvolumens aus dem RV zurück in das RA während der Systole. Das Ausmaß dieses Rückflusses bestimmt die Schwere der TR und ihre klinische Bedeutung (32). Sie ist ein häufig auftretender Befund, wobei die genaue Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung bislang nur unzureichend erfasst ist. Derzeit wird angenommen, dass etwa 0,55 % der westlichen Allgemeinbevölkerung von einer moderaten bis höhergradigen TR betroffen sind (33). Dabei steigt die Prävalenz mit fortschreitendem Alter, sodass schätzungsweise etwa 4% aller Individuen ≥ 75 Jahre eine klinisch relevante TR aufweisen könnten (33). Im Vergleich zu leichten Insuffizienzen ist die moderate bis schwere TR mit einer erhöhten Mortalität im Langzeitverlauf assoziiert (32-34). Neben der Aortenklappenstenose und der Mitralklappeninsuffizienz (mitral regurgitation, MR) ist die TR eine der häufigsten Klappenfehler und ist aufgrund der immer älter werdenden westlichen Gesellschaft eine perspektivisch zunehmende Pathologie (33, 35).

Die Klassifikation nach Carpentier, der die Mitralklappeninsuffizienz anhand der Beeinträchtigung der Segelbeweglichkeit funktionell definiert hat, kann genauso zur Beschreibung der TR verwendet werden. Diese Klassifikation unterscheidet 3 ätiologische Typen, welche sich auf Insuffizienzen bei normaler Segelbewegung und normalen RV-Verhältnissen (Typ 1), exzessiver Segelbewegung z.B. durch Prolaps oder Flail (Typ 2) oder

restriktive Segelbewegungen bei normal (Typ 3a) oder abnormal konfiguriertem RV beziehen (Typ 3b) (36).

Die aktuelle ätiologische Unterscheidung ist zunächst in eine primäre TR (PTR) und eine sekundäre TR (STR) vorzunehmen, wobei die TR im Kontext mannigfaltiger Erkrankungen zumeist sekundär auftritt (32, 33, 35).

Die PTR ist mit einem Anteil von $\leq 10\%$ aller TR in den Industrienationen deutlich seltener als die STR (35). Zur Gruppe der PTR gehören Klappenschäden, welche die organische Integrität der Klappe selbst betreffen und beispielsweise durch Perforationen der Segel (z.B. durch eine Endokarditis, Carpentier 1), ausgeprägte Mobilitätsveränderungen der Klappensegel (z.B. durch Prolaps oder Flail, Carpentier 2), oder durch Versteifung der Segel und / oder Sehnenfäden (z.B. i.R. eines Hedinger-Syndroms, Carpentier 3a) zu einer Insuffizienz führen (2, 32, 35).

Die Lazeration und Mobilitätseinschränkungen am Klappenapparat, welche durch Schrittmacher-, oder ICD-Sonden hervorgerufen werden und ebenfalls eine TR auslösen können, werden wegen der direkten Beeinträchtigung des Segelspiels zu den PTR gezählt, wobei nicht vergessen werden sollte, dass die chronische und lange andauernde Herzschrittmacherstimulation per se zu einem Remodeling des RV führt, was seinerseits zu einer STR führen kann (2, 32, 37).

Die STR ist mit einem Anteil von etwa 90% sehr viel häufiger als die PTR (35). Dabei handelt es sich um eine Erkrankung der die TK umgebenden Strukturen, welche eine adäquate Koaptation der Segel verhindern (16). Dabei wird eine atrial sekundäre Form von einer ventrikulär sekundären Form unterschieden. Bei der atrialen STR imponieren die Klappensegel normal (Carpentier 1). Die rechtsventrikuläre Funktion und Struktur sind regelrecht und definitionsgemäß liegen keine Beeinträchtigungen der LV-Funktion oder höhergradige Vitien des linken Herzens vor. Es bestehen eine Annulus-Dilatation und/oder eine Vergrößerung des RA, welche für ein meist zentrales Auseinanderweichen der TK-Segel sorgen und so eine Koaptationslücke entstehen lassen. Die atriale STR ist insbesondere mit Vorhofflimmern assoziiert (2). Dabei scheint es so, als würden die Art des Vorhofflimmerns (z.B. persistent oder paroxysmal), die Therapie des Vorhofflimmerns (Rhythmuskontrolle oder Frequenzkontrolle) und das Geschlecht das Auftreten einer signifikanten TR beeinflussen. Insbesondere das weibliche Geschlecht, permanentes oder persistierendes Vorhofflimmern und die reine Frequenzkontrolle des Vorhofflimmerns sind Risikofaktoren, um eine signifikante TR über die Zeit zu entwickeln. Die Entwicklung einer moderaten bis schweren TR scheint in diesem Kontext ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität zu sein (32, 38, 39). Die ventrikulär sekundäre Form hat einen anderen Mechanismus. Hier besteht eine Dilatation und oft auch eine Funktionseinschränkung des RV, welche zu einer Verlagerung der Papillarmuskeln führen. Konsekutiv werden die Klappensegel nach ventrikulär gezogen und in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt (Carpentier 3b). Es entsteht ein Koaptationsdefekt durch

sogenanntes Tethering. Dabei sind häufige Gründe für die Dilatation des RV insbesondere prä- und postkapilläre pulmonale Hypertonie (oft assoziiert mit Vitien oder Funktionseinschränkungen des linken Herzens), aber auch direkt den RV betreffende Erkrankungen wie Kardiomyopathien, rechtsventrikuläre Infarkte oder Arrhythmien (2, 37, 40, 41).

Anfänglich unterscheiden sich die Entitäten der STR auch im Hinblick auf die reaktiven pathophysiologischen Mechanismen des rechten Herzens. Im häufigen Fall eines erhöhten pulmonalarteriellen Blutdrucks als Ursache für die ventrikuläre STR ist der RV in erster Linie zunächst einer Druckbelastung ausgesetzt, welche bis zu einem gewissen Grad mit einer konzentrischen Hypertrophie der RV-Wand kompensiert werden kann (12). Durch die Hypertrophie und die anhaltende Erhöhung der Nachlast ergeben sich eine verminderte Durchblutung des RV, ein veränderter intrazellulärer Metabolismus und eine modifizierte Genexpression der Myozyten (22). Dies führt im Verlauf zu einer Erschöpfung der adaptiven Mechanismen und der RV geht in eine exzentrische Hypertrophie über (12, 22, 42). Eine solche Maladaptation kann schließlich dazu führen, dass der RV durch die steigende Nachlast zunehmend unfähiger wird, einen adäquaten pulmonalarteriellen Blutdruck zu generieren bzw. einen ausreichenden orthograden Blutfluss durch die Pulmonalklappe aufrechtzuerhalten (22, 42). In diesen Fällen ist das sogenannte Coupling zwischen dem rechten Herzen und dem Lungenkreislauf gestört (42). Der RV dilatiert zunehmend und die STR nimmt wiederum durch o.g. Mechanismen zu (22, 41). Der RV geht in ein dekompensiertes Stadium mit steigenden enddiastolischen Volumina, sinkender RV-Auswurfraction und „Uncoupling“ zwischen dem RV und dem Lungenkreislauf über (22, 43).

Die atriale STR belastet den RV hingegen zunächst mit einem inadäquat hohen Blutvolumen durch das entstandene Pendelvolumen. Chronische VOL lösen eine RV-Dilatation und -dysfunktion aus, wobei die Dilatation nach dem Laplace-Gesetz zu einer erhöhten Wandspannung und damit auch zu einer erhöhten Nachlast des RV führt (22, 42). Dadurch dürften sich ähnliche zellpathologische Mechanismen ergeben, wie sie in einem initial druckbelasteten RV stattfinden (22). Es kommt zur myokardialen Fibrose, einer veränderten RV-Geometrie mit eingeschränkter RV-Funktion und in der Endstrecke ebenfalls zu einem „Uncoupling“ zwischen RV und dem pulmonalen Kreislauf (22, 42).

Bei dilatiertem und funktionell beeinträchtigtem RV resultieren erhöhte diastolische Füllungsdrücke, wodurch gleichzeitig der LV in seiner diastolischen Füllung beeinträchtigt wird. Zum einen wird das interventrikuläre Septum während der Diastole in Richtung LV verschoben. Zum anderen sinkt das rechtsventrikuläre Vorwärtsschlagvolumen. Die verminderte LV-Füllung sorgt für ein vermindertes HZV (20, 22). Das sowohl durch VOL als auch durch POL ausgelöste Remodeling des Myokards wird bei Auftreten einer HF im Rahmen der eingeschränkten RV-Funktion noch durch eine neurohumorale Aktivierung aggraviert. So wird durch die Herzinsuffizienz das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert, was zum

einen zu einer Flüssigkeitsretention und weiterer VOL führt, zum anderen aber auch das pathologische Remodeling des Ventrikelmyokards direkt beeinflusst (20). Weitere Veränderungen mit negativem Einfluss auf das Myokard sind u.a. eine erhöhte Katecholaminausschüttung, erhöhte Spiegel des Brain Natriuretic Peptide (BNP), ein veränderter Calciumstoffwechsel, veränderte myozytäre Proteinsynthese sowie inflammatorische und metabolisch-endokrine Derangierungen (20, 44). Durch veränderte Signalwege und intrazelluläre Proteinsynthese werden Kardiomyozyten zunehmend apoptotisch (44). Die STR kann durch adaptive Mechanismen oft längere Zeit oligosymptomatisch bleiben und ggf. erst in fortgeschrittenen Stadien die typischen Beschwerden einer Herzinsuffizienz aufweisen. Durch langanhaltende Kongestion sind dadurch auch Leber- und Nierenschäden möglich (45, 46).

1.4 Klinik der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Führende Symptome der schweren TR sind solche der Rechtsherzinsuffizienz und im Wesentlichen gekennzeichnet durch Flüssigkeitsretention mit generalisierten Ödemen, Belastungsintoleranz sowie Endorganschäden (2).

Die initiale Klinik der PTR und der ventrikulären STR kann sich infolge des zugrundeliegenden Pathomechanismus unterscheiden. So überwiegt in frühen Stadien der PTR klassischerweise die reine zentralvenöse Kongestion. Aufgrund der meist durch Linksherzpathologien bedingten ventrikulären STR können zunächst pulmonale Kongestion und z.B. paroxysmale nächtliche Dyspnoe überwiegen (40).

Das typische klinische Bild der schweren TR ist jedoch durch Zeichen der chronischen Rechtsherzinsuffizienz gekennzeichnet. Durch die chronische Kongestion kommt es zu peripheren Ödemen, Anasarka und Aszites. Dyspepsie und Malnutrition können ebenfalls direkte Folge der Kongestion sein. Durch eine reduzierte kardiale Reserve kommt es zu Belastungsintoleranz (2, 40). Auch die Linksherzfunktion ist aufgrund der Interdependanz zwischen LV und RV mit fortschreitender RV-Dilatation eingeschränkt, wodurch es zu Symptomen der Linksherzinsuffizienz kommen kann (40, 47). Diese beinhalten vor allem Erschöpfung, Müdigkeit, Zyanose, Minderperfusionen von Organen, Extremitäten und der Haut sowie zentral-neurologische Störungen (40, 48). Spätere Stadien der TR vereinen die Symptome von venöser Kongestion und zunehmender HF i.S. einer globalen kardialen Dekompensation in sich (40). Endorganschäden sind ebenfalls Folge der schweren TR (2, 40). Durch den erhöhten zentralvenösen Druck und den verminderten kardialen Auswurf sind konsekutiv auch extrakardiale Organsysteme betroffen (47). Maßgeblich involviert sind die Nieren, welche durch die veränderte Hämodynamik eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) hervorbringen und somit Retentionsparameter wie das Serum-Kreatinin ansteigen. Dies kann in eine chronische Niereninsuffizienz mit entsprechender Klinik münden (46, 49). Außerdem ist die Leber durch eine verminderte Perfusion und die venöse Stauung betroffen

(2, 47). Es kann sich eine Leberzirrhose („cirrhose cardiaque“) mit all ihren systemischen Konsequenzen entwickeln (47). Klinisch kann bei fortgeschrittenem Befund eine Druckdolenz der Leber und ggf. eine venöse Pulsation vorhanden sein (20). Auch das gastrointestinale System ist durch das verminderte HZV und den erhöhten zentralvenösen Druck beeinflusst, was sich klinisch in Oberbauchschmerzen und Dyspepsie äußern kann. Die Affektion des Gastrointestinaltraktes kann mit Malabsorption und einer gestörten Darmwandbarriere einhergehen, welche Malnutrition, chronische Inflammation und infolgedessen auch Anämie verursachen können (47). Auch das Reizleitungssystem des Herzens kann unter der Dilatation von RA und RV bedeutend gestört werden, was sich in supraventrikulären Tachyarrhythmien, aber auch in Leitungsblockierungen und ventrikulären Tachykardien äußern kann. Diese sind mit plötzlichem Herztod sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert und können von den Patienten als Palpitationen wahrgenommen werden (2, 47).

1.5 Diagnostik und Evaluation der Trikuspidalklappeninsuffizienz und des rechten Herzens

1.5.1 Körperliche Untersuchung

Eine milde und moderat ausgeprägte TR verursacht meist nur wenig Symptome und lässt sich auch in der körperlichen Untersuchung oft nicht eindeutig nachweisen. Selbst bei ausgeprägter TR kann der Patient oligosymptomatisch sein und die Diagnose der TR erst in der Echokardiographie als Zufallsbefund detektiert werden (50). In der körperlichen Untersuchung können gestaute Halsvenen als Zeichen des erhöhten rechtsatrialen Drucks auffallen, welcher bei ausgeprägter TR auch als Kussmaul-Zeichen imponieren kann. Dieses Zeichen besteht aus der Füllung der Jugularvenen bei Einatmung aufgrund des fehlenden inspiratorischen Druckabfalls in den Jugularvenen. Der Nachweis der venösen Stauung kann auch durch den hepatojugularen Reflex provoziert werden (51). Falls durch die TR bereits eine fortgeschrittene RV-Dysfunktion eingetreten ist, können auch Zeichen der systemischen Kongestion wie z.B. Ödeme, Aszites und Hepatomegalie bestehen (50). Bei der Auskultation kann ein holosystolisches niedrig-frequentes („rumpelnd“) Herzgeräusch vernehmbar sein, welches sich typischerweise am rechten Sternalrand, oder auch subxyphoidal findet. Mit fortschreitender RV-Dilatation kann sich das Geräusch weiter nach linksthorakal verlagern. Falls die TR auskultierbar ist, kann das Herzgeräusch ggf. durch tiefe Inspiration verstärkt werden (sogenanntes Rivero-Carvalho-Zeichen). Dies impliziert zugleich die potentielle atemabhängige Variabilität der TR , welche in der weiteren Diagnostik beachtet werden muss (50). Selbst eine schwere TR kann auskultatorisch schwierig zu erfassen sein (52).

1.5.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist die Methode der Wahl, um eine TR zu diagnostizieren und wird deshalb sowohl von den europäischen als auch amerikanischen Leitlinien zur Evaluation der

TR empfohlen (32, 35). Dabei umfasst die Echokardiographie die Möglichkeiten, die TK und deren umgebende Strukturen in zweidimensionaler (2D) und dreidimensionaler (3D) transthorakaler Anwendung darzustellen, als auch mit Hilfe der TEE. Das TTE ist flächendeckend verfügbar, kostengünstig und zudem weniger invasiv als das TEE, weshalb die bildgebende Diagnostik in der Regel mit einem TTE begonnen wird (32, 35).

Die TK lässt sich in der 2D-TTE in mehreren Schallfenstern darstellen. Dazu gehören das parasternale Fenster mit der langen Achse im „RV-Inflow-View“ oder die kurze Achse auf Höhe der Aortenklappe („RV-Inflow-/Outflow-View“), sowie die apikalen Schnittebenen und das subkostale Schallfenster (53). Zu bedenken ist, dass es in der 2D-TTE schwer möglich ist, alle Segel der Klappe gleichzeitig darzustellen. Außerdem kann es aufgrund der Variabilität herausfordernd sein, die Segel überhaupt anatomisch korrekt zuzuordnen. Im weiteren Verlauf kann zur weiteren Differenzierung eine ergänzende Untersuchung mittels 3D-TTE sowie 2D- und 3D-TEE sinnvoll sein (4, 54). Bei der Einteilung des Schweregrades der TR existieren verschiedene Messverfahren, wobei einige davon zum Ziel haben, eine schwere TR zu detektieren, andere wiederum sollen Qualität und Quantität der TR bewerten. In den Echokardiographie-Leitlinien wird die Einteilung der TR in die 3 Grade „leicht“, „moderat“ und „schwer“ empfohlen (55). Die American Heart Association (AHA) hingegen teilt die TR in verschiedene Stadien von einer progressiven TR (Stadium B) über eine schwere asymptotische TR (Stadium C) bis hin zu einer schweren symptomatischen TR (Stadium D) ein (32). Auch die European Society of Cardiology (ESC) gibt Empfehlungen, ab wann eine TR als schwergradig zu bezeichnen ist, verweist jedoch zusätzlich auf ein neues Graduierungsschema, welches sich in den vergangenen Jahren vor allem zur besseren Quantifizierung der TR im Rahmen von Interventionsstudien bewährt hat (35). Dabei werden die klassischen Grade (leicht, moderat und schwer) noch um die Grade „massiv“ und „sintflutartig“ („torrential“) ergänzt. Diese Graduierung lässt eine feinere Kategorisierung im Bereich der schweren und schwersten TR zu, welche sich auch als prognostisch relevant abzuzeichnen vermag (35, 56). Da diese Klassifikation in den allermeisten aktuellen Interventionsstudien der TR etabliert ist, findet sie auch in dieser Arbeit Verwendung (Vgl. Tbl. 1).

Tabelle 1: Gradeinteilung der TR nach R. Hahn.

	Mild (1)	Moderat (2)	Schwer (3)	Massiv (4)	Sintflutartig (5)
VC (biplan)	< 3 mm	3-6,9 mm	7-13 mm	14-20 mm	≥ 21 mm
EROA (nach PISA)	< 20 mm ²	20-39 mm ²	40-59 mm ²	60-79 mm ²	≥ 80 mm ²

Modifiziert nach R. Hahn (56). VC= Vena contracta, EROA= Effective regurgitant orifice area, PISA = Proximal isovelocity area.

Abseits der neuen Graduierung in 5 Grade stimmen die internationalen Leitlinien jedoch in der Definition einer schweren TR größtenteils überein (Vgl. Tbl. 2).

Tabelle 2: Definitionen der schweren TR.

	AHA	ESC	ASE
Definition einer schweren TR	<ul style="list-style-type: none"> - RegJet \geq 50% RA - VC \geq 7 mm - EROA \geq 40 mm² - RVol \geq 45 ml - Trianguläre Form des Rückflusses im CW-Doppler - systolische Flussumkehr in den Lebervenen 	<ul style="list-style-type: none"> - VC > 7 mm - PISA-Radius > 9 mm - systolische Flussumkehr in den Lebervenen - EROA \geq 40 mm² - RVol \geq 45 ml - Vergrößerung von RV, RA oder VCI 	<ul style="list-style-type: none"> - VC > 7 mm - EROA > 40 mm² - RVol \geq 45 ml - Color-Doppler jet area > 10 cm² - systolische Flussumkehr in den Lebervenen

Modifiziert nach (32, 35, 55). RegJet = Regurgitationsjet; RA= rechtes Atrium; RV= rechter Ventrikel; RVol = Regurgitant Volume; VC= Vena contracta; PISA= proximal isovelocity surface area; EROA= effective regurgitant orifice area; VCI= Vena cava inferior.

Weitere Merkmale einer schweren TR sind:

- ein diastolischer TK-Annulus-Diameter > 40 mm bzw. > 21 mm/m² Körperoberfläche (und in der 3D-Echokardiographie > 42 mm bzw. > 23 mm/m²) (54),
- eine relevante Klappenläsion (z.B. Prolaps, Flail) (54),
- ein ausgeprägtes Tethering (54),
- ein Diameter der Vena cava inferior (VCI) von > 2,5 mm und eine RA-Fläche von > 18 mm² in Kombination mit einem Regurgitationsfluss (4).

Zu den in der Praxis üblichen Parametern zur Bewertung der Schwere einer TR in der 2D-Echokardiographie gehören vornehmlich die mit dem Farbdoppler und CW-Doppler erhobenen Fluss-Eigenschaften der Regurgitation und die daraus abgeleiteten Werte. Sie sind somit die Methode der Wahl zur Einordnung der TR (55).

Dabei steht ein breites Spektrum an Parametern zur Verfügung. Im Folgenden soll nur auf die wichtigsten und am häufigsten genutzten Methoden eingegangen werden, die auch in den Empfehlungen der Fachgesellschaften Erwähnung finden. Dazu gehören im Wesentlichen die die Vena contracta (VC), die „proximal isovelocity surface area“ (PISA) und die sich aus ihr

errechnete „effective regurgitation orifice area“ (EROA) sowie das Regurgitationsvolumen (RVol). All diese Parameter wurden ursprünglich für die MR evaluiert und für die TR adaptiert. Allerdings existieren bedeutende Unterschiede in der Klappenmorphologie, Klappendynamik, Geometrie des Ventrikels und den physiologischen sowie pathologischen Druck- und Flussverhältnissen zwischen linkem und rechtem Herz. Dieser Umstand macht es schwierig, die TR adäquat ihrer tatsächlichen Ausprägung zuzuordnen, weil sie zudem auch maßgeblich vom Herzzyklus, der Atmung und dem Volumenstatus abhängig ist. Aus diesem Grund gibt es Zweifel an der Korrektheit bzw. der generalisierten Übertragbarkeit der konventionellen quantitativen Parameter der MR für die TR (41). Somit ist es sinnvoll, eine multimodale Diagnostik und die Zusammenschau mehrerer Messparameter in die Evaluation der TR einfließen zu lassen, da die einzelnen Parameter für sich genommen eine Unter- oder Überschätzung der TR verursachen könnten (53-55).

Die VC ist der schmalste Punkt des Regurgitationsjets und befindet sich in der Regel auf der Höhe, in der die Klappenanteile die Lücke der Insuffizienz entstehen lassen (55). Sie ist dabei schmaler als die eigentliche Öffnung und zeigt hohe Flussgeschwindigkeiten. In vivo unterliegt sie dynamischen Änderungen, welche von den jeweils gegebenen hämodynamischen Verhältnissen beeinflusst sind (55). Zudem ist darauf zu achten, dass die VC aufgrund der komplizierten Anatomie der TK in septal-lateraler Ausdehnung andere Ausmaße annehmen kann als in anterior-posteriorer Ausdehnung. Eine andere Möglichkeit der Darstellung ist die Fläche der VC (VCA) in der 3D-Echokardiographie (55). Aufgrund ihrer kleinen Dimension machen sich geringe Messfehler auch deutlich bemerkbar (54, 55).

Die PISA beruht auf dem Prinzip, dass der Blutfluss u.a. aufgrund der Flussbeschleunigung in der proximalen Regurgitationsöffnung konvergiert und ein nahezu hemisphärisches Doppler-Signal entsteht (55). Aus dem Radius dieses hemisphärischen Gebildes lassen sich Rückschlüsse auf den Fluss durch die Öffnung und die Größe der Öffnung (EROA) ziehen, wenn gleichzeitig auch das Nyquist-Level (also die Abtastfrequenz des Dopplers) und die Geschwindigkeit der Regurgitation über der Klappe bekannt sind (55). Genutzt wird hier v.a. die so errechnete EROA:

$$EROA = \frac{2\pi r^2 * V_a}{V_{max}}$$

V_a = Aliasing-Geschwindigkeit

V_{max} = maximale Regurgitationsgeschwindigkeit

r = Radius der PISA

Klassischerweise gilt eine EROA < 20 mm² als „leichte“ TR, eine EROA von 20–40 mm² als „moderate“ TR und eine EROA > 40 mm² als „schwere“ TR (53, 55).

Diese Berechnung wird in den aktuellen Leitlinien empfohlen, wobei jedoch zu beachten ist, dass diese Methode für die MR validiert ist und nicht bedenkenlos für die TR adaptiert werden kann. So wird postuliert, dass diese Methode die tatsächliche Regurgitationsgröße bei etwa 20-30% der Patienten um bis zu 30-50% unterschätzen könnte (53, 54). Die korrekte Erhebung der PISA ist außerdem untersucherabhängig und es müssen einige technische Voraussetzungen erfüllt werden, um korrekte Ergebnisse zu erhalten (53).

Ogleich die PISA o.g. Limitationen aufweist, so ist vor allem die $EROA > 40 \text{ mm}^2$ ein guter Prädiktor für das 10-Jahres-Überleben und das vermehrte Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber einer $EROA < 40 \text{ mm}^2$. Dies scheint unabhängig von RV-Größe oder -Funktion, pulmonalarteriellen Blutdruck oder Komorbiditäten zu sein (54).

Aus der errechneten EROA kann unter Verwendung des „Velocity Time Integral“ (VTI) des Regurgitationsflusses (VTI_{Reg}) auch das RVol berechnet werden:

$$RVol = EROA * VTI_{Reg}$$

Klassischerweise gilt ein Regurgitationsvolumen von $< 30 \text{ ml}$ als „milde“ TR, ein Volumen von $30-44 \text{ ml}$ als „moderate“ TR und ein Volumen $\geq 45 \text{ ml}$ als „schwere“ TR (55).

Neuere Ansätze verwenden zusätzlich z.B. die 3D-TTE zur Evaluation der TR-Schwere über mehrere Herzzyklen hinweg (41). Die TEE kann in der eigentlichen Diagnostik der TR zusätzliche Informationen bieten, hat jedoch ihren Stellenwert vor allem in der Evaluation der Klappenanatomie und der periinterventionellen Steuerung von Katheterinterventionen an der TK (4).

1.5.2.1 Echokardiographische Beurteilung des rechten Herzens

Um das rechte Herz global zu beurteilen wird die Evaluation seiner Dimensionen und Funktion sowie die Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (systolic pulmonary artery pressure, sPAP) empfohlen (8).

1.5.2.1.1 Das rechte Atrium

Das RA wird standardisiert im Vierkammerblick/ Four chamber view (4CV) dargestellt. In diesem Schallfenster ist sowohl die Fläche des RA als auch das RA-Volumen messbar. Eine endsystolische RA-Fläche von $> 18 \text{ cm}^2$ gilt als abnormal vergrößert (8). Der Blutdruck im RA (Right atrial pressure, RAP) kann durch den Diameter und die Kollapsfähigkeit der VCI abgeschätzt werden. Ein VCI-Diameter $< 2,1 \text{ cm}$ mit Kollaps $> 50\%$ des VCI-Diameters bei schneller Inspiration weist auf einen normalen RAP von $0-5 \text{ mmHg}$ hin. Dilatation und Elevation der Druckverhältnisse des RA spielen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der STR (41).

1.5.2.1.2 Rechtsventrikuläre Dimensionen

Die strukturellen Ausmaße des RV haben prognostische Implikationen und können eine Abschätzung der Schwere kardialer Erkrankungen mit Rechtsherzbeteiligung ermöglichen (8, 57). Die Erfassung der Dimensionen des RV sollte mittels 2D-Echokardiographie in mehreren Schallfenstern erfolgen, da der RV eine komplexe Anatomie aufweist (58). Übliches Schallfenster zur Messung des enddiastolischen rechtsventrikulären Diameters (Right ventricular enddiastolic diameter, RVEDD) ist der apikale 4CV. Dabei wird der RVEDD am basalen RV zwischen Septum und freier RV-Wand gemessen und ab einem Diameter von > 41-42 mm als vergrößert bzw. dilatiert klassifiziert (8, 26). Evidenzbasierte Standardwerte für die RV-Dimensionen insbesondere im Hinblick auf Geschlecht, Größe und Alter der Patienten fehlen überwiegend (58). Generell sollte jedoch der Diameter des RV im 4CV kleiner imponieren als der LV und dabei nicht mehr als 2/3 der Größe des LV einnehmen (8). Stellt sich der RV in diesem Schallfenster größer dar als der LV, so ist eine signifikante Dilatation anzunehmen, auch wenn dabei die absoluten Maße des RV nicht von der Norm abweichen. Dies ist i.d.R. auf schwere VOL oder POL des RV zurückzuführen (8). Das Verhältnis von RV-Diameter zu LV-Diameter kann dabei das Ausmaß der rechtsventrikulären Volumen- oder Druckbelastung anzeigen und gilt bei einer Ratio RV zu LV >1 als pathologisch (26). Es wird empfohlen, dieses Verhältnis bei der Evaluation des rechten Herzens zu erfassen, um mit einer einfachen und reproduzierbaren Methode die Dilatation des RV abzuschätzen (8). Die enddiastolische (Right ventricular enddiastolic area, RVEDA) und endsystolische (Right ventricular endsystolic area, RVESA) Fläche des RV können bei Werten oberhalb der Norm ebenfalls eine Dilatation der Innenräume anzeigen (58). Sie werden insbesondere zur Abschätzung der systolischen Funktion des RV herangezogen.

1.5.2.1.3 Rechtsventrikuläre Funktion

Zur funktionellen Evaluation des RV wird in der 2D-TTE die systolische Funktion des RV herangezogen. Die Bestimmung der Ejektionsfraktion des RV ist aufgrund verschiedener Limitationen in der 2D-TTE nicht empfohlen (8). Man bedient sich deshalb Parametern der 2D-TTE, welche im Allgemeinen eine gute Korrelation mit der z.B. im MRT bestimmten RVEF innehaben (8, 58). Die am häufigsten verwendeten 2D-echokardiographischen Parameter sind die „Tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) und die „Right ventricular fractional area change“ (RVFAC).

Die TAPSE gibt die longitudinale Verkürzung des RV während der Systole wieder und soll dadurch die globale systolische Funktion abschätzen. Sie wird bestimmt, indem die systolische longitudinale Exkursion des TK-Annulus im M-Modus zwischen der Enddiastole und der Endsystole gemessen wird. Als abnormaler Grenzwert wird i.d.R. eine Bewegung von < 17 mm angegeben (8, 58). Es muss bedacht werden, dass die TAPSE nur die longitudinale

Verkürzung des RV darzustellen vermag und so unter pathologischen Bedingungen ggf. zur Beurteilung der globalen systolischen Funktion inadäquate Werte liefern könnte (8).

Die RVFAC stellt ebenfalls eine Abschätzung der globalen systolischen Funktion dar (58). Für die Messung der RVFAC muss der gesamten RV im apikalen 4CV dargestellt und das Endokard unter Ausschluss des Trabekelwerks identifiziert werden. Entlang der Endokardgrenze werden die Binnenflächen des RV vom Apex bis zum TK-Annulus in der Enddiastole und Endsystole bestimmt. Im Anschluss kann die RVFAC aus den sich ändernden RV-Flächen prozentual berechnet werden (8).

$$RVFAC (\%) = \frac{RVEDA - RVESA}{RVEDA} \times 100$$

Eine RVFAC < 35% zeigt eine Dysfunktion des RV an (58).

Die RV-Funktion ist immer in Zusammenschau mit der Nachlast des RV zu beurteilen, welche sich größtenteils aus dem pulmonalvaskulären Widerstand ergibt (21). Die Nachlast kann in Kenntnis verschiedener Limitationen durch den pulmonalarteriellen Druck bzw. auch den sPAP abgeschätzt werden (21, 47). Neben RVFAC und TAPSE existieren weitere Parameter zur Evaluation der RV-Funktion wie etwa der Gewebe-Doppler, welcher die Geschwindigkeit der systolischen Exkursion des RV bestimmt oder auch der Myocardial performance Index und die Strain-Analyse. Letztere finden in dieser Arbeit keine Anwendung.

1.5.2.1.4 Rechtsventrikuläre Dysfunktion

Der Übergang der RV-Dysfunktion in die RV-Insuffizienz (in der internationalen Literatur als „Right heart failure“ bezeichnet, RHF) stellt sich fließend dar. Dabei postulieren Gorter et al. das Vorliegen einer RV-Dysfunktion bei HFpEF, falls zwei echokardiographische Parameter der systolischen RV-Funktion unterhalb der jeweiligen Normwerte liegen oder eine im MRT bestimmte RVEF < 45% vorliegt. Zu den abnormalen Parametern der systolischen Funktion gehören z.B. eine TAPSE < 17 mm und eine RVFAC < 35% (26).

Die RHF hingegen ist eine klinische Diagnose, welche sich durch Symptome der systemischen Kongestion in Kombination mit strukturellen oder funktionellen Derangierungen des rechten Herzens auszeichnet. Zu diesen zählen u.a.:

- TAPSE < 17 mm,
- RVFAC < 35%,
- RVEDD/LVEDD > 1,0,
- Regurgitationsgeschwindigkeit der TR > 2,8 m/s,
- RA-Fläche (endsystolisch) > 18 cm² (26).

Der natürliche Verlauf einer signifikanten TR mit vorliegenden Einschränkungen der RV-Funktion ist typischerweise progredient und zeigt mit zunehmender Dysfunktion auch eine

schlechtere Prognose der Patienten (59). Eine RV-Dysfunktion ist ebenfalls immer unter Beachtung der Nachlast zu interpretieren und kann in verschiedene, auch prognostisch relevante Typen unterschieden werden (21, 60). Diese unterscheiden sich hinsichtlich der Fähigkeit des RV einen adäquaten pulmonalarteriellen Druck und eine ausreichend an die Nachlast angepasste Ejektionsfraktion zu generieren (60).

1.5.2.1.5 Bestimmung und Interpretation des systolischen pulmonalarteriellen Drucks

Der sPAP kann über die doppler-echokardiographisch bestimmte maximale Flussgeschwindigkeit über der TR abgeschätzt werden (8). Dazu wird die vereinfachte Bernoulli-Gleichung genutzt, um aus der Geschwindigkeit der TR einen Druckgradienten zwischen RA und RV zu errechnen. Zu diesem wird nun noch der RAP addiert, welcher z.B. durch die Weite der VCI abgeschätzt werden kann, da der vorherrschende Druck im RA zunächst überwunden werden muss, um einen Gradienten über der TR zu erzeugen, der echokardiographisch messbar ist. Der so errechnete Wert ergibt zunächst den systolischen Druck im RV (RVESP), welcher bei Abwesenheit einer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und fehlender Stenose der Pulmonalklappe dem sPAP entspricht (8).

$$sPAP = RVESP = 4 * (Tl_v)^2 + RAP (mmHg)$$

Tl_v = Maximale Flussgeschwindigkeit der TR

sPAP = RVESP gilt nur, falls keine Obstruktion der pulmonalen Ausflussbahnen vorliegt

Es bietet sich an, die Messung in verschiedenen Schallfenstern und möglichst axial durchzuführen, um die höchste detektierbare Geschwindigkeit zu erhalten (8). Da der RAP echokardiographisch nur abgeschätzt werden kann, ist die echokardiographische Bestimmung des sPAP in verschiedenen Konstellationen und insbesondere bei schwerster TR fehleranfällig und kann unterschätzt werden (8). Bei invasiven Messungen ist ein pulmonalarterieller Mitteldruck in Ruhe von > 20 mmHg als pulmonaler Hochdruck definiert. Echokardiographisch liegt der Konsensus bei einer TR-Flussgeschwindigkeit von > 2,8 m/s bzw. einem Spitzendruck von 36 mmHg (8, 61). Der sPAP ist immer in Zusammenschau mit der RV-Funktion zu betrachten und vice versa (21). Da der Lungenkreislauf dem RV nachgeschaltet ist, ist sein Widerstand maßgeblich an der Nachlast beteiligt (21). Sind die Nachlast des RV und die Kontraktilität des RV miteinander in Balance, sodass mit steigender Nachlast auch die Kontraktilität des RV steigt, dann kann ein konstantes Schlagvolumen aufrechterhalten werden. Man spricht man von einem adäquaten „RV-PA-Coupling“ (21, 47). Derangiert diese Balance im Sinne eines Missverhältnisses zwischen Kontraktilität und Nachlast des RV, so reduziert sich das orthograde Schlagvolumen des RV und ein „Uncoupling“ tritt ein (47). Das verminderte orthograde Schlagvolumen sorgt für eine Dilatation des rechten Herzens (21, 47). Dieses Missverhältnis zwischen Kontraktilität und Nachlast ist mit einer schlechten Prognose

assoziiert (62). Für die Detektion des Uncoupling kann insbesondere eine erniedrigte RV-Funktion in Verbindung mit einem gleichzeitig erhöhten sPAP als Indikator dienen (63). Ein deutliches Absinken des sPAP kann hingegen bei fortbestehender Nachlasterrhöhung z.B. im Rahmen einer PH ebenso auf eine fortschreitend abnehmende Auswurfleistung und schwere RV-Insuffizienz hinweisen (47). Zu bedenken ist daher, dass der echokardiographisch abgeleitete sPAP insbesondere im Rahmen einer schwersten TR unterschätzt werden kann, sodass die Aussagekraft der echokardiographisch bestimmten Gradienten in diesem Kontext eingeschränkt ist (64, 65). Es scheinen vor allem solche Patienten eine signifikant schlechtere Prognose zu haben, welche diskordante Befunde des sPAP in der Echokardiographie und dem RHK aufweisen: Patienten mit einem geschätzten sPAP < 50 mmHg in der Echokardiographie, jedoch einem erhöhten sPAP > 50 mmHg im RHK zeigten eine schlechtere Prognose als solche, die entweder einen sPAP < 50 mmHg hatten oder einen konkordanten sPAP > 50 mmHg in Echokardiographie und RHK. Die Prognosen derer Patienten mit einem konkordant erhöhten sPAP oder fehlender Erhöhung scheinen sich hingegen nicht deutlich zu unterscheiden. (65).

1.5.3 Computertomographie

Voraussetzung für eine adäquate Beurteilung der TK und der sie umgebenden Strukturen mit der Computertomographie (CT) sind Elektrokardiogramm-getriggerte retrospektive Bildanalysen, welche anhand verschiedener Protokolle mit Hilfe von Kontrastmittel gewonnen werden. Störende Artefakte durch VHF, wie es in der Mehrheit der Patienten vorliegt, setzen moderne Geräte mit vielen Detektoren und hoher zeitlicher Auflösung voraus und führen trotzdem zu Ungenauigkeiten (54). Um die Diagnose einer TR mit entsprechender Zuordnung eines Schweregrades zu stellen, ist die CT nicht primär Mittel der Wahl, da sie u.a. aufgrund unzureichender Darstellung von dynamischen Flussprofilen keine direkte Quantifizierung einer TR zulässt. Dennoch kann sie Hinweise auf eine schwere TR geben, indem z.B. anhand differenter Schlagvolumina von RV und LV das Regurgitationsvolumen geschätzt, oder die Fläche des TK-Rings in einer Ebene gemessen wird. Dabei ist eine Fläche der Ringebene $> 14 \text{ cm}^2$ mit einer schweren funktionellen TR assoziiert (66). Durch funktionelle und volumetrische Messungen des RV kann sie analog zur Magnetresonanztomographie Zusatzinformationen zur komplexen Anatomie und zugrundeliegenden Pathomechanismen der TR bieten, falls diese durch die Echokardiographie z.B. aufgrund unzureichender Schallfenster nicht beurteilbar sind (54).

1.5.4 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie des Herzens (CMR) spielt bei der Erstdiagnose und initialen Klassifikation der TR eine deutlich geringere Rolle als die Echokardiographie (35). Es fehlen evidente Referenzwerte für die exakte Einordnung der Schweregrade der TR mit der CMR,

obwohl sie theoretisch fähig ist, das Regurgitationsvolumen aus der Differenz zwischen RV-Schlagvolumen und Pulmonalarterienfluss zu bestimmen und analog zur Klassifikation der MR, für welche dieses Verfahren besser validiert ist, einzuordnen. Eine große Einschränkung entsteht v.a. durch das fast ubiquitär bei den Patienten bestehende Vorhofflimmern, durch das die Flüsse nur eingeschränkt valide bestimmt werden können (66). Dabei entspricht eine Regurgitationsfraktion $< 15\%$ des RV-Schlagvolumens einer milden, $15\%-25\%$ einer moderaten, $> 25\%-48\%$ einer moderat bis schweren und $> 48\%$ einer schweren TR (66). Die genaue Klappenmorphologie kann in der CMR jedoch aufgrund der häufig sehr dünnen Segel nur eingeschränkt visualisierbar sein (55). Die Stärke der CMR liegt in der guten räumlichen Auflösung der Strukturen, welche die TK umgeben und in der Evaluation der Anatomie sowie der Funktion des RV (55). Da der Morphologie und Funktion des RV in der Pathogenese der TR und ihrer hämodynamischen Relevanz eine wichtige Rolle zukommt, kann die CMR durch verschiedenste Sequenzen wichtige Zusatzinformationen über das komplexe Krankheitsbild geben. Sie kann u.a. Aufschluss über Ringdilatation, Positionen der Papillarmuskeln und Tethering, Volumina und Dimensionen von RV und RA, Gewebeschäden des RV und Remodeling geben, falls diese Parameter durch eine Echokardiographie nicht ausreichend beurteilbar sind (1). Außerdem stellt die CMR eine möglich Alternative der Bildgebung dar, falls sich mit der Echokardiographie keine optimalen Schallfenster erreichen lassen. Ihr fakultativer Einsatz stellt nach europäischen Leitlinien im Kontext der TR die Referenzmethode zur Beurteilung der pathophysiologischen Konsequenzen des rechten Herzens dar (35).

1.5.5 Rechtsherzkatheter

Zur primären Diagnose einer TR spielt der Rechtsherzkatheter (RHK) heute eine geringere Rolle und wird für diese Indikation auch nicht empfohlen (35). Zwar finden sich in der Aufzeichnung der Venenpulskurve im RA charakteristische Veränderungen, die oft bei schwerer TR zu beobachten sind, jedoch haben diese eher eine geringe Sensitivität, um moderate oder schwere Insuffizienzen zu detektieren. Zu diesen Veränderungen gehören u.a. eine überhöhte v-Welle in Kombination mit einer reduziert deszendierenden x-Welle oder auch das Fehlen der x-Welle mit Verschmelzung von v-Welle und c-Welle in der Venenpulskurve. Des Weiteren gelten ein erhöhter systolischer RA-Druck > 15 mmHg oder ein mittlerer RA-Druck > 12 mmHg als Hinweis auf eine TR. Aufgrund der ausgeprägten Compliance und Plastizität des RA können diese Konfigurationen bei moderater und schwerer TR jedoch fehlen und stellen somit keine adäquate Methode dar, um die primäre Diagnose der TR zu stellen (67). Allerdings kann der RHK wichtige Informationen über die Hämodynamik des rechten Herzens, den pulmonalarteriellen Blutdruck (pulmonary artery pressure, PAP) und den zentralen Venendruck geben. Dabei ist ein erhöhter PAP mit einer gesteigerten Nachlast des RV vergesellschaftet und kann Ursache einer TR sein (32). Insbesondere für Patienten mit dem klinischen oder echokardiographischen Verdacht auf einen pathologisch erhöhten PAP

sollte, gerade bei schwerer TR, ein RHK erwogen werden, um den pulmonalen Gefäßwiderstand zu ermitteln (35). Eine TR und pulmonaler Hochdruck sind oft koexistent, wobei der PAP in der Vergangenheit im Zusammenhang mit der chirurgischen und auch interventionellen Therapie verschiedenster Klappenvitien des Herzens als ein relevanter und unabhängiger Risikofaktor für das Überleben beschrieben wurde (65). Aus hämodynamischer Überlegung heraus kann bei erhöhter Nachlast für den RV eine Beseitigung der TR eine Dekompensation des RV hervorrufen, da das von der TR rekrutierte Volumen nicht mehr in das RA i.S. einer Überdruckventilfunktion entweichen kann (68). Man spricht von einem „Afterload-Mismatch“ (69). Bei der Diagnose einer schweren pulmonalen Hypertonie wird daher aktuell eher eine rein medikamentöse Therapie der TR empfohlen (35).

1.5.6 Laborkonstellation bei Trikuspidalklappeninsuffizienz und assoziierter Herzinsuffizienz

Es existiert kein spezifischer Biomarker oder Laborwert, welcher für sich allein die Diagnose einer TR zulassen würde. Allerdings verursacht die TR eine chronische oder akute RHF bei welchen ebenfalls Marker der HF genutzt werden (70). Darüber hinaus können Endorganschäden eintreten, welche laborchemisch nachvollzogen werden können.

1.5.6.1 Natriuretische Peptide (BNP und NT-pro-BNP)

Das BNP bzw. das physiologisch inaktive Spaltprodukt N-terminales-pro-BNP (NT-pro-BNP) wird bei Belastung und Dehnung der Ventrikelwände von den Myozyten produziert und freigesetzt (71, 72). Dabei sorgt es als Reaktion auf den erhöhten zentralvenösen Druck u.a. für eine Reduktion des intravasalen Flüssigkeitsvolumens z.B. durch vermehrte Natrium- und Wasserausscheidung über die Nieren. Außerdem kann es potentiell der maladaptiven Hypertrophie und Fibrose des Herzmuskels entgegenwirken (71). Die Höhe des BNP-Spiegels im Plasma ist dabei von mehreren Faktoren abhängig, welche z.T. nicht beeinflusst werden können. Faktoren, welche mit einem generell höheren BNP-Spiegel assoziiert sind, sind u.a. Alter, weibliches Geschlecht, eine eingeschränkte Nierenfunktion, pulmonale Erkrankungen und VHF (72, 73). Das BNP ist ein etablierter Marker in der Diagnostik und Prognose der HF, basierend auf Pathologien des linken Ventrikels (74). In der Diagnostik der HF ist es besonders gut geeignet, um durch fehlende BNP-Elevation eine HF auszuschließen (74). Dabei ist zu bedenken, dass die HF mit reduzierter Ejektionsfraktion höhere BNP-Spiegel hervorzurufen scheint, als es bei HF mit erhaltener Ejektionsfraktion beobachtet wird. Somit kann die HF mit erhaltener Ejektionsfraktion auch Plasmawerte unterhalb der Grenzwerte einer Herzinsuffizienz aufweisen (74, 75). Das BNP scheint ebenso für die Diagnostik und Prognose der rechtsführenden Herzinsuffizienz mit RV-Dysfunktion einsetzbar zu sein (71). Es kann rechtsventrikuläre Belastung bei Volumen- oder Drucküberladung z.B. bei PH und daraus resultierender RV-Dysfunktion anzeigen. Es ist im Kontext der RV-Dysfunktion ein

prognostischer Biomarker, auch unabhängig von der LV-Funktion (71, 73, 74). Studien, welche die explizite Bedeutung zwischen TR und der Höhe des Plasma-Spiegels der natriuretischen Peptide aufzeigen, fehlen bislang. Aufgrund der geringeren Muskelmasse des RV im Vergleich zum LV und seiner langen Toleranz gegenüber einer VOL könnte die BNP-Elevation bei der TR jedoch geringer sein als bei Klappenfehlern des linken Herzens (76).

1.5.6.2 Niere und glomeruläre Filtrationsrate

HF und chronische Nierenerkrankungen/ Chronic kidney disease (CKD) sind oft vergesellschaftet und stehen dabei meist in multifaktorieller wechselseitiger Abhängigkeit. So kann eine HF eine Dysfunktion der Niere bedingen oder eine bestehende CKD verschlechtern (77). Vice versa kann aber auch eine dysfunktionelle Niere bzw. eine CKD einen negativen Einfluss auf die Herzfunktion haben (77, 78). Diese Koexistenz wird unter dem Begriff des kardioresalen Syndroms (CRS) zusammengefasst und kann anhand von Akuität und Pathophysiologie in verschiedene Typen eingeteilt werden (78). Eine CKD kann insbesondere an der Höhe des Kreatinin-Serum-Spiegels sowie der daraus abgeschätzten GFR der Niere eingestuft werden und wird u.a. durch eine $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ definiert (79). Die ESC etabliert zudem den Begriff der „worsening renal function“ als zusätzliche Nierenschädigung bei Erhöhung des Serum-Kreatinins $> 0,3 \text{ mg/dL}$ bzw. eine Erhöhung um 25% des Ausgangswertes oder aber eine Reduktion der GFR um 20% des Ausgangswertes (79). Die „worsening renal function“ hat prognostische Relevanz in Bezug auf die Progression der HF und der CKD. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion in mannigfaltigen Konstellationen der HF ist im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert (77, 79). Es mehren sich Daten, die auf die besondere pathophysiologische Rolle des kongestiven Mechanismus im Kontext chronischer HF und der Verschlechterung der Nierenfunktion hinweisen (78). Ein reduziertes Überleben scheinen vor allem die Patienten aufzuweisen, bei welchen sowohl eine $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ als auch eine moderate oder schwere TR mit eingeschränkter RV-Funktion vorliegen (80).

1.5.6.3 Leberparameter

Insgesamt scheinen Leberfunktionsstörungen häufig mit einer schweren TR assoziiert zu sein. In einer Interventionsstudie von Karam et al. zeigten 96,4% der Patienten eine hochgradige TR, wobei 90% der Patienten gleichzeitig eine abnormale Leberfunktion aufwiesen (81). Sowohl die europäischen als auch die amerikanischen Leitlinien zur HF empfehlen die diagnostische Erhebung der Leberfunktion im Rahmen der akuten und chronischen HF (77, 82). Grund dafür sind die Funktionseinschränkung und der Schaden der Leber, welche infolge einer HF im Rahmen eines kardiohepatischen Syndroms auftreten können (47). Dabei werden anhand der Leberfunktion und Höhe der Cholestaseparameter sowohl eine bessere Abschätzung der Relevanz einer TR als auch der Prognose einer vorliegenden HF möglich

(47). Eine abnormale Leberfunktion ist mit einem verringerten kardialen Index, erhöhten kardialen Füllungsdrücken und schwerer TR assoziiert (83). Es wird zwischen der kongestiven Hepatopathie und dem akuten kardiogenen Leberschaden, auf welchen hier nicht im Detail eingegangen wird, unterschieden. Dabei scheint im Kontext der chronischen RHF, wie sie z.B. bei schwerer TR vorliegen kann, der Leberschaden insbesondere durch die Kombination aus Kongestion und verminderter hepatischer Perfusion zu entstehen (47). Die am häufigsten verwendeten biochemischen Marker in dieser Situation, vor allem auch bei schwerer TR, sind vornehmlich die Cholestaseparameter, wie z.B. die Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) die Alkalische Phosphatase und das Bilirubin. Auch Leberfunktionsparameter wie z.B. die Prothrombinzeit kommen zum Einsatz (45, 47, 83). Dabei beruht die kongestive Hepatopathie insbesondere auf der pathologischen Erhöhung des zentralvenösen Drucks, wie sie auch im Kontext der RV-Dysfunktion z.B. im Rahmen der schweren TR oder der PH zu beobachten ist (83). Durch die RV-Dysfunktion und die TR kommt es zu einem Blutstau vor dem rechten Herzen, welcher sich bis in die Leber fortsetzt und insbesondere in Zone 3 des Leberazinus nach Rappaport einen hepatozellulären Tod hervorruft (83). Dabei kann eine schwere TR schlussendlich zu einer „Cirrhose cardiaque“ führen (83). Das laborchemische Bild der kongestiven Hepatopathie ist insbesondere von erhöhten Cholestaseparametern geprägt und die Schwere der TR quantitativ mit der Höhe von Alkalischer Phosphatase und γ -GT assoziiert (45, 47, 83, 84).

Dabei besteht allerdings eine recht inhomogene Studienlage in Bezug auf die prognostische Relevanz der einzelnen Parameter (83). Die Transaminasen der Leber, Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST), scheinen im Rahmen eines isoliert erhöhten zentralvenösen Blutdrucks bei Kongestion in Abwesenheit eines gleichzeitig erniedrigten kardialen Index weniger deutlich erhöht zu sein als es die Cholestaseparameter sind. Ihre Elevation im Kontext der HF scheint vor allem vom Herzzeitvolumen und der linksventrikulären Funktion abhängig zu sein (84). Die Transaminasen und die Laktat-Dehydrogenase sind vornehmlich infolge eines Vorwärtsversagens des Herzens mit konsekutiver Hypoxie des Lebergewebes erhöht (83). Um die Schwere eines vorliegenden Leberschadens zu detektieren, kann es sinnvoll sein, die Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) zu bestimmen. Die GLDH kommt im Vergleich zum restlichen Gewebe des Körpers in den hepatischen Mitochondrien in deutlich höherer Konzentration vor und wird insbesondere bei schwerem Leberzellschaden ins Blut freigesetzt, wenn nicht nur die zytosolischen, sondern auch die mitochondrialen Membranen der Leberzelle zerstört werden (85). Vornehmlich eine akute Insuffizienz des rechten Herzens mit konsekutivem Blutrückstau in die Leber kann zu solch einem Leberschaden führen (85).

1.5.6.4 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein ist Teil immunologischer Kaskaden, welche bei infektiöser oder steriler Inflammation des Körpers aktiviert werden (86). Es wird in Hepatozyten gebildet und durch Stimulation verschiedener Interleukine im Rahmen inflammatorischer Prozesse als Akute-Phase-Protein sezerniert. Dabei ist es ein unspezifischer Marker für Inflammation und kann bei subklinischer, geringer Konzentration nur mit hochsensitiver Diagnostik als hsCRP detektiert werden (86). Das CRP spielt keine Rolle in der Diagnosestellung einer TR oder einer HF. Allerdings korreliert die Höhe des CRP-Plasma-Spiegels mit der Schwere der HF (74, 87). Dabei kann eine HF sowohl Folge als auch Ursache für systemische Inflammation sein. Die Inflammation als solche kann daher eine bestehenden HF unterhalten oder im Sinne eines circulus vitiosus aggravieren (74, 88) Im Rahmen der chronischen HF ist ein erhöhtes CRP nicht nur mit höheren NYHA-Stadien, sondern auch mit erhöhter Morbidität und Mortalität vergesellschaftet (74, 86, 87). Das höchste Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf haben herzinsuffiziente Patienten, die sowohl erhöhte BNP- als auch CRP-Spiegel aufweisen (87). Eine Hypothese zur Erklärung der CRP-Erhöhung sind die Kongestion und verminderte Perfusion des Darms mit konsekutiver Hypoxie, welche zu einer erhöhten Permeabilität der Darmwand führen, was das Eindringen von Endotoxinen in den Körper erleichtert und entzündliche Reaktionen auslöst oder sogar das Mikrobiom verändert (88, 89). Außerdem setzen geschädigte Herzmuskelzellen Chemokine frei, welche in der Lage sind, inflammatorische Signalwege zu aktivieren (89). Dieser myokardiale Schaden kann z.B. durch mechanische Dehnung verursacht sein, wie sie im Rahmen der Volumenüberladung bei der TR existiert (89). Eine systemische Inflammation kann wiederum durch einen gestörten myozytären Calciumhaushalt auch die Funktion des Herzens direkt beeinträchtigen, was im Sinne des genannten circulus vitiosus eine HF unterhalten kann (89). Es gibt Hinweise darauf, dass die adäquate Behandlung der HF durch das inflammatorische Geschehen reduzieren kann (88, 90). Dabei scheint der Hauptmechanismus der Inflammation die Translokation von Endotoxinen aus dem Gastrointestinaltrakt zu sein (88).

1.6 Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die signifikante TR geht oft mit einer HF einher, wobei die medikamentöse Behandlung der HF zu den ersten Schritten des Therapiekonzepts gehören sollte (40). Aufgrund der heterogenen Ätiologie der TR ist es weder möglich noch sinnvoll, ein vollständig einheitliches medikamentöses Therapieschema durchzuführen. Gleichwohl sind Schleifendiuretika Bestandteil jeder Therapie einer relevanten TR, um die systemische Kongestion und VOL zu reduzieren (32, 35, 91). Generell sollte eine medikamentöse Therapie erwogen werden, sobald sich bei mindestens mittelgradiger TR der Verdacht auf eine VOL des RV bzw. RA ergibt (91). Die Diuretikagabe ist jedoch bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion oder bei zunehmendem kardiorenalen Syndrom in ihrer Anwendung limitiert (32, 40, 91). Auch kann

es im Verlauf der Therapie zu einer Diuretikaresistenz kommen (92). Zusätzlich können Aldosteron-Antagonisten eingesetzt werden, welche im Rahmen der kongestiven Leberschädigung auch einem sekundären Hyperaldosteronismus entgegenwirken sollen (32). Die STR als Folge einer pulmonalen, linksventrikulären oder rhythmologischen Erkrankung, welche die häufigste Entität darstellt sollte durch die Therapie der vorherrschenden Grunderkrankung behandelt werden (32, 35, 91). Eine Linksherzinsuffizienz muss ätiologisch eingeordnet werden, um eine optimale medikamentöse Therapie einleiten zu können. Diese Therapie kann sehr komplex sein und in Abhängigkeit der Komorbiditäten variieren, beinhaltet jedoch in den meisten Fällen ACE-Inhibitoren/AT1-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren, β -Blocker und Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (32). Medikamente zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern oder auch kontraktilitätssteigernde Medikamente wie Digitalis-Derivate können bei entsprechender Indikation eingesetzt werden, adressieren jedoch nicht gezielt die TR (32, 77). Die Rolle von Digitalis-Präparaten für die Langzeittherapie im Rahmen von RHF ist nur unzureichend untersucht und damit unklar (47). Schlussendlich sind die medikamentösen Therapieoptionen für die schwere TR begrenzt. Abseits der v.a. symptomatisch wirksamen Diuretikatherapie bei RHF ist die Evidenz zur Reduktion der schweren TR durch die gezielte Behandlung von VHF, Linksherzinsuffizienz und erhöhtem pulmonalarteriellen Widerstand zwar relativ spärlich, jedoch in den Leitlinien auf Basis der Evidenz der jeweiligen Grunderkrankung empfohlen (32, 35). Aufgrund des Wissens über den überwiegend progressiven Verlauf der RHF im Rahmen der STR auch unter medikamentöser Therapie und dem steigenden operativen Risiko mit zunehmender RHF, sollte nach neuesten Empfehlungen der ESC die alleinige medikamentöse Therapie nicht die Möglichkeit zur operativen oder interventionellen Therapie verzögern (35).

Die chirurgische Therapie der TR ist abhängig von ihrer Ätiologie. So muss zwischen PTR und STR unterschieden werden, aber auch welche verschiedenen Verfahren der Reparatur oder des Ersatzes möglich sind. Dabei scheint die Reparatur der TK dem Ersatz in Bezug auf die perioperative Mortalität und das ereignisfreie Überleben überlegen zu sein und ist deshalb in Fällen der Machbarkeit die präferierte Methode (40, 93). Ist die TK so stark destruiert, dass eine Reparatur nicht mehr möglich oder aber das Risiko einer wiederkehrenden TR durch alleinige Reparatur hoch ist, so ist der Ersatz der TK notwendig. Ist ein Kabel von Herzschrittmacher (SM) oder ICD, welches durch die TK in den RV reicht, ursächlich für die TR, so sollte dieses Kabel entfernt werden und beispielsweise eine epikardiale Position für das Device gewählt werden. Ist die Klappe dadurch beschädigt, liegen schwere RV-Dysfunktion oder starkes Tethering vor, so sollte ein TK-Ersatz erwogen werden (40). Es besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen Bioprothese und mechanischer Prothese hinsichtlich der Prognose der Patienten (40, 52). Die Therapie der primären TR ist vornehmlich chirurgisch und sollte durchgeführt werden, bevor es zu einer signifikanten Einschränkung der

RV-Funktion oder zu einem relevanten Endorganschaden gekommen ist (32). Die Indikationen zur operativen Therapie der STR sind weitaus komplexer und haben als Konsensus im Wesentlichen die synchrone Behandlung einer vorliegenden TR bei Eingriffen am linken Herzen (32, 35). Diese Empfehlungen resultieren zum einen aus der in der Vergangenheit hohen operativen Mortalität bei der alleinigen Behandlung einer STR, welche zumeist erst in fortgeschrittenen Stadien mit symptomatischer RHF therapiert wurde. Zum anderen auch aus der hohen operativen Mortalität kardiochirurgischer Eingriffe an der TK, wenn diese noch Jahre nach einer initialen Linksherzoperation isoliert durchgeführt werden müssen. Die chirurgische Behandlung der isolierten STR zeigte in der Vergangenheit ebenfalls eine hohe perioperative Mortalität und unzureichende Evidenz im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (32, 35, 94). Insgesamt ist die Evidenz zur chirurgischen Therapie der schweren isolierten STR daher spärlich, heterogen und gibt oftmals solche Patienten, welche eine höhergradige RV-Dysfunktion, hohe pulmonalarterielle Widerstände oder starke Symptome der RHF aufweisen, nicht wider (32, 35). Inoperablen Patienten mit hohem operativem Risiko und schwerer STR kann nach neuesten Empfehlungen der ESC eine interventionelle Therapie angeboten werden (35). Diese scheint im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie, welche in der Vergangenheit die einzige verbleibende Therapieoption darstellte, sowohl eine symptomatische als auch eine prognostische Verbesserung herbeiführen zu können (40, 92).

Einige interventionelle Verfahren haben ihre Durchführbarkeit bereits bewiesen und können eine TR signifikant verringern (95). Dabei versuchen die interventionellen Verfahren die individuell vermuteten pathophysiologischen Ursachen der TR zu adressieren. So lassen sich die häufigsten Verfahren in Techniken gruppieren, welche entweder die Segel oder den Annulus adressieren, aber auch in solche, welche eine prothetische TK implantieren (52). Es existieren verschiedene Verfahren, welche das Zusammenspiel der Segel modifizieren und so einen Einfluss auf die Koaptation dieser haben. Das weitaus häufigste Verfahren ist die Transcatheter Edge-to-Edge Repair zur Reparatur der Trikuspidalklappe (T-TEER), welches mittels verschiedener verfügbarer Klammern die Möglichkeit bietet, benachbarte Segel der TK durch zwei Greifarme zu verbinden und so die Regurgitationsöffnungsfläche zu reduzieren. Dabei greift man auf die Erfahrungen bei der Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit u.a. dem MitraClip® zurück, welcher initial ebenfalls in TK-Position implantiert wurde, mittlerweile aber durch das TriClip®-System ersetzt werden konnte (52). Mittlerweile existieren weitere, diesem Prinzip folgende Systeme wie z.B. das PASCAL-System (52).

Das Cardioband®-System ahmt als transfemorales Katheterverfahren die operative Annuloplastie nach. Hierbei wird ein halboffener, individuell angepasster prothetischer Ring aus Richtung des RA mit dem nativen Annulus zunächst verschraubt und abschließend mittels „Cinching“ gestrafft, bis die TR suffizient reduziert wurde (52). Alternativ kann ein prothetischer

Ersatz der TK in orthotoper oder heterotoper Position erfolgen. Ein Ersatz in orthotoper Position kann mit selbstexpandierenden Stent-Vorrichtungen erfolgen, welche in ihrem Lumen drei aus Perikard bestehende Segel beinhaltet. Die Ringgrößen müssen individuell angepasst werden. Der Einsatz dieses Verfahrens ist derzeit noch relativ selten, das Evoque®-System hat kürzlich seine CE-Zertifizierung erhalten (96).

Ein heterotoper Ersatz bzw. Zusatz kann in der VCI erfolgen („Caval valve implantation“). Das vornehmlich palliative Ziel dieser prothetischen Klappe ist es, den durch die TR bestehenden systolischen Rückfluss in das venöse System zu mindern und so die Kongestion zu reduzieren. Dazu werden überwiegend selbstexpandierende prothetische Bio-Klappen verwendet (52). Der adressierten Ätiologie folgend ist es nachvollziehbar, dass die interventionellen Verfahren insbesondere bei funktioneller TR zum Einsatz kommen (95).

1.6.1 Indikation zur Operation oder Intervention

Für die primäre TR ist die operative Korrektur oder der Ersatz der TK in vielerlei Konstellationen insbesondere bei gleichzeitiger Indikation für Operationen am linken Herzen indiziert (32, 35). Im Folgenden soll jedoch auf die STR eingegangen werden, welche auch in der vorliegenden Arbeit die ganz überwiegende Entität darstellte. Hier unterscheiden sich europäische und amerikanische Leitlinien diskret im Detail der Indikationsstellung. Gemein ist ihnen jedoch, dass eine schwere STR bei einer Operation am linken Herzen mitbehandelt werden sollte. Auch in geringeren Stadien der STR sollte dieses synchrone Vorgehen gewählt werden, falls Zeichen einer RV-Dilatation vorliegen (32, 35). Allerdings nur, falls noch keine Zeichen der RHF existieren (32). Die isolierte STR sollte laut europäischen Leitlinien nur dann operiert werden, wenn diese symptomatisch ist oder eine RV-Dilatation aufweist, jedoch noch keine schwere RV- oder LV-Dysfunktion und keine schwere Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstands vorliegen (35). Die amerikanischen Leitlinien erwägen im Falle einer schweren symptomatischen STR bei Abwesenheit von PH und LV-Dysfunktion eine Operation, um Symptome und Rehospitalisierungen zu reduzieren. Auch nach vorheriger Operation des linken Herzens kann eine isolierte Operation der TK bei fehlender RV-Dysfunktion und fehlender PH erwogen werden (32). Die interventionellen Verfahren haben die Absicht inne, die Lücke der therapeutischen Optionen zunächst für Patienten mit hohem operativem Risiko zu schließen. Insgesamt sind Empfehlungsgrade und Evidenzlevel der Leitlinien im Hinblick auf die Behandlung der schweren isolierten STR relativ niedrig, was die aktuelle Unsicherheit des therapeutischen Vorgehens widerspiegelt (32, 35).

Für die in dieser Arbeit thematisierte interventionelle T-TEER existieren keine allgemeingültigen, standardisierten Indikationen zur Intervention. Allerdings entwickeln sich aufgrund der zunehmenden Erfahrung mit dieser Therapie Empfehlungen, die vornehmlich auf Expertenmeinungen beruhen und sich von Erfahrungen aus der chirurgischen Therapie ableiten. So sind in den meisten Studien, in deren Rahmen dieses Verfahren hauptsächlich

angewandt wird, ebenfalls schwere RV-Dysfunktion oder ein sPAP > 60 mmHg meist Ausschlusskriterien für die T-TEER (65). Im Falle schwerer PH präferieren die Empfehlungen eher eine medikamentöse Behandlung der TR aufgrund schlechter Erfahrungen im Rahmen der chirurgischen Therapie (32, 35).

Die Indikation für die T-TEER ist an die Machbarkeit gekoppelt. Somit sind folgenden Situationen zu evaluieren:

- Intaktheit der Segel der TK,
- Größe des Koaptationsdefekts,
- Position des Defekts,
- Unabhängigkeit des Defekts von Schrittmacher- oder ICD-Kabeln,
- gute Visualisierbarkeit der TK durch die Echokardiographie (97).

Die aktuellen Expertenmeinungen favorisieren dieses Verfahren für Patienten, welche trotz optimaler medikamentöser Therapie symptomatisch sind, ein hohes Operationsrisiko und eine schwere TR aufweisen (97). Erste Studien zeigten einen klinischen und eventuellen prognostischen Vorteil der T-TEER bei niedriger 1-Jahres-Mortalität in Patientenkollektiven mit schwerer STR und hohem operativen Risiko (29, 92). Endgültige Entscheidungen über Zeitpunkt und Art der Intervention sollten derzeit in interdisziplinären Heart-Teams getroffen werden (35).

2. Zielsetzung der Arbeit

In der Vergangenheit konnten einige Studien bereits zeigen, dass die interventionelle T-TEER eine sicherere Behandlungsoption der TR darstellt und damit eine Reduktion der TR erzielt werden kann (29, 98). Derzeit kommen für die T-TEER vor allem solche Patienten infrage, welche aufgrund ihres Alters oder limitierender Komorbiditäten nicht für eine operative Behandlung der TR infrage kommen. Diese Patienten weisen neben ihrer oft hochgradigen TR meist auch Veränderungen ihrer Herzfunktion oder der Struktur des rechten Herzens auf, was unter dem Begriff des maladaptiven „Remodelings“ subsumiert werden kann. Gegenwärtig existieren nur wenige Studien mit oft geringen Fallzahlen, welche den Langzeitverlauf nach der interventionellen T-TEER der TR untersuchen. Zudem mangelt es an Daten, welche die strukturellen und funktionellen Veränderungen des rechten Herzens umfänglich an einem behandelten Patientenkollektiv in Zusammenschau mit Klinik und Organfunktion darstellen.

Primäres Ziel dieser Arbeit soll es deshalb sein, den kurz- und langfristigen Einfluss der T-TEER auf die echokardiographische Struktur und Funktion des rechten Herzens im Einklang mit der Entwicklung des klinischen Beschwerdebildes der Patienten und laborchemischen Parametern zu untersuchen.

Die zentralen Fragestellungen dieser Arbeit lauten demnach:

1. Inwieweit kann die T-TEER neben einer Reduktion der TR eine Änderung des klinischen Beschwerdebildes der behandelten Patienten erwirken und über kurzfristige Effekte hinaus aufrechterhalten?
2. Inwiefern hat die T-TEER einen Einfluss auf strukturelle und funktionelle Parameter des rechten Herzens im Langzeitverlauf im Sinne einer Abwandlung des maladaptiven kardialen Remodelings?

Die klinischen und echokardiographischen Parameter, welche zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden, sollen zusätzlich durch erhobene laborchemische Surrogatparameter der Herzinsuffizienz, der Kongestion und der Nierenfunktion folgende Arbeitshypothese dieser Arbeit untermauern:

Nach der T-TEER kommt es sowohl zu einer klinischen Verbesserung der Patienten als auch zu einer gleichgerichteten, objektivierbaren strukturellen und funktionellen Veränderung des rechten Herzens im Langzeitverlauf.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische Studie der Universitätsmedizin Mainz mit retrospektiver Analyse. Im Zeitraum zwischen Juni 2016 und Dezember 2019 wurden insgesamt 191 Patienten interventionell an der TK aufgrund einer TR in der kardiologischen Abteilung der Universitätsmedizin Mainz behandelt. Bei den interventionellen Verfahren handelte es sich in der überwiegenden Zahl der Fälle um die T-TEER mittels MitraClip®, TriClip®- und PASCAL®-System. Außerdem kamen andere interventionelle Verfahren wie das Cardioband®-System und der Klappenersatz Evoque® zur Anwendung. In einem Fall wurde ein sogenanntes Valve-in-Ring-Verfahren durchgeführt. Insgesamt wurden 185 Patienten mit der T-TEER im o.g. Zeitraum behandelt. Die zusätzlichen oder alternativen Verfahren, welche Anwendung fanden sowie die Auswahl der Studienpopulation, sind der Abbildung 2 zu entnehmen.

Die Indikation zur interventionellen Therapie der TR wurde jeweils individuell in der interdisziplinären Heart-Team-Konferenz gestellt, wobei der logistische Euro-Score (logES) für die Einschätzung des operativen Risikos Anwendung fand. Dessen Bestandteile und Berechnung sind unter der Internetadresse <http://www.euroscore.org/calcge.html> nachvollziehbar dargestellt und frei zugänglich.

Das Follow-Up (FU) beinhaltete mindestens eine klinische, laborchemische oder echokardiographische Beurteilung der Patienten zu folgenden Zeitpunkten:

1. Präprozedural (kurze Zeit vor der Intervention; Baseline (BL))
2. 30 Tage nach der Intervention (30d-FU)
3. Ein Jahr nach der Intervention (1y-FU)

Dabei wurde retrospektiv für das 30d-FU ein Zeitraum von 26 bis 90 Tagen und für das 1y-FU ein Zeitraum von 9 bis 18 Monaten nach der Intervention festgelegt, in denen die Patienten in die statistische Analyse eingingen. Im Mittel wurden die Patienten für das 30d-FU nach $53,0 \pm 29,1$ Tagen und im Median nach 42 Tagen erfasst. Für das 1y-FU erschienen die Patienten im Mittel nach $372,2 \pm 83,2$ Tagen und im Median nach 351 Tagen.

In die statistische Analyse des paarweisen Vergleichs wurden wiederum nur diejenigen Patienten eingeschlossen, welche:

1. Mit der T-TEER mittels MitraClip®, TriClip®- oder PASCAL®-System in dem o.g. Zeitraum behandelt wurden sowie zusätzlich
2. Zum Zeitpunkt des 1y-FU einen dokumentierten Nachweis entweder ihres klinischen, laborchemischen oder echokardiographischen Status aufwiesen.

Auf dieser Grundlage erfüllten 76 der 185 Patienten, welche mit der T-TEER behandelt wurden, die o.g. Einschlusskriterien für die statistische Analyse.

Diese 76 Patienten wiesen zu den verschiedenen Zeitpunkten oft keine vollständige Evaluation aller in dieser Studie beobachteten Parameter auf, weshalb die Stichprobengröße für einzelne untersuchte Parameter zu den verschiedenen Zeitpunkten variieren kann.

Insgesamt waren zum Zeitpunkt des 1y-FU noch 166 der 185 Patienten am Leben. Der Status zweier Patienten war nicht mehr nachvollziehbar. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse bzw. Komplikationen wurde für den Zeitraum von 30 Tagen nach Intervention erfasst und dokumentiert.

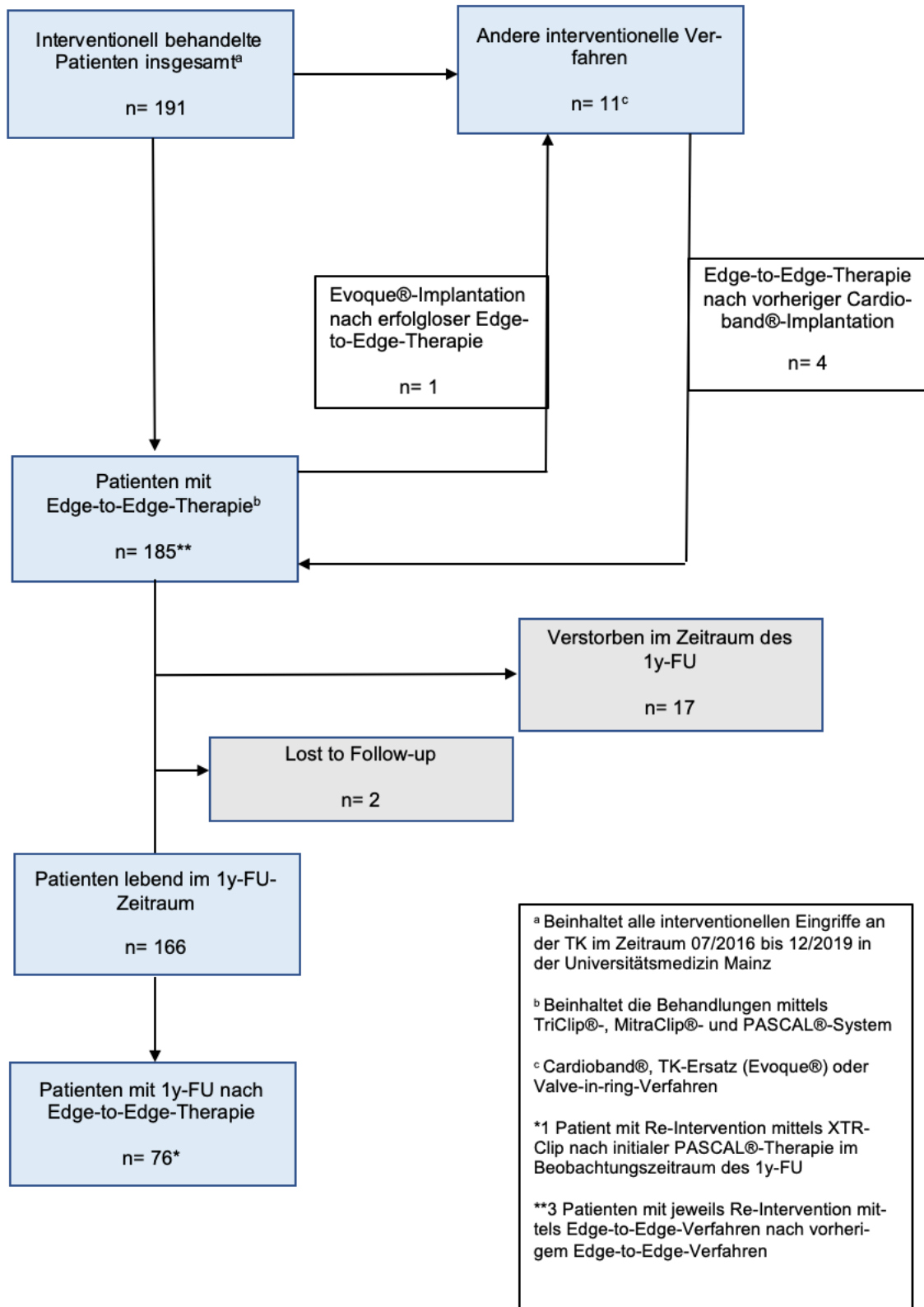


Abbildung 2: Flow-Chart.

3.2 Die Intervention mit dem Edge-to-Edge-Verfahren

Für die interventionelle T-TEER der vorliegenden Arbeit wurden die Kathetersysteme MitraClip® und TriClip® der Firma Abbott sowie das PASCAL®-System der Firma Edwards Lifesciences verwendet.

Sowohl das MitraClip®- als auch das TriClip®-System der Firma Abbott bestehen aus zwei Hauptkomponenten. Zum einen dem Applikationssystem (Delivery System) und zum anderen aus dem steuerbaren Führungskatheter (Steerable Guide Catheter). Das Applikationssystem besteht wiederum aus dem Applikationskatheter, an dem das Implantat befestigt ist (Delivery Catheter), seiner steuerbaren Hülle (Steerable Sleeve) und dem eigentlichen Implantat (im Folgenden auch als Device bezeichnet), welches die TK-Segel adaptiert. Das Applikationssystem dient in erster Linie dem Vorbringen des Implantats an die TK und ermöglicht eine feine Positionierung sowie dessen Öffnung, Greifen der Segel, und dessen Schluss. Um mit dem Applikationssystem in das RA zu gelangen, wird zunächst der Führungskatheter über eine 24F-Schleuse in die Vena femoralis eingebracht und bis zum RA vorgeschoben, sodass das Applikationssystem nun über diesen Führungskatheter zum RA geführt werden kann. Dabei dient der steuerbare Führungskatheter zusätzlich dazu, das Applikationssystem korrekt zu positionieren. Das MitraClip®-System wurde ursprünglich für Interventionen an der MK entwickelt, weshalb die Ausrichtung des Systems prä- und intraprozedural für die Intervention an der TK modifiziert werden muss. Für das TriClip®-System, welches für das gleiche Prinzip an der TK entwickelt wurde, ist dies nicht notwendig. Die Implantate des TriClip®- und des MitraClip®-Systems sind identisch und in zwei verschiedenen Größen verfügbar. Der TriClip®-/Mitra®-Clip NT misst bei einer Öffnung des Implantats von etwa 120° (entspricht ungefähr dem Winkel, mit dem die TK-Segel gefasst werden) eine Gesamtbreite von 17 mm, der TriClip®-/MitraClip® XTR ist mit 22 mm in dieser Position um 5 mm größer. Dabei beträgt die einzelne Armlänge (Koaptationslänge) des NT maximal 9 mm, die des XTR 12 mm. In Abb. 3 ist exemplarisch das TriClip®-System XTR und in Abb. 4 ein in 120° geöffnetes Implantat dargestellt.

Das PASCAL®-System der Firma Edwards folgt dem gleichen Prinzip und besteht ebenfalls aus einem steuerbaren Implantationskatheter, welcher mit dem Implantat verbunden ist und dieses innerhalb eines Führungskatheters in das RA vorbringt. Von dort aus können dann mittels des steuerbaren Implantationskatheters alle Positionierungsmanöver für die Implantation des Device vollzogen werden. Das PASCAL®-System ist mit einer Breite von 25 mm in der 120°-Öffnungsposition etwas größer als das Mitra®- und TriClip®-Systems und ermöglicht außerdem ein separates Greifen der Segel durch getrennte Steuerung der Greifarme.



Abbildung 3: TriClip®-System.

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Abbott Laboratories (La Jolla, Californien, USA). All rights reserved.



Abbildung 4: TriClip®/MitraClip® XTR.

Die Abbildung zeigt das Implantat in 120°-Öffnungsposition.

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Abbott Laboratories (La Jolla, Californien, USA). All rights reserved.

Die Prozeduren wurden allesamt in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Zur Visualisierung der Positionierung und Implantation der Devices kamen sowohl die TEE als auch die Fluoroskopie mittels C-Bogen zum Einsatz. Für die TEE wurde das Echokardiographiegerät „Epiq 7“ der Firma Phillips und für die Fluoroskopie das „Allura Xper FD20 X-ray System“ der Firma Phillips genutzt. Die Interventionen wurden von einem Oberarzt der Kardiologie durchgeführt. Abb. 5 zeigt schematisch das Prinzip der Intervention mit Verbindung zweier TK-Segel durch das Implantat.

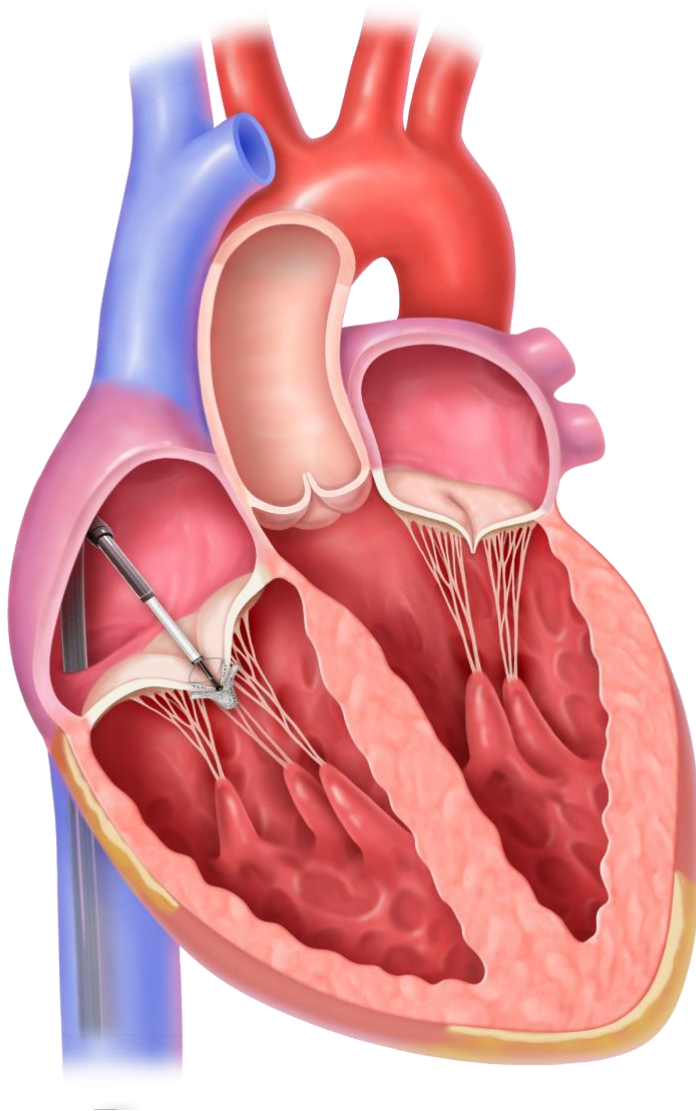


Abbildung 5: Schema der Implantation

Schematische Darstellung der Intervention beispielhaft mit einem TriClip®-System gezeigt. Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Abbott Laboratories (La Jolla, Californien, USA). All rights reserved.

Nach Punktion der Vena femoralis wurde beim initialen Einbringen des steifen Drahtes zunächst Heparin intravenös verabreicht und die Dosierung anhand der „Activated clotting time“ angepasst. Der Zielbereich für diese lag bei > 250 Sekunden. Im Anschluss erfolgte das Einbringen des jeweiligen Führungskatheters unter vornehmlich fluoroskopischer Kontrolle in der Ebene RAO 0°/ CRANIAL 0° über die Vena cava inferior bis zum RA. Das Einbringen des

Implantationskatheters über den Führungskatheter wurde zusätzlich mittels TEE im midösophagealen bicavalen Schallfenster kontrolliert. Anschließend wurde der Implantationskatheter samt Implantat im RA positioniert und mittels x-planem tiefösophagealem Schallfenster (zwischen 60° und 80° Rotation des Schallkopfes) für das Vorbringen in den RV ausgerichtet. Dabei konnte auch die 3D-Rekonstruktion des RA und der TK oft zusätzliche Informationen für die Raumorientierung bieten. Nun wurde mittels TEE in das transgastrische Schallfenster gewechselt und die TK eingestellt, wodurch alle drei Segel sichtbar wurden und die Ausrichtung des Device im Verhältnis zu den Segeln optimiert wurde, bevor man es dann in x-planer Darstellung dieser Ebene in den RV vorbrachte. Das Vorbringen in den RV wurde i.d.R. fluoroskopisch kontrolliert. Das sich anschließende, endgültige Positionieren des Implantats, genau orthogonal zur adressierten Kommissur, sowie das Greifen der Segel fand überwiegend im x-planen transgastrischen oder tiefösophagealen Schallfenster statt. Für das Greifen der Segel wurde i.d.R. kurzzeitig das Atemzugvolumen der Beatmung reduziert, um starke Bewegungen im Moment des Greifens zu reduzieren. Waren die Segel mit den Greifarmen adäquat aufgeladen und fixiert, so wurde das Implantat geschlossen und die Reduktion der TR anhand der v-Welle im Vorhof sowie unter echokardiographischer Kontrolle im mid- oder tiefösophagealen Schallfenster, vornehmlich im RV-Inflow-Outflow-View, kontrolliert.

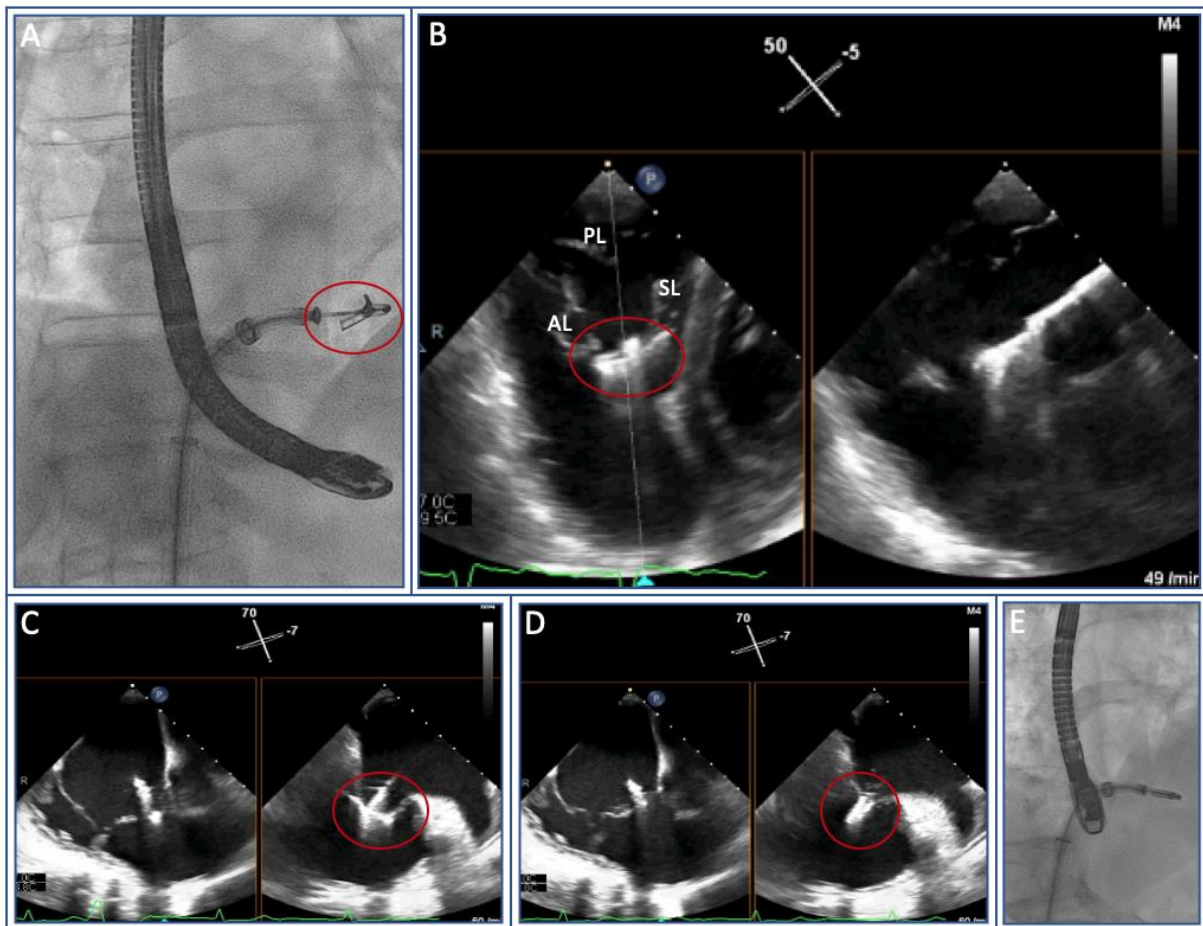


Abbildung 6: Intraprozedurale Steuerung und Ausrichtung des Devices.

Bilder A (Fluoroskopie) und B (TEE) zeigen die Ausrichtung des Implantats im transgastrischen Schallfenster. Das Implantat befindet sich in der Kommissur zwischen anteriorem Segel (AL) und septalem Segel (SL), wobei das posteriore Segel (PL) nicht mit dem Implantat in Verbindung steht. Bilder C, D (TEE) und E (Fluoroskopie) zeigen das Greifen der TK-Segel (C) und Schließen des Implantats (D) im tief-ösophagealen Schallfenster. Quelle: Eigenes Bildmaterial.

Danach wurden die Gradienten über der TK bestimmt, um eine iatrogene Stenose durch die Intervention auszuschließen. War das Ergebnis nicht wie gewünscht, so wurde das Implantat wieder gelöst und ein besseres Greifen versucht. Nach optimaler Position des Implantats folgte das endgültige Ablösen vom Katheter. Falls das Ergebnis nach dem endgültigen Ablösen des ersten Implantats noch nicht zufriedenstellend war, wurde zusätzlich eine zweite oder dritte Klammer implantiert.

Die Techniken zur Korrektur der TR folgen dem chirurgischen Prinzip der Alfieri-Naht, welche ursprünglich für die MR entwickelt wurde (99). Nach diesem Prinzip werden die Enden der freien Segel durch eine Naht miteinander verbunden („Edge-to-Edge“).

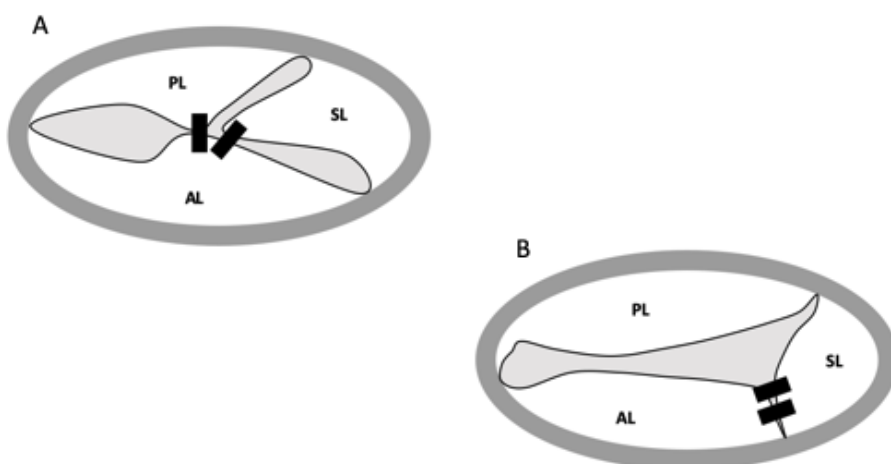


Abbildung 7: Clover- und Bikuspidalisierungstechnik

Schematische Darstellung der Clover-Technik (A) und der Bikuspidalisierung (B) der T-TEER in Aufsicht auf die TK. Die schwarzen Balken symbolisieren die Implantate. Die Clover-Technik beinhaltet die Verbindung des posterioren (PL), des septalen (SL) und des anterioren (AL) Segels. Bei der Bikuspidalisierung wird das Implantat interkommissural zwischen zwei benachbarten Segeln platziert. In Darstellung B sind die Implantate in der Kommissur zwischen anteriorem und septalem Segel platziert. Quelle: Eigenes Bildmaterial.

Je nach Lokalisation der Insuffizienz können die Segel in der Mitte der Klappe verbunden werden oder auch auf Höhe der Klappenkommissuren bei kommissuralen Insuffizienzen. Dem Prinzip folgend ist es möglich, die TK-Segel durch die interventionelle T-TEER zum einen mittig miteinander zu verbinden, sodass sich drei Öffnungsflächen in einer Kleeblattform ergeben (sogenannte Clover-Technik, Vgl. Abb. 7 A). Zum anderen kann bei exzentrischer TR eine Verbindung der Kommissuren zweier benachbarter Segel erfolgen, wodurch sich die Gesamtöffnungsfläche verkleinert und die Insuffizienz reduziert oder aufgehoben wird. So werden also zwei Segel zu einem Segel verbunden, was einer funktionellen Bikuspidalisierung der TK entspricht (Vgl. Abb. 7 B). Je nach angewandter Technik (Clover-Technik oder Bikuspidalisierung) wurden verschiedene Segel durch das Implantat verbunden, wobei in der ganz überwiegenden Zahl der Fälle das SL involviert war. Aufgrund der Anheftung des SL am stabilen Septum des Herzskeletts dient es bei Verbindung mit dem AL oder PL als Anker. In den meisten Fällen wurde die Kommissur zwischen AL und SL adressiert.

Am Ende der Prozedur wurden sämtliche Schleusen und Katheter entfernt und der transfemorale Venenzugang mit einer chirurgischen Z-Naht verschlossen. Die Extubation erfolgte im Saal.

3.3 Klinische Messwerte

Die klinischen Messwerte wurden aus klinikinternen, digitalisierten Arztbriefen erhoben, welche über die SAP®-Software der Universitätsmedizin Mainz abgerufen werden konnten.

3.3.1 NYHA-Stadien

Die NYHA-Klassifikation ist eine von der New York Heart Association empfohlene Einteilung für die symptomatische Schwere und die Belastungsfähigkeit von Patienten mit einer vorliegenden HF (100). Im Kontext der HF ist eine höhere Stufe in der Klassifikation mit einer schwereren Symptomatik und einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Sie dient zur Verlaufsbeurteilung einer HF und kann zur Einschätzung der klinischen Besserung z.B. infolge einer Therapie herangezogen werden, da sie die körperliche Belastbarkeit des Patienten im Alltag widerspiegelt. Dafür sieht die Klassifikation die Stufen I-IV vor.

Tabelle 3: NYHA-Klassifikation.

NYHA I	Keine Einschränkungen in der alltäglichen Belastung. Körperliche Belastung führt nicht zu inadäquater Erschöpfung oder kardialen Symptomen
NYHA II	Leichte körperliche Einschränkung bei stärkerer physischer Belastung (z.B. Treppensteigen), die sich vornehmlich als Erschöpfung, Dyspnoe oder Angina pectoris äußert
NYHA III	Stärkere körperliche Einschränkungen schon bei leichter bis moderater alltäglicher Belastung, die sich vornehmlich als Erschöpfung, Dyspnoe oder Angina pectoris äußert
NYHA IV	Beschwerden bei körperlicher Ruhe, die sich vornehmlich als Erschöpfung, Dyspnoe oder Angina pectoris äußern

Modifiziert nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften (100).

Die Zuteilung der NYHA-Stadien wurde in der vorliegenden Studie aus der in den Arztbriefen vermerkten Einteilung oder aus der im Arztbrief beschriebenen Belastungsfähigkeit des Patienten generiert.

3.3.2 6-Minuten-Gehtest

Dieser Test (engl. „6-minutes-walk-test“, 6MWT) ist eine relativ einfache Methode, um die alltägliche Belastbarkeit der Patienten mit einer Herzinsuffizienz anhand ihrer Gehstrecke zu beurteilen. Dazu wurden die Patienten aufgefordert, innerhalb von 6 Minuten eine möglichst lange Strecke gehend zu bewältigen, wobei diese Gehstrecke anhand von Streckenmarkierungen oder einem Rolltachometer bestimmt werden konnte. Die maximal mögliche Gehstrecke wurde nach sechs Minuten oder bei vorzeitigem Abbruch z.B. aufgrund von anhaltender Luftnot notiert. Zur Einschätzung der Leistungsfähigkeit anhand der Gehstrecke existieren altersspezifische Normwerte. In der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse dieser Tests aus den Arztbriefen entnommen und anhand absoluter Werte verglichen.

3.3.3 Ödeme

Die Ausprägung der Ödeme bzw. des Aszites wurde anhand der Ausführungen in den Arztbriefen analysiert und in vier Grade eingeteilt. Dabei fand diese Beurteilung nach klinischen Gesichtspunkten statt und erfolgte nicht regelhaft mit einer abdominellen Sonographie zur Beurteilung von Aszites-Mengen, sodass das Hauptaugenmerk in der vorliegenden Studie auf der Beurteilung der peripheren Ödeme lag.

Tabelle 4: Graduierung der klinisch objektivierbaren Ödeme/Aszites.

0	Keine peripheren Ödeme, kein Aszites
1	Leichte periphere Ödeme und/oder leichter Aszites
2	Moderate periphere Ödeme und/oder moderater Aszites
3	Ausgeprägte periphere Ödeme und/oder deutlicher Aszites

3.3.4 Überleben

Das Überleben im Zeitraum des 1y-FU wurde für Patienten mit Wohnsitz in Rheinland-Pfalz über eine strukturierte Abfrage der Meldebehörden oder persönliche Telefonanrufe ermittelt. Für Patienten mit Wohnsitz außerhalb von Rheinland-Pfalz wurde das Überleben mittels persönlicher Telefonate mit den Patienten oder einen dokumentierten Status des Todes im Klinik-System ermittelt.

3.4 2D-echokardiographische Messwerte

Für die strukturelle und funktionelle Bewertung des Herzens mittels bildgebender Verfahren wurde eine transthorakale 2D-echokardiographische Darstellung durch Kardiologen in der Universitätsmedizin Mainz zu den verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Zu den echokardiographischen Aufnahmen wurde simultan ein 3-Kanal-EKG aufgezeichnet, um die Bildschleifen dem korrekten Moment des Herzzyklus zuordnen zu können. Dazu wurde das „Epiq 7“ der Firma Phillips verwendet. Die akquirierten Bilddaten sowohl in Standbild als auch in Schleifen des Herzzyklus wurden archiviert und retrospektiv mit der Software „IntelliSpace Cardiovascular“ (Version 4.1) der Firma Phillips extra für diese Arbeit ausgewertet.

3.4.1 Evaluation des rechten Herzes und der Trikuspidalklappe

Das echokardiographische Vorgehen zur Beurteilung von Struktur und Funktion des rechten Herzens ist im Kapitel „Echokardiographie des rechten Herzens“ ausführlich beschrieben. Im Folgenden wird deshalb nur auf das genaue Vorgehen in der vorliegenden Studie sowie zusätzliche oder modifizierte Parameter eingegangen und ggf. Referenzwerte der Messungen ergänzt.

3.4.2 Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter

Der RVEDD wurde im Schallfenster der parasternal langen Achse zum Zeitpunkt seiner größten Ausdehnung in der Diastole bestimmt (Vgl. Abb. 8). Dazu wurde die Messung vom Endokard des interventrikulären Septums bis zum Endokard der freien RV-Wand durchgeführt. Dieser Diameter wurde perpendicular zur Längsachse des LV und auf Höhe des basalen LV unmittelbar apikal der geöffneten Mitralklappensegel bestimmt. Durch die Bestimmung des RVEDD in der parasternal langen Achse besteht anatomisch ein fließender Übergang zum proximalen rechtsventrikulären Ausflusstrakt.

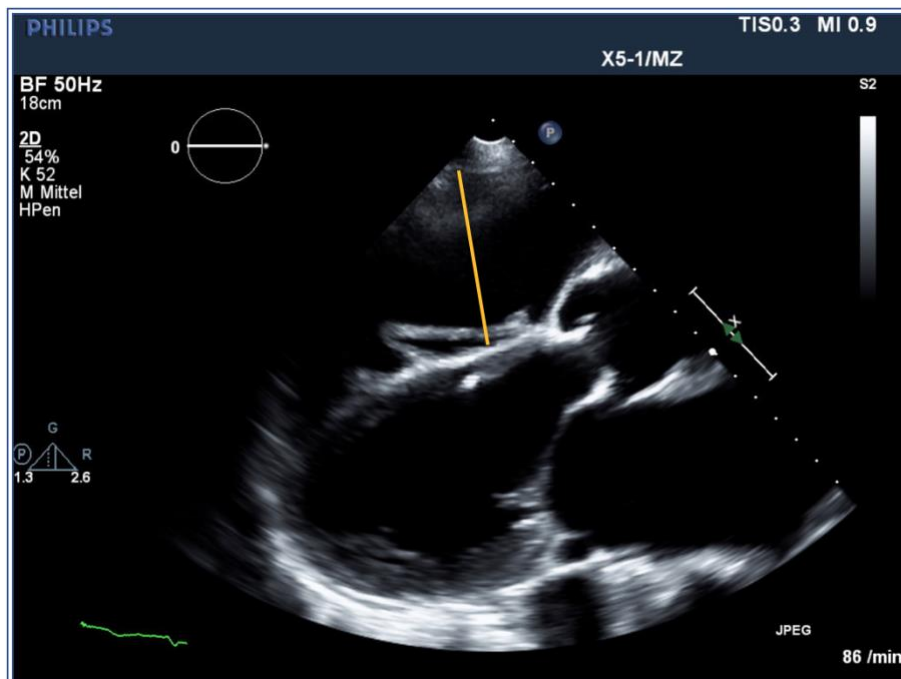


Abbildung 8: Echokardiographie RVEDD.

Die Abbildung zeigt den RVEDD in der parasternal langen Achse. Quelle: Eigenes Bildmaterial.

3.4.3 Rechts- und linksventrikuläres Verhältnis des Diameters

Für das Verhältnis von RV zu LV wurde im 4CV jeweils im Moment der größten Ausdehnung der enddiastolische Diameter von RV und LV am basalen Segment oberhalb der Annuli gemessen (Vgl. Abb. 9). Der Diameter des RV wurde dann durch den Diameter des LV dividiert. Ein Verhältnis >1 gilt als pathologisch (26). Dabei beschreibt der basale RV-Diameter im herkömmlichen 4CV bei Gesunden eine Abmessung von $36,8 \text{ mm} \pm 5,3 \text{ mm}$ für Männer und $32,5 \text{ mm} \pm 5,3 \text{ mm}$ für Frauen (101).

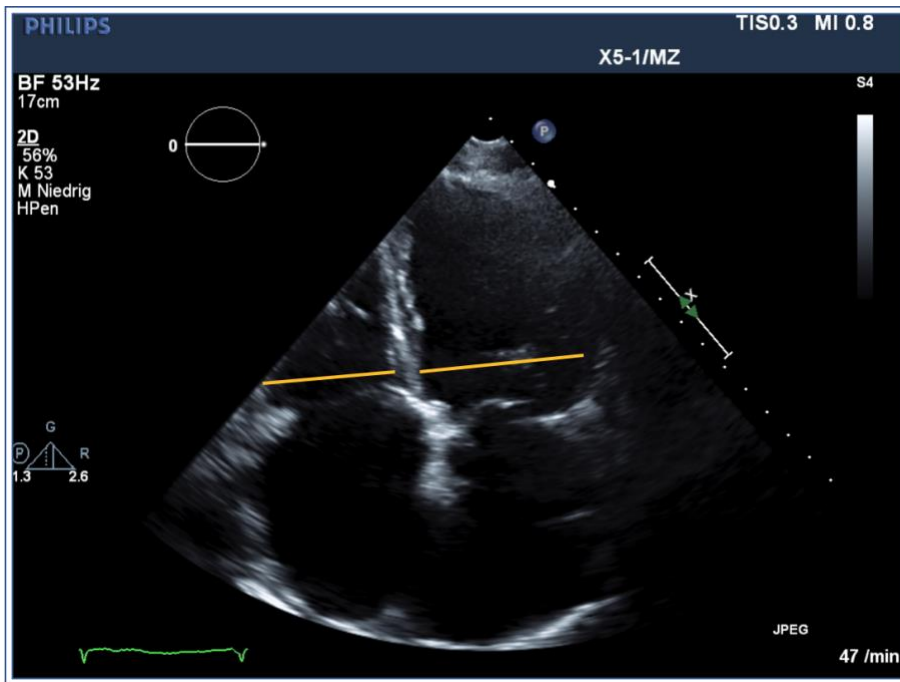


Abbildung 9: Echokardiographie RV-LV-Ratio.

Die Abbildung zeigt die enddiastolischen Durchmesser des RV (links) und des LV (rechts).

Quelle: Eigenes Bildmaterial.

3.4.4 Enddiastolische und endsystolische rechtsventrikuläre Flächen

Die RVEDA und die RVESA wurden entlang der Endokardgrenzen und des TK-Annulus im 4CV bestimmt (Vgl. Abb. 10). Dazu fand die Messung, falls vorhanden, über mehrere Zyklen statt, mit anschließender Mittelung der Messwerte. Die altersassoziierten Referenzwerte für die RVEDA bemessen sich auf $16,3 \text{ cm}^2 \pm 3,8 \text{ cm}^2$ für Männer älter als 60 Jahre und $13,8 \text{ cm}^2 \pm 3,2 \text{ cm}^2$ für Frauen älter als 60 Jahre (101). Für die RVESA gelten $8,5 \text{ cm}^2 \pm 2,6 \text{ cm}^2$ für Männer älter als 60 Jahre und $6,6 \text{ cm}^2 \pm 2,2 \text{ cm}^2$ für Frauen älter als 60 Jahre als physiologische Referenz (101).

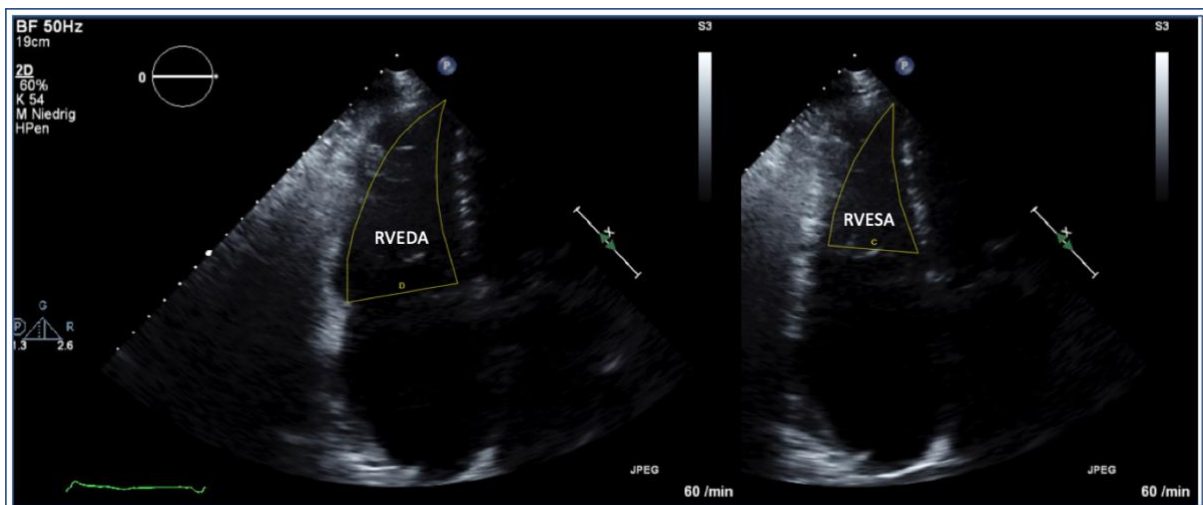


Abbildung 10: Echokardiographie RVEDA und RVESA.

Die Abbildung zeigt die RV-Flächen in Anlotung des 4CV mit Fokus auf den RV in der Diastole (links) und Systole (rechts). Quelle: Eigenes Bildmaterial.

3.4.5 Annulus der Trikuspidalklappe

Die Diameter des TK-Annulus wurden in folgenden Schallfenstern bestimmt (Vgl. Abb. 11, 12):

- parasternal kurze Achse („short axis view“, SAX),
- parasternal lange Achse („parasternal long axis view“, PLAX des RV-Inflow-View,
- 4CV.

Dazu wurde der Diameter zwischen beiden Segelansätzen jeweils in der Diastole und in der Endsystole zur Zeit der größten Ausdehnung gemessen. Wenn die Diameter in zwei der drei möglichen Ebenen adäquat erhältlich waren, so wurde ein biplaner TK-Annulus-Diameter bestimmt. War nur eine Ebene verfügbar oder adäquat bestimmbar, so wurde nur der monoebene Diameter erfasst.

Hinsichtlich des TK-Annulus existieren nur bedingt Referenzwerte für die verschiedenen Ebenen, was nicht zuletzt auch auf die hohe Variabilität des Diameters im Herzzyklus zurückzuführen ist. Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick und beinhaltet Referenzwerte gesunder Individuen verschiedenen Alters (102).

Tabelle 5: TK-Annulus-Diameter Referenzwerte.

Ebene	Männer	Frauen
4CV enddiastolisch (in mm)	35,8 ± 4,7	31,3 ± 3,6
4CV endsystolisch (in mm)	31,7 ± 4,2	27,5 ± 3,3
PLAX frühdiastolisch (in mm)	38,2 ± 5,0	35,7 ± 4,4
PLAX endsystolisch (in mm)	34,6 ± 4,5	32,2 ± 4,2
SAX frühdiastolisch (in mm)	38,7 ± 4,6	36,0 ± 5,1
SAX endsystolisch (in mm)	34,0 ± 4,2	31,5 ± 4,5

Annulus-Diameter verschiedener Ebenen für die Altersgruppe 43 ± 15 Jahre. Modifiziert nach Miglioranza et al. (102).

Diese Werte gelten als Orientierung und zeigen die inter- und intraindividuelle Variabilität an, die auch in anderer Literatur existiert, je nachdem zu welchem Zeitpunkt und an welcher Stelle der Diameter gemessen wird. Gegenwärtig gilt generell jedoch die Übereinkunft, dass ein Diameter des TK-Annulus > 40 mm als pathologisch dilatiert anzusehen ist (54).

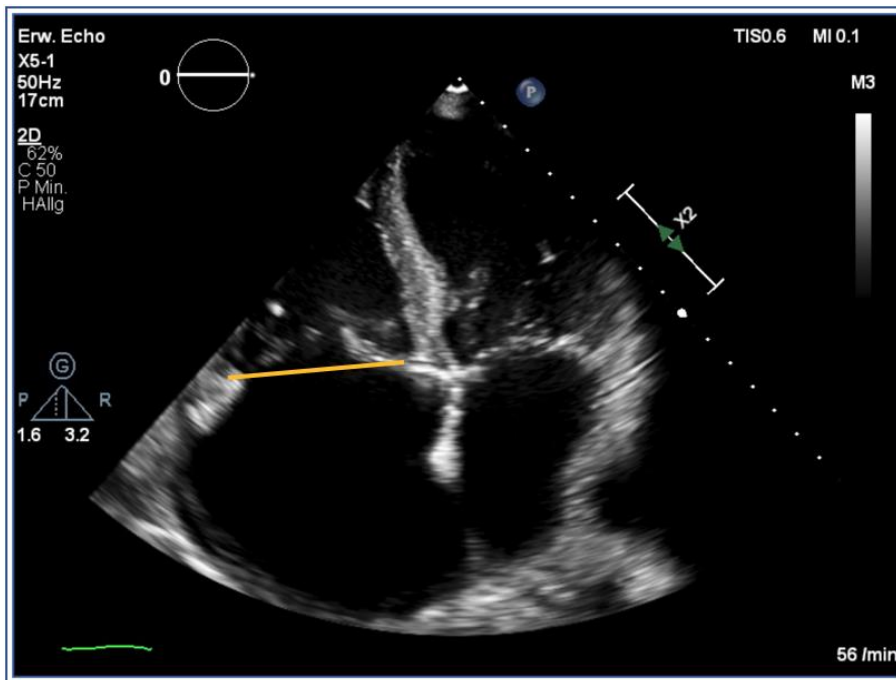


Abbildung 11: Echokardiographie TK-Annulus im 4CV.

Exemplarisch ist die Messung des Diameters in der Diastole dargestellt. Quelle: Eigenes Bildmaterial.

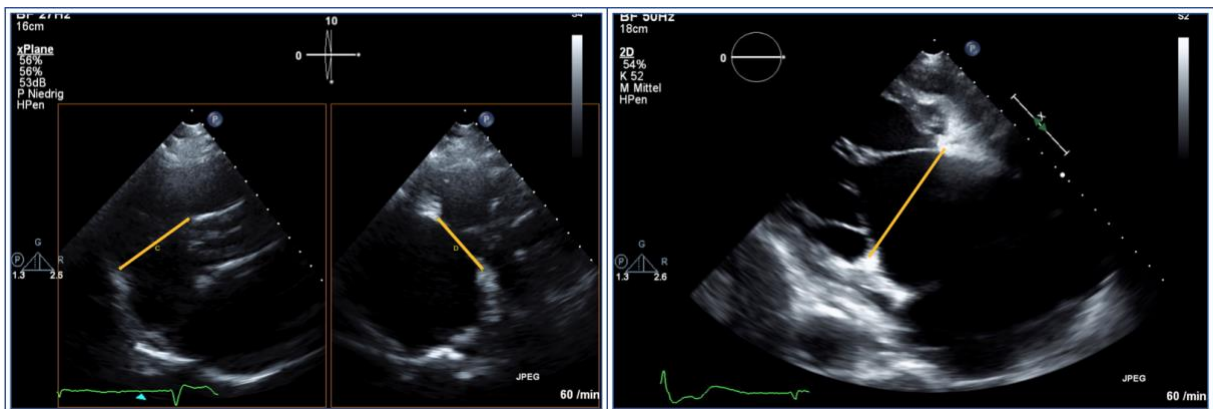


Abbildung 12: Echokardiographie zweite Ebene des TK-Annulus.

Links: x-planer Durchmesser im SAX. Rechts: Durchmesser im RV-Inflow-View. Jeweils exemplarisch in der Diastole. Quelle: Eigenes Bildmaterial.

3.4.6 Rechtsatriale Fläche

Die monoplane Fläche des RA wurde im 4CV unter Berücksichtigung der Endokardgrenzen und der TK-Klappenebene in der Endsystole gemessen (Vgl. Abb. 13). Auf die Erwähnung des daraus errechneten Volumens wurde verzichtet, da dieses bei monoplaner Messung denkbar ungenau ist und somit vermutlich keinen zusätzlichen Nutzen erbringen kann.

In einer gesunden Population mit einem Alter von $45,8 \pm 13,3$ Jahre beträgt der Referenzwert dieses Parameters $16,1 \pm 2,9$ cm² für Männer und $13,2 \pm 2,9$ für Frauen (101).

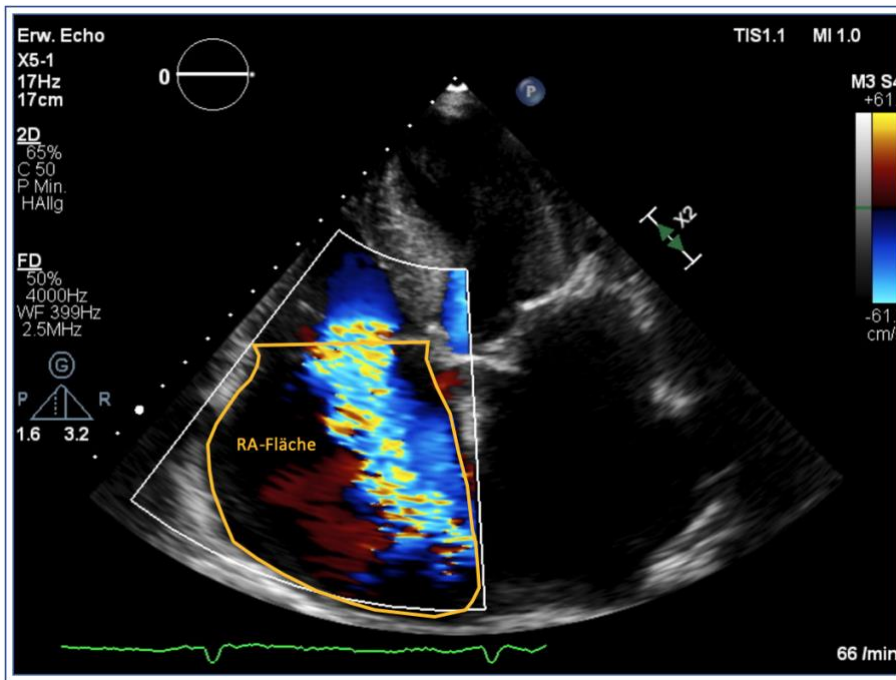


Abbildung 13: Echokardiographie RA-Fläche.

Schematische Darstellung der Konturen zur Flächenberechnung des RA im 4CV während der späten Systole. Im Farbdoppler stellt sich eine hochgradige TR dar. Quelle: Eigenes Bildmaterial.

3.4.7 TAPSE

Die TAPSE wurde wie in der Einleitung beschrieben gemessen. Es gelten dort genannte Grenzwerte.

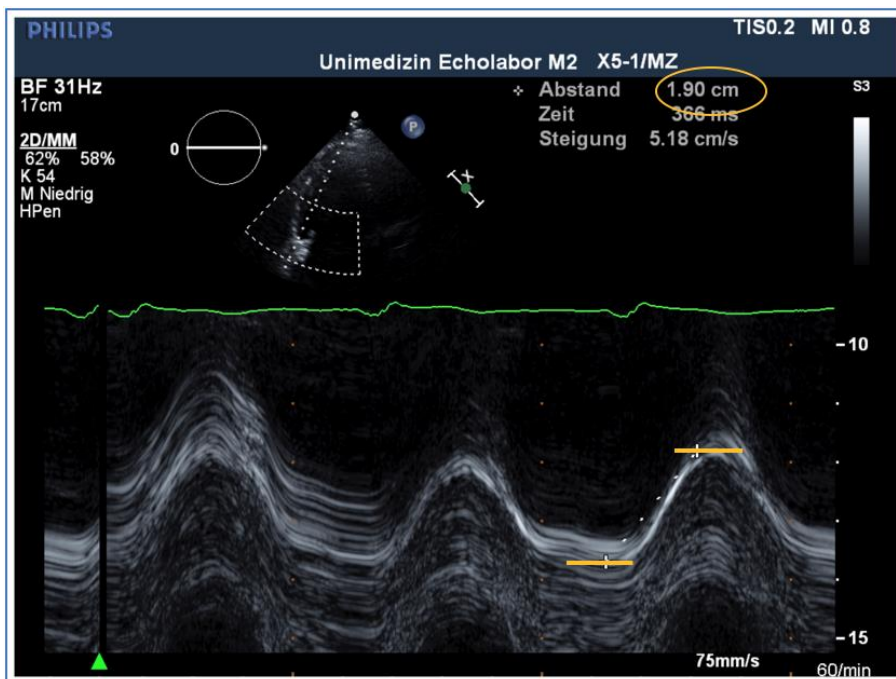


Abbildung 14: Echokardiographie TAPSE.

Die gelben Markierungen zeigen den Messabstand, aus welchem sich die TAPSE in Zentimetern (hier 1,90 cm) ergibt. Quelle: Eigenes Bildmaterial.

3.4.8 Fractional Area Change des rechten Ventrikels

Die RVFAC wurde unter Berücksichtigung der Endokardgrenzen und der TK-Klappenebene in gleicher Weise wie RVEDA und RVESA gemessen und mit o.g. Formel berechnet. In einer gesunden Population mit dem Alter $45,8 \pm 13,3$ Jahre gelten eine RVFAC von $47,5 \% \pm 8,6 \%$ für Männer und $50,9 \% \pm 8 \%$ für Frauen als physiologische Referenzwerte (101).

3.4.9 Graduierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die Graduierung der TR wurde nach der Größe der VC vorgenommen. In der überwiegenden Zahl der Fälle war eine biplane Bestimmung der VC möglich, welche aus den Ebenen des 4CV und des SAX oder des RV-Inflow-Views generiert wurde (Vgl. Abb. 15, 16). Die VC wurde präferentiell bei optimalem Farbdoppler-Signal gemessen, welches häufig einem Nyquist-Level (Aliasing-Geschwindigkeit) von ca. 28 cm/s entsprach. Eine Bestimmung der VC bei höheren Nyquist-Levels ergab nach intraindividuellem Vergleich ebenfalls plausible Messungen.

In wenigen Fällen wurde die VC aufgrund schlechter Bildqualität oder gänzlich fehlender Einstellung der Ebene nur monoplan bestimmt. Dabei wurden jedoch immer mehrere Herzzyklen betrachtet und die jeweils größte Ausdehnung der VC zur Bewertung der Schwere der TR herangezogen. War eine biplane Bestimmung möglich, so ergab sich die VC aus dem Mittelwert der Venae contractae der beiden gemessenen Ebenen. Die Schweregrad-Einteilung erfolgte anhand der Klassifikation nach Hahn in 5 Grade (56). Nach der Intervention traten in einigen Fällen mehrere Regurgitationsjets einer residuellen TR auf. In diesen Fällen wurden die Jets einzeln gemessen und zu einer VC addiert, wonach dann erneut eine Gradeinteilung anhand der biplanen VC nach Hahn möglich war. Neben der VC wurden auch die Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) und das Regurgitationsvolumen nach der PISA-Methode bestimmt. Die PISA-Zone wurde ebenfalls präferentiell bei angepasstem Nyquist-Level bestimmt, was einer in der Ebene möglichst hemisphärischen Ausdehnung der PISA-Zone entsprach, in der ein Farbumschlag sichtbar war. In einigen Fällen war die Bestimmung des PISA-Radius aufgrund eines nicht angepassten Nyquist-Levels, inkorrekturer Anlotung des Schallfensters oder einer sehr großen TR schwierig und damit unsicherer zu bestimmen als die VC.

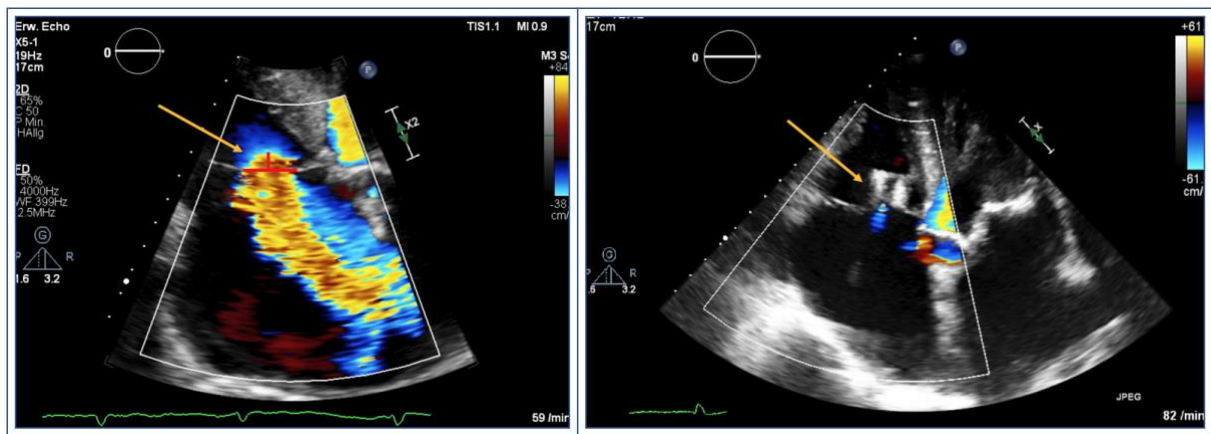


Abbildung 15: Echokardiographie VC und PISA im 4CV.

Links: hochgradige TR durch den Pfeil markiert. Die horizontale rote Markierung zeigt die VC, die vertikale rote den PISA-Radius. Rechts: der Pfeil markiert die minimale, zentrale residuelle TR nach Device-Implantation. Quelle: Eigenes Bildmaterial.

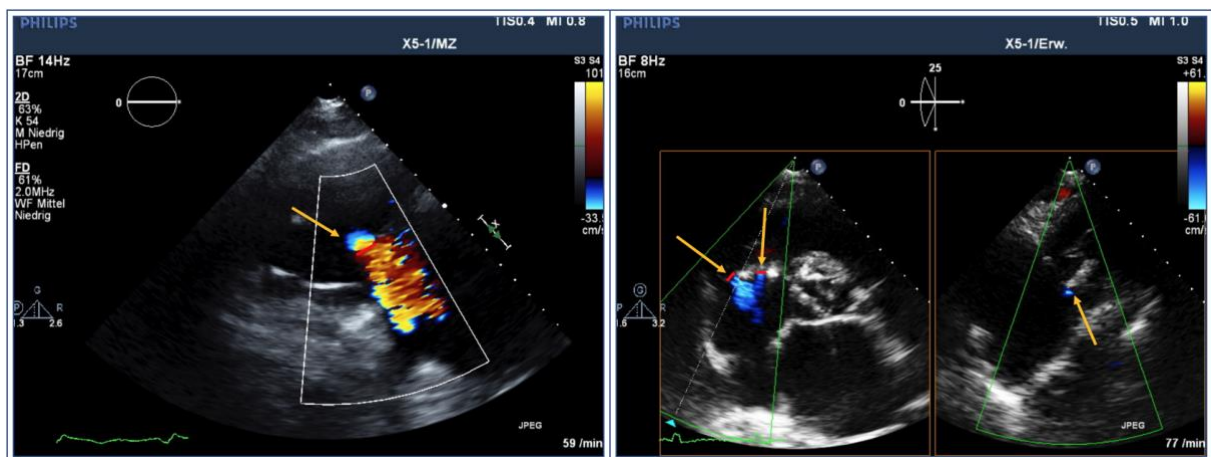


Abbildung 16: Echokardiographie VC in der zweiten Ebene.

Links: der Pfeil zeigt auf die TR; rote Markierung zeigt die VC der TR im RV-Inflow-View. Rechts: Exemplarisch residuelle TR nach Device-Implantation im x-Planen SAX mit Pfeilen markiert; die VC ist rot markiert. Es existieren zwei Jets der residuellen TR. Quelle: Eigenes Bildmaterial.

3.4.10 Pulmonalarterieller Druck

In der vorliegenden Studie wurde der RVESP zur Abschätzung des sPAP unter der Annahme einer überwiegenden Entsprechung dieser Werte echokardiographisch bestimmt. Die echokardiographische Bestimmung des RVESP bzw. sPAP erfolgte dabei aus der Zusammenschau der TR-Geschwindigkeit und des RAP nach den empfohlenen Standards der ESC (103). Für die dichotome Einteilung, ob eine relevante PH definitionsgemäß sehr wahrscheinlich vorliegt oder nicht, wurde ebenfalls auf die zugehörige ESC-Empfehlung zurückgegriffen. Sie empfiehlt, ab einer TR-Regurgitationsgeschwindigkeit $\geq 2,9$ m/s in Kombination mit typischen echokardiographischen Zeichen der PH, von einer solchen auszugehen (103). Dieser obere Grenzwert entspricht etwa einem geschätzten sPAP von 36 mmHg, wenn man einen RAP zwischen 3-5 mmHg in Gesunden annimmt (8). Der

Referenzwert für die TR-Regurgitationsgeschwindigkeit einer gesunden Population ohne PH übersteigt 1,96 m/s mit entsprechend berechnetem sPAP nicht (104). Die Flüsse der vorliegenden Studie wurden mittels CW-Doppler oder PW-Doppler mit möglichst axialer Anlotung der Flussrichtung ermittelt (Vgl. Abb. 17). Die den abgeleiteten Geschwindigkeiten zugeordneten Druckgradienten wurden automatisch von der Software berechnet und übernommen.

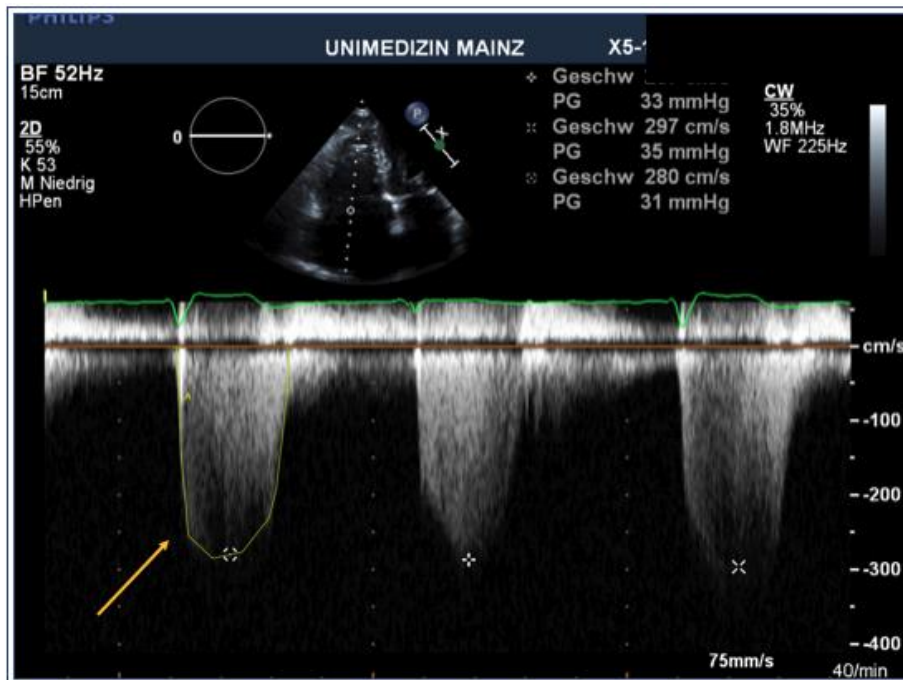


Abbildung 17: Echokardiographie RVESP.

Der Pfeil markiert die CW-Doppler-Kurve, welche zur Analyse der Drücke und Flussgeschwindigkeit der Regurgitation ausgewählt wurde, V_{max} \sim 290 cm/s, maximaler Druckgradient \sim 33 mmHg. Quelle: Eigenes Bildmaterial.

3.4.11 Druckgradienten des orthograden Flusses über der Trikuspidalklappe

Die orthograden Flüsse über der TK erzeugen einen diastolischen Gradienten zwischen RA und RV, der in Gesunden typischerweise die maximale Einflussgeschwindigkeit von 0,7 m/s (entspricht etwa 1,95 mmHg nach der vereinfachten Bernoulli-Gleichung) in den RV nicht überschreitet (105). Dabei ist der diastolische Fluss während der Inspiration betont und zeigt im Mittel einen Druckgradienten zwischen RA und RV von etwa 5 mmHg. Maximale Flussgeschwindigkeiten $>$ 1 m/s (entspricht etwa 4 mmHg nach der vereinfachten Bernoulli-Gleichung) können schon stenotische Verhältnisse anzeigen (105). Es existiert keine einheitliche Graduierung der TK-Stenose, jedoch wird ein mittlerer Druckgradient (TK-PG-mean) von 5 mmHg als Anhalt für das Vorliegen einer TK-Stenose angesehen (35). In der vorliegenden Studie wurden diese Flüsse mittels CW-Doppler oder PW-Doppler mit möglichst axialer Anlotung der Flussrichtung ermittelt. Die den abgeleiteten Geschwindigkeiten zugeordneten Druckgradienten wurden automatisch von der Software berechnet.

3.5 Laborchemische Messwerte

Folgende laborchemische Messwerte wurden analysiert (laborspezifische Referenzwerte in Klammern):

- BNP (< 100 pg/ml)
- GFR nach CKD-EPI-Formel in ml/min/1,73m² Körperoberfläche (altersabhängige Referenzwerte)
- γ -GT (9-36 U/L)
- GLDH (< 5 U/L)
- CRP (< 5 mg/L)

Die Messwerte für das CRP wurden für die paarweise statistische Analyse nach Ausreißern gefiltert. So wurden seriell nur CRP-Werte < 40 mg/dl betrachtet. Dies wurde damit begründet, dass in Zusammenschau der Patientenpopulation ein Messwert oberhalb dieser Grenze sehr wahrscheinlich nicht im direkten pathophysiologischen Kontext der CRP-Erhöhung im Rahmen der Herzinsuffizienz stand. Für ein CRP oberhalb dieses Wertes wurde eine andere Ätiologie im Sinne etwaiger Inflammationen angenommen. Die Grenze von 40 mg/dl wurde gewählt, um unter möglichst geringem Verlust der Fallzahlen die statistisch stark verzerrenden Ausreißer auszuschließen. Diese Betrachtung ermöglichte einen konsistenten Vergleich der CRP-Entwicklung in der vorliegenden Studie.

3.6 Statistische Analyse

Die Rohdaten wurden mit Microsoft Excel® (Version 16.16.27 für Macintosh HD) tabellarisch zusammengefasst. Die anschließende statistische Datenanalyse der generierten Messwerte erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics (Version 27). Die Testung auf Normalverteilung für die metrisch skalierten Parameter wurde jeweils mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test sowie dem Shapiro-Wilk-Test durchgeführt und zusätzlich graphisch kontrolliert. Für normalverteilte metrisch skalierte Variablen wurde ein t-Test für verbundene Stichproben angewendet. Für nicht-normalverteilte Variablen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben verwendet. Die Testung erfolgte jeweils zwischen den Baseline-Parametern und den zugehörigen Parametern der jeweiligen Zeitpunkte des Follow-Up sowie zwischen dem 30d-FU und 1y-FU für ausgewählte Parameter. Eine asymptotische statistische Signifikanz wurde bei einer α -Fehlerwahrscheinlichkeit von < 5% ($p < 0,05$) angenommen.

Um den exakten paarweisen Vergleich für die statistischen Tests zu garantieren, wurde jeder Parameter und jeder Zeitpunkt des FU einzeln gegen den jeweiligen Ausgangswert getestet. Aus diesem Grund variieren gelegentlich die Mittelwerte der Ausgangswerte leicht, weil sich für die verschiedenen Zeitpunkte auch verschiedene Stichprobengrößen durch z.T. fehlende Messwerte ergaben. Fehlende Messwerte wurden nicht durch statistische Imputation ergänzt.

Um eine Aussage über die Übertragbarkeit der Ergebnisse der für die paarweise longitudinalen Analyse ausgewählten Studienpopulation (n= 76) auf die Gesamtheit der mit der T-TEER behandelten Patienten (n= 185) treffen zu können, wurden Homogenitätstests durchgeführt. Dazu wurden die Patienten aus der ausgewählten Studienpopulation mit den für den paarweisen Vergleich nicht eingeschlossenen Patienten (n= 109) anhand der Häufigkeiten ihrer Merkmalsausprägungen vor der Intervention überprüft (Vgl. Tabelle 6-8). Für nominal skalierte bzw. dichotome Merkmale fand der Chi²-Test Anwendung, welcher bei geringer Anzahl an Merkmalsausprägungen durch den Exakten Test nach Fisher ergänzt wurde. Für ordinal oder metrisch skalierte Merkmale wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei asymptotischer Signifikanz < 5% ($p < 0,05$) des jeweiligen Tests wurde für das entsprechende Charakteristikum ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven angenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Das Patientenkollektiv

Zur longitudinalen statistischen Testung der klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Nachuntersuchung erfüllten insgesamt 76 der 185 Patienten die Einschlusskriterien zur paarweisen statistischen Analyse und bildeten somit das Studienkollektiv in der vorliegenden Arbeit. Der Abb. 2 ist zu entnehmen, dass entsprechend 109 Patienten, die mit der T-TEER behandelt wurden, nicht in die longitudinale Analyse des paarweisen Vergleichs eingingen, da kein 1y-FU erhältlich war. Die Homogenität bzw. Unterschiedlichkeit des Kollektivs ohne 1y-FU im Vergleich zur untersuchten Studienpopulation mit einem 1y-FU (n= 76) ist in Tabelle 6 anhand der initialen Patientencharakteristika dargestellt.

Tabelle 6: Initiale Patientencharakteristika.

	Patienten mit 1y-FU (n= 76)	Patienten ohne 1y-FU (n= 109)	p-Wert
Alter (Jahre)	79,7 ± 6,3	79, 2 ± 5,6	0,416
Geschlecht			
weiblich	48 (63,2)	59 (54,1)	0,221
männlich	28 (36,8)	50 (45,9)	
BMI (kg/m ²)	25,5 ± 4,1	25,6 ± 4,8	0,793
logES (%)			
Mittelwert	24,4 ± 14,7	25,0 ± 15,7	0,388
Median	19,7 [12,9; 34,1]	22,0 [13,9; 30,3]	
NYHA ^u			
I	0 (0)	1 (0,9)	0,627
II	10 (13,2)	16 (14,7)	
III	61 (80,3)	79 (72,5)	
IV	5 (6,6)	7 (6,4)	
Periphere Ödeme ^u			
0	26 (34,2)	30 (27,5)	0,076
1	29 (38,2)	31 (28,4)	
2	13 (17,1)	22 (20,2)	
3	8 (10,5)	22 (20,2)	
TR-Ätiologie			
STR	64 (84,2)	98 (89,9)	0,248
PTR	9 (11,8)	7 (6,4)	0,197
Gemischt	3 (3,9)	4 (3,7)	0,922
TR-Grad ^x			
II	0 (0)	3 (2,8)	0,182
III	31 (40,8)	33 (30,3)	
IV	37 (48,7)	40 (36,7)	
V	8 (10,5)	33 (30,3)	
VHF	70 (92,1)	97 (89,0)	0,482
Arterielle Hypertonie	70 (92,1)	99 (90,8)	0,761
Hyperlipoproteinämie	41 (53,9)	58 (53,2)	0,921
Pulmonalarterieller Druck ^u			
PAH ^a	35 (46,7)	-	

RVESP (mmHg)	42,2 (\pm 11,2)	-	
KHK	46 (60,5)	61 (56,0)	0,536
Vorheriger Herzinfarkt	13 (17,1)	13 (11,9)	0,319
Vorherige PCI	22 (28,9)	34 (31,2)	0,744
Vorheriges CABG	12 (15,8)	21 (19,3)	0,543
pAVK	7 (9,2)	10 (9,2)	0,993
SM oder ICD	14 (18,4)	35 (32,1)	0,038
Diabetes mellitus	19 (25,0)	29 (26,6)	0,806
COPD	17 (22,4)	22 (20,2)	0,720
CKD	29 (38,2)	61 (56,0)	0,017
<i>Dialysepflichtigkeit</i>	3 (3,9)	7 (6,4)	0,464 (0,529*)

Die Tabelle enthält für klinische Parameter z.T. wenige fehlende Fälle, weshalb die absoluten Zahlen in diesen Fällen nicht n=109 ergeben (diese Variablen sind mit hochgestelltem „u“ markiert). Falls nicht exakt 100% erreicht werden bzw. überschritten werden, ist dies auf Rundungsungenauigkeit zurückzuführen. Für die nicht-nominalen Variablen sind jeweils die Standardabweichungen vom Mittelwert (\pm SD) oder in eckigen Klammern die Quartile [IQR] des Medians angegeben. In runden Klammern ist der prozentuale Anteil der jeweiligen Ausprägung an der jeweils untersuchten Stichprobe angegeben.

^UFür die Variable „NYHA“ ergaben sich 6 fehlende Fälle (5,5%) und für die Variable „Periphere Ödeme“ 4 fehlende Fälle (3,7%) in der Kohorte ohne 1-y-FU; die Prozentangaben der Fälle beziehen sich auf n= 109.

^xTR-Grade der nicht analysierten Fälle beruhen auf der Einteilung der Interventionalisten (dadurch ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt).

^aPAH nach ERC (TR-Regurgitationsgeschwindigkeit \geq 2,9 m/s und typische echokardiographische Zeichen der PAH).

*Exakter Test nach Fisher

Im Folgenden wird auf die initialen Charakteristika der Patienten mit 1y-FU (n= 76) eingegangen.

Das durchschnittliche Patientenalter betrug $79,7 \pm 6,3$ Jahre, wobei der Anteil weiblicher Patienten mit 63,2% gegenüber den männlichen Patienten dominierte. Das operative Risiko wurde anhand des logES im Rahmen der Heart-Team-Konferenz bestimmt und belief sich im Mittel auf $24,4 \pm 14,7$ % sowie im Median auf 19,7 %.

Vor der Intervention befanden sich 10 (13,2%) Patienten im NYHA-Stadium II, 61 (80,3%) im NYHA-Stadium III und 5 (6,6 %) im Stadium IV. Die Schwere der TR wurde nach Hahn in 5 Grade eingeteilt. Dabei wiesen 31 (40,8%) Patienten eine drittgradige TR, 37 (48,7%) eine viertgradige und 8 (10,5%) eine fünftgradige TR auf. Davon waren 64 Fälle (84,2%) auf eine sekundäre, 9 (11,8%) auf eine primäre und 3 (3,9%) auf eine gemischte Ätiologie zurückzuführen. Es sei ausdrücklich erwähnt, dass im Falle einer transvalvulären Herzschrittmacher- bzw. ICD-Sonde nur dann eine PTR klassifiziert wurde, wenn die Sonde nachweislich ursächlich für die TR war. Andernfalls handelte es sich um eine STR mit koexistent einliegender transvalvulärer Sonde. Dies traf jedoch in der vorliegenden Studie bei keinem Patienten zu. Jeweils 70 (92,1%) Patienten wiesen ein diagnostiziertes VHF oder eine arterielle Hypertonie auf. Eine vorliegende PH wurde nach Empfehlungen der ESC bei einer

dopplerechokardiographischen Regurgitationsgeschwindigkeit $\geq 2,9$ m/s und weiteren Zeichen einer Rechtsherzbelastung angenommen und bestand somit bei 35 (46,7%) Patienten.

Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) war bei 17 (22,4%) Patienten existent und eine koronare Herzkrankheit (KHK) wiesen 46 (60,5%) Patienten auf, wobei 13 (17,1%) Patienten bereits einen Herzinfarkt erlitten hatten. War ein Herzinfarkt, ein koronararterieller Bypass Graft (CABG) oder eine perkutane koronare Intervention (PCI) dokumentiert und gleichzeitig die LVEF $< 55\%$, so wurde eine ischämische Kardiomyopathie (ICM) diagnostiziert, welche in 10 Fällen (13,2%) vorlag. Die mittlere LVEF betrug $52,3 \pm 9,9\%$.

Herzschrittmacher oder ICD lagen in 14 (18,4%) Fällen vor. Eine CKD war bei 29 (38,2%) Patienten diagnostiziert, von denen 3 (3,9%) eine regelmäßige Dialyse bekamen.

Tabelle 7 fasst die kardiologische bzw. herzchirurgische Vorbehandlung der Patienten zusammen, bevor diese mit der T-TEER therapiert wurden. Eine herzchirurgische Operation jeglicher Art in der Vergangenheit war bei 23 (30,3%) der Patienten bekannt, von denen 12 (15,8%) ein CABG, 7 (9,2%) einen chirurgischen Aortenklappenersatz und 6 (7,9%) einen chirurgischen Mitralklappenersatz erhielten, wobei Eingriffe pro Fall auch parallel stattfanden (Vgl. Tbl 7). Keiner der Patienten wurde vorher chirurgisch an der TK behandelt.

Die jeweilige Medikation der Patienten vor der Intervention wurde für die in Tabelle 8 aufgeführten Substanzgruppen erfasst. Demnach nahmen 68 (89,5%) Patienten ein Schleifendiuretikum ein. 67 (88,2%) Patienten bekamen Beta-Blocker, 33 (43,4%) Spironolacton oder Eplerenon und 50 (65,8%) der dieser Studie zugrundeliegenden Patienten ACE-Inhibitoren oder AT1-Antagonisten. Die Einnahme von Herzglykosiden war bei 16 (21,1%) Patienten dokumentiert.

Tabelle 7: Initiale Patientencharakteristika vorheriger Behandlungen und Prozedurdaten der aktuellen Behandlung mit der T-TEER.

	Patienten mit 1y-FU n= 76	Patienten ohne 1y-FU Fälle n= 109	p-Wert
Vorherige herzchirurgische Operation (inkl. koronarem Bypass)	23 (30,3)	35 (32,1)	0,790
Vorheriger Aortenklappenersatz	9 (11,8)	16 (14,7)	< 0,001 (<0,001*)
<i>Interventionell</i>	2 (2,6)	16 (14,7)	
<i>chirurgisch</i>	7 (9,2)	0 (0)	
Vorherige Mitralklappenbehandlung	39 (51,3)	46 (42,2)	0,065 (0,069*)
<i>Interventionell</i>	19 (25,0)	33 (30,3)	
<i>Chirurgisch</i>	6 (7,9)	2 (1,8)	
<i>Zeitgleich mit TR interventionell</i>	14 (18,4)	11 (10,1)	
Erster Eingriff an der TK	75 (98,7)	100 (91,7)	0,040
Eingriff nach Chirurgie der TK	0 (0)	6 (5,5)	(0,083)
Vergleichende Prozedurdaten der aktuellen Behandlung mit der T-TEER			
Device-Implantation mit TriClip®-/MitraClip®-System	71 (93,4)	107 (98,2)	0,096
Device-Implantation mit PASCAL®-System	5 (6,6)	2 (1,8)	0,096 (0,125*)
Technik der Implantation			
Clover	18 (23,7)	19 (17,4) ^a	0,083
Bikuspidalisierung	58 (76,3)	89 (81,7) ^a	0,105

Die Tabelle zeigt im oberen Teil den Vergleich operativer und interventioneller Behandlungen der beiden Patientengruppen, bevor diese in der vorliegenden Studie behandelt wurden. Der untere Teil zeigt die vergleichenden prozeduralen Daten der aktuellen Behandlung mit der T-TEER.

^aIn einem Fall wurde das Implantat wieder entfernt, sodass insgesamt nur in 108 Fällen die Technik der Implantation berücksichtigt werden konnte. *Exakter Test nach Fisher.

Tabelle 8: Initiale Medikation der Patienten.

	Patienten mit 1y-FU n= 76	Patienten ohne 1y-FU Fälle n= 108 ^e	p-Wert
Thrombozyten- aggregationshemmer	16 (21,1)	13 (12,0)	0,098
DOAK	67 (88,2)	92 (85,2)	0,562
ACE-Inhibitoren/AT1- Antagonisten	50 (65,8)	75 (69,4)	0,601
β-Blocker	67 (88,2)	84 (77,8)	0,071
Herzglykoside	16 (21,1)	18 (16,7)	0,450
Schleifendiuretika	68 (89,5)	100 (92,6)	0,460
Spironolaktone/ Eplerenon	33 (43,4)	47 (43,5)	0,990
Statine	40 (52,6)	46 (42,6)	0,179
Protonenpumpeninhibitoren	42 (55,3)	57 (52,8)	0,739

Die Tabelle zeigt die Ausgangsmedikation der beiden Patientengruppen. ^eIn der Gruppe der nicht analysierten Fälle wurde die Medikation eines Pat. nicht erfasst (n= 108).

4.2 Interventionsdaten der Edge-to-Edge-Therapie

In 75 der 76 Fälle erfolgte die T-TEER zur Behandlung der TR als erster Eingriff an der TK. In einem Fall war vor der T-TEER schon ein Cardioband® implantiert worden. Im Beobachtungszeitraum des 1y-FU wurde in einem Fall eine Re-Intervention durchgeführt, wobei es sich um eine erneute T-TEER mit dem TriClip® XTR nach initialer Behandlung mit dem PASCAL®-Systems handelte. Tabelle 10 gibt einen Überblick der Interventionsdaten.

Die Intervention wurde bei 71 (93,4%) Patienten mit dem MitraClip®-System oder TriClip®-Systems durchgeführt. Dabei kam in 6 (8,5%) der 71 Fälle das TriClip®-System und in 65 (91,5%) der 71 Fälle das MitraClip®-System zum Einsatz. Das PASCAL®-System fand in 5 (6,6%) der 76 Fälle Anwendung. Die Patienten, welche mit dem TriClip®-System behandelt wurden, waren ebenfalls in der multizentrischen TRILUMINATE-Studie eingeschlossen (29).

In 34 Fällen wurde ein einzelner Clip, in 33 Fällen 2 Clips und in 9 Fällen 3 Clips implantiert. Falls mehr als ein Clip implantiert werden musste, wurde mit dem ersten Clip immer die septal-anteriore Position (S/A) adressiert. War ein zweiter Clip notwendig, wurde dieser in 21 Fällen (63,6%) in S/A-Position und in 12 Fällen (36,4%) in septal-posteriorer Position (S/P) implantiert. Waren ein zweiter und ein dritter Clip nötig, so wurden diese in 3 Fällen alle in S/A-Position implantiert, in 5 Fällen in S/A- (2 Klammern) und S/P-Position (1 Klammer) sowie ein einziges Mal sowohl zweite wie auch dritte Klammer in S/P-Position. Daraus folgte eine Implantation in S/A-Position in insgesamt 73 (96,1%) von 76 Fällen, womit sie die mit Abstand häufigste Implantationslokalisation darstellte. Auch war die S/A-Position in 67,8% die präferierte Lokalisation für einen zweiten Clip, wenn dieser zur Stabilisierung des Ergebnisses

nötig war. Insgesamt wurde in 22 (29,0%) Fällen der MitraClip® NT, in 48 (63,2%) Fällen der MitraClip® XTR und in einem (1,3%) Fall der MitraClip® der ersten Generation implantiert. Das PASCAL®-System wurde in 5 (6,6%) Fällen genutzt. Insgesamt wurde in 58 (76,3 %) Fällen die Technik der Bikuspidalisierung angewandt und in 18 (23,7%) Fällen die Clover-Technik.

11 (14,5%) Patienten zeigten postinterventionelle Blutungen an der Punktionsstelle. Ein (1,3%) Patient war direkt nach der Intervention transfusionsbedürftig. Es wurden keine periprozeduralen Komplikationen beschrieben. Eine unerwartete Rehospitalisierung wegen kardialer Dekompensation innerhalb dieser 30 Tage erfolgte in 5 (6,6%) Fällen. In keinem Fall trat ein Herzinfarkt, die Notwendigkeit einer PCI, ein Schlaganfall oder ein Perikarderguss innerhalb der 30 Tage auf. In 5 (6,6%) Fällen löste sich das Implantat von einem Segel (sogenanntes Detachment) innerhalb der 30 Tage, sodass dieser nur noch an einem Segel befestigt war. Eine Thrombus-Bildung am Clip wurde nicht beobachtet.

In der Gruppe der Patienten ohne 1y-FU (n= 109) waren ein Implantat-Detachment in 4,6% der Fälle, eine Blutung an der Punktionsstelle in 5,5% der Fälle und ebenfalls keine Embolisation des Implantats zu beobachten. Im Vergleich zu den Patienten mit 1y-FU verstarben 2 (1,8%) Patienten während des initialen Krankenhausaufenthaltes. In 12 Fällen (11,0%) wurde eine unerwartete Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen beobachtet.

Insgesamt wurden in der vollständigen Kohorte (n= 185) 17 Fälle (9,2%) unerwarteter Rehospitalisationen in 30 Tagen und 3 Todesfälle (1,6%) in 30 Tagen nach der T-TEER beobachtet. In 10 (5,4%) Fällen ereignete sich ein Detachment innerhalb dieses Zeitraums. Eine postinterventionelle Bluttransfusion war in 10 Fällen (5,4%) notwendig.

4.3 Klinische Messwerte

4.3.1 NYHA-Stadien

Vor der Intervention befanden sich 66 (86,9%) Patienten in einem NYHA-Stadium \geq III, von denen 61 (80,3%) Patienten im Stadium III und 5 (6,6%) im Stadium IV waren. Im Zeitraum des 30d-FU betrug der Anteil der Patienten, welche sich in einem NYHA-Stadium \geq III befanden 38,1%, was insgesamt 29 Patienten entsprach. Davon befanden sich 27 Patienten in Stadium III und zwei Patienten im Stadium IV. Nach einem Jahr belief sich der Anteil der Patienten mit einem NYHA-Stadium \geq III auf 30,2% (23 Patienten) mit 20 Patienten im Stadium III und 3 Patienten im Stadium IV. Die Abbildung 18 zeigt die mit jeweils $p < 0,001$ statistisch signifikante Änderung der NYHA-Stadien im 30d-FU und 1y-FU im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Intervention (Vgl. Tbl. 11, 12).

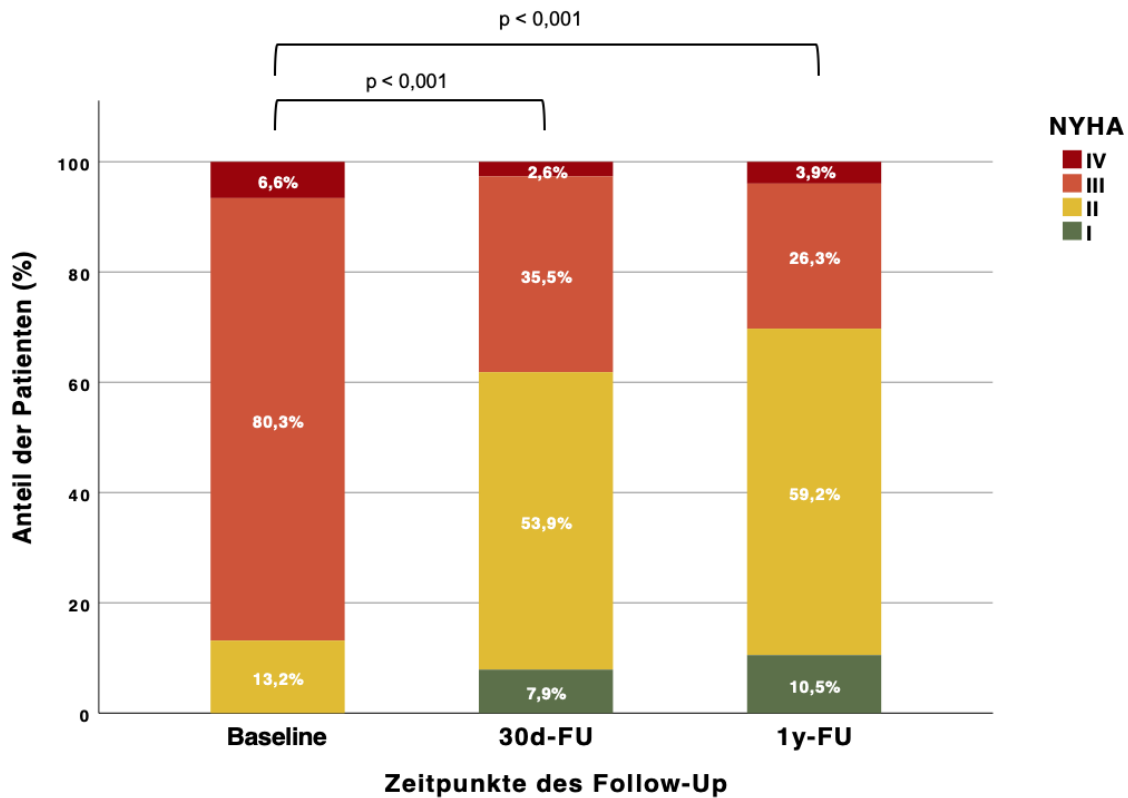


Abbildung 18: Verteilung der NYHA-Stadien.

Gezeigt sind die prozentualen Anteile der Patienten in den verschiedenen NYHA-Stadien vor und nach der Intervention (jeweils mit $n=76$). Die Unterschiede im Vergleich zum Zeitpunkt BL waren jeweils mit $p < 0,001$ statistisch signifikant.

4.3.2 6-Minuten-Gehtest

Der 6MWT wurde im Rahmen des 30d-FU bei 34 und im Zeitraum des 1y-FU bei 31 Patienten erfasst. Der Median der maximalen Gehstrecke in Metern lag bei Patienten, welche zum 30d-FU erfasst wurden bei 310 [178,8; 350] m vor der Intervention und 326,5 [247,5; 405,3] m im Rahmen des 30d-FU, was mit $p < 0,001$ einem statistisch signifikanten Unterschied entsprach. Für die im Zeitraum des 1y-FU erfassten Patienten lag der Ausgangswert vor der Intervention bei 330 [200; 380] m und bei 360 [314; 440] m im Rahmen des 1y-FU und war mit $p=0,005$ signifikant unterschiedlich (Vgl. Tbl. 11, 12).

4.3.3 Ödeme/Aszites

Die Häufigkeit des Auftretens von Ödemen und/oder Aszites war sowohl 30 Tage als auch ein Jahr nach der Intervention jeweils statistisch signifikant ($p < 0,001$) unterschiedlich im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Intervention (Vgl. Tabelle 11, 12). Vor der Intervention fanden sich 50 (65,8%) der 76 Patienten mit leichten (38,2%), moderaten (17,1%) oder ausgeprägten (10,5%) Ödemen und/oder Aszites.

Zum Zeitpunkt des 30d-FU wurde der Ödem- und Aszites-Status bei 68 Patienten erfasst, die zum 30d-FU erschienen waren. Hierbei wiesen 47 (69,1%) Patienten keine Ödeme oder Aszites, 16 (23,5%) Patienten leichte, 5 (7,4%) Patienten moderate und kein Patient stark ausgeprägte Ödeme und/oder Aszites auf. Der Unterschied zum Zeitpunkt vor der Intervention war mit $p < 0,001$ statistisch signifikant (Vgl. Tbl. 11).

Im Rahmen des 1y-FU wurden 66 Patienten erfasst, wobei 44 (66,7%) Patienten keine Ödeme oder Aszites aufwiesen. 14 (21,2%) Patienten zeigten leichte, 7 (10,6%) Patienten moderate und ein (1,5%) Patient ausgeprägte Ödeme und/oder Aszites. Auch diese Unterschiede waren im paarweisen Vergleich mit dem Zeitpunkt vor der Intervention mit $p < 0,001$ statistisch signifikant (Vgl. Tbl. 12).

4.3.4 Überleben

Im Zeitraum des 1y-FU verstarben 17 Patienten der Gesamtpopulation ($n = 185$). Der Status zweier Patienten war nicht mehr nachvollziehbar. Folglich waren 166 Patienten zum Zeitpunkt des 1y-FU nachvollziehbar nicht verstorben. Damit ergab sich für das gesamte Patientenkollektiv eine 1-Jahres-Mortalität von 9,3%.

4.4 Echokardiographische Messwerte

4.4.1 Die Trikuspidalklappeninsuffizienz

Vor der Intervention wurde der Schweregrad der TR bei allen 76 Patienten 2D-echokardiographisch bestimmt. Dabei wiesen alle Patienten einen Schweregrad ≥ 3 nach Hahn auf, von denen 31 (40,8%) Patienten einen Grad 3, 37 (48,7%) einen Grad 4 und 8 (10,5%) Patienten einen Grad 5 der TR zeigten. Der mediane Schweregrad betrug 4 [3; 4].

Die Verteilung der TR-Grade zu den verschiedenen Zeitpunkten ist in Tabelle 13 und 14 sowie Abbildung 19 dargestellt.

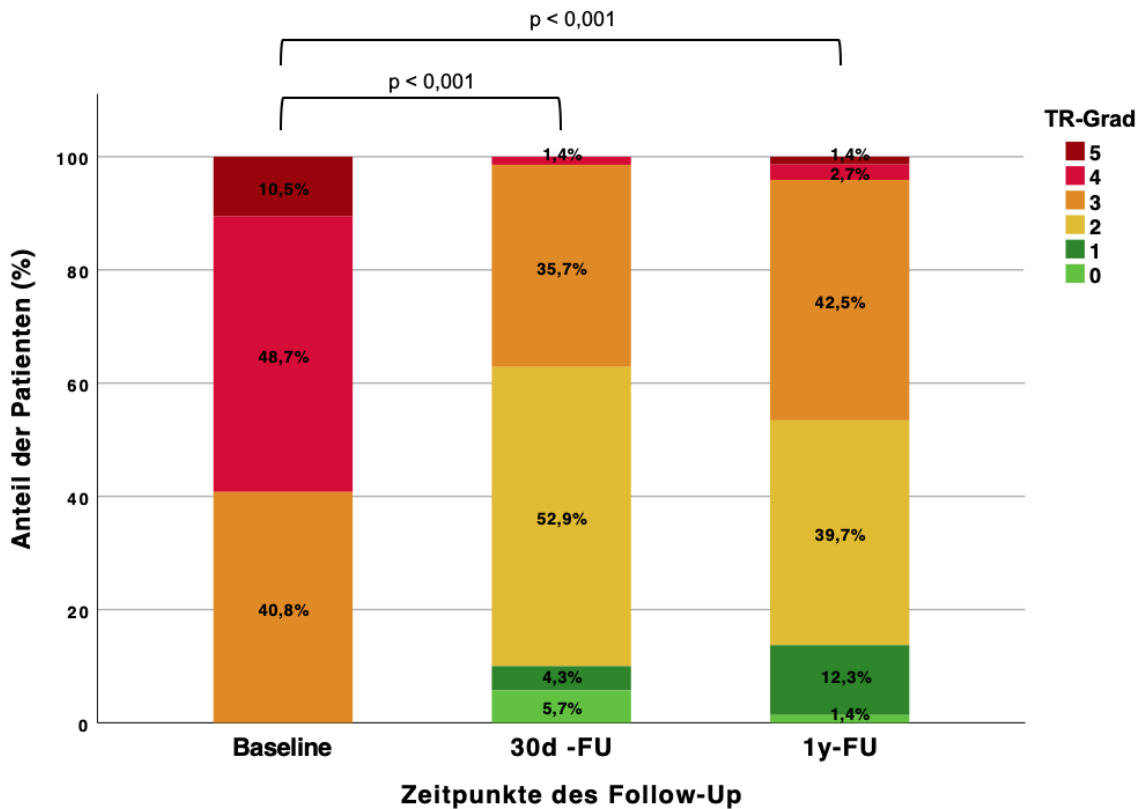


Abbildung 19: Verteilung der TR-Grade.

Prozentuale Verteilung der TR-Schweregrade nach Hahn zu den verschiedenen Zeitpunkten mit Stichprobengröße von $n = 76$ (BL), $n = 70$ (30d) und $n = 73$ (1y-FU). Die Verteilung der TR-Grade war zu jedem Zeitpunkt mit $p < 0,001$ signifikant unterschiedlich zur Ausgangsverteilung (BL).

Kurzzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf die Schwere der TR

Der Kurzeiteffekt der Intervention auf die Schwere der TR im 30d-FU zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der TR-Schweregrade mit $p < 0,001$ (Vgl. Tbl. 13). Zum Zeitpunkt des 30d-FU zeigten noch 26 (37,1%) der Patienten einen Schweregrad ≥ 3 , von denen 25 (35,7%) einen Grad 3 und ein Patient (1,4%) einen Grad 4 aufwiesen. 44 (62,8%) Patienten zeigten zu diesem Zeitpunkt einen Schweregrad ≤ 2 . Davon waren 37 (52,9%) Patienten im Grad 2, 3 (4,3%) Patienten im Grad 1 und 4 (5,7%) Patienten hatten echokardiographisch keinen Nachweis einer residuellen TR nach der Intervention. Der mediane Schweregrad im 30d-FU betrug 2 [2; 3].

Langzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf die Schwere der TR

Zum Zeitpunkt des 1y-FU war der Schweregrad der TR bei 73 Patienten echokardiographisch bestimmbar (Vgl. Tbl. 14). Es fanden sich 34 (46,9%) Patienten mit einem Schweregrad ≥ 3 , wobei 31 (42,5%) der Patienten einen Grad 3, 2 (2,7%) Patienten ein Stadium 4 und ein (1,4%) Patient einen Grad 5 aufwiesen.

39 (53,4%) Patienten zeigten einen Schweregrad ≤ 2 . Davon waren 29 (39,7%) Patienten im Grad 2, 9 (12,3%) Patienten im Grad 1 und ein (1,4%) Patient hatte keine nachweisbare residuelle TR. Diese Verteilung zeigte mit $p < 0,001$ eine statistisch signifikante Reduktion der Schweregrade im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Intervention. Der mediane TR-Schweregrad im 1y-FU betrug 2 [2; 3].

4.4.1.1 Messwerte zur Graduierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die VC, die EROA und das Regurgitationsvolumen zeigten sich ebenfalls jeweils statistisch signifikant unterschiedlich zum Zeitpunkt vor der Intervention. Die Gradeinteilung der TR erfolgte anhand der biplan bestimmten VC (Vgl. Tbl. 13, 14). Im Median betrug die initiale VC vor der Intervention bei 76 erfassten Patienten 13,7 [10,9; 16,1] mm, was gerundet einem Grad 4 nach Hahn entsprach.

Im Folgenden sind die paarweisen Vergleiche zwischen BL und 30d-FU bzw. BL und 1y-FU dargestellt. Alle Unterschiede waren jeweils mit $p < 0,001$ statistisch signifikant.

Kurzzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf die Größe der Vena contracta

Zum Zeitpunkt des 30d-FU wurden 70 Patienten für den paarweisen Vergleich erfasst, deren mittlere VC $13,6 \pm 3,8$ mm und mediane VC vor Intervention 13,7 [10,1; 16,1] mm betrug. Nach der Intervention betrug diese im Mittel noch $7,0 \pm 3,0$ mm bzw. 6,8 [5,0; 9,0] mm im Median (Vgl. Tbl. 13 und Abb. 20). Dieses entsprach einem medianen TR-Grad 2 bemessen an der medianen VC im 30d-FU.

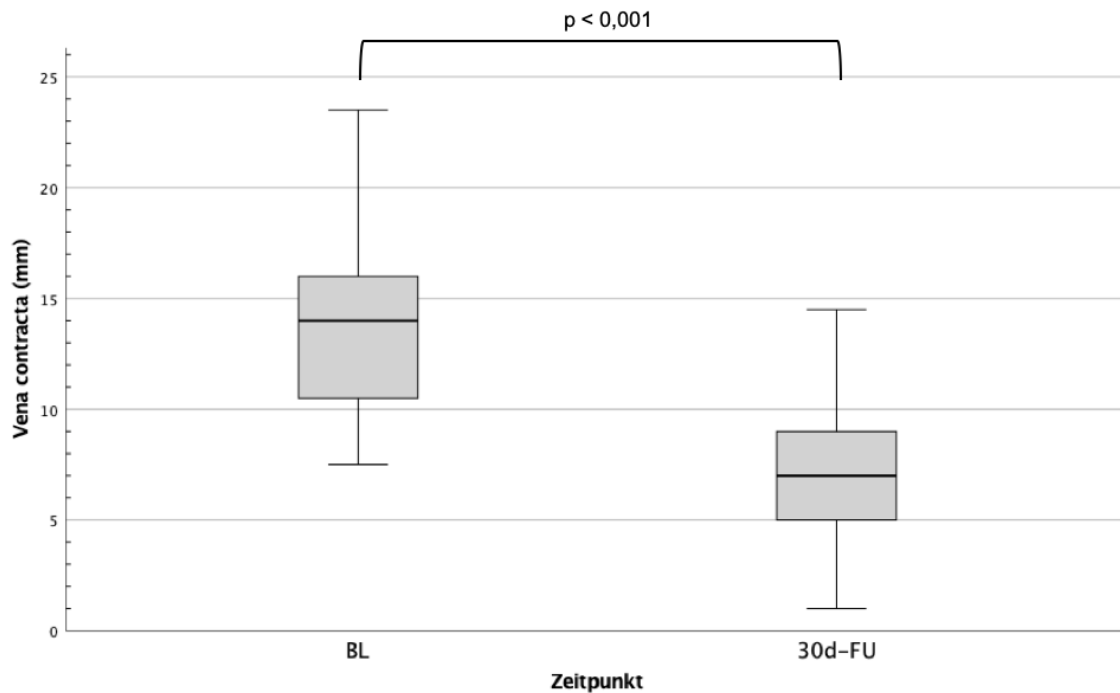


Abbildung 20: Boxplot VC BL und 30d-FU.

Paarweiser Vergleich der VC zwischen BL und 30d-FU mit $n = 70$. Signifikante Änderung der VC mit $p < 0,001$.

Langzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf die Größe der Vena contracta

Über den längeren Beobachtungszeitraum des 1y-FU wurden 73 Patienten für den paarweisen Vergleich erfasst, deren VC vor der Intervention im Mittel $13,8 \pm 4,0$ mm und $14,0$ [10,8; 16,5] mm im Median betrug. Nach der Intervention stellte sich diese mit einem Mittelwert von $7,3 \pm 3,8$ mm und mit einem Median von $6,5$ [4,5; 9,6] mm dar (Vgl. Tbl. 14 und Abb. 21). Dies entsprach einem medianen TR-Grad von 2 bemessen an der medianen VC im 1y-FU.

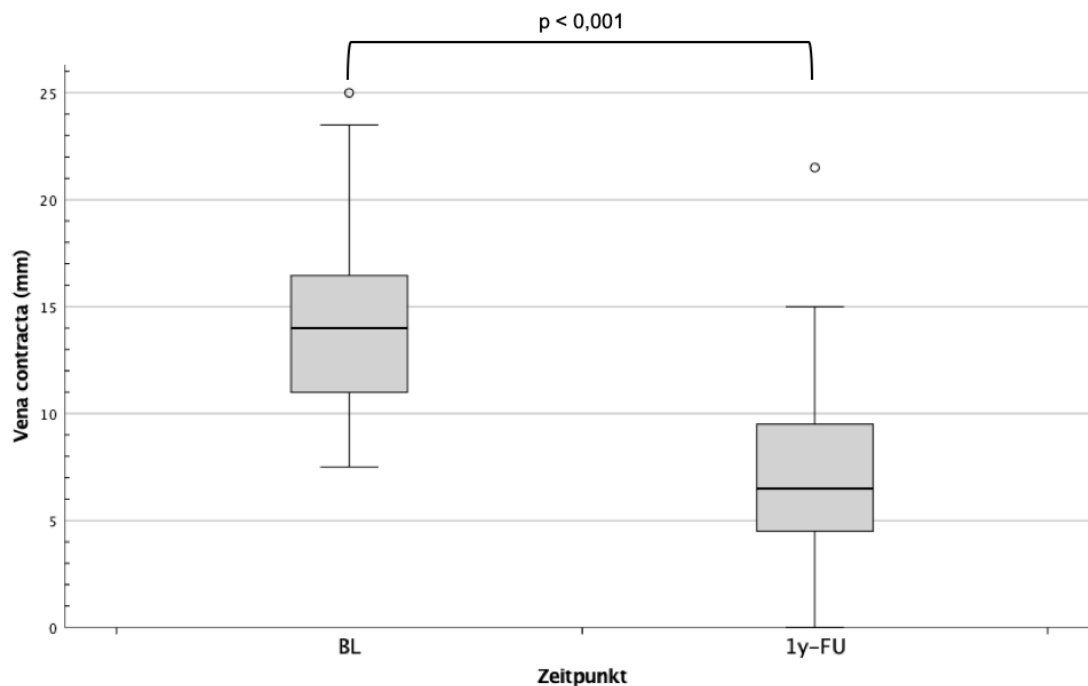


Abbildung 21: Boxplot VC BL und 1y-FU.

Paarweiser Vergleich der VC zwischen BL und 1y-FU mit $n=73$. Signifikante Änderung der VC mit $p < 0,001$.

Außerdem wurden anhand der PISA-Methode die EROA und das zugehörige Regurgitationsvolumen der TR berechnet (Vgl. Tbl.13, 14).

Kurzzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf EROA und Regurgitationsvolumen

Im Rahmen des 30d-FU wurden 65 Patienten für den paarweisen Vergleich des Parameters EROA und Regurgitationsvolumen erfasst (Vgl. Tbl. 13). Die EROA vor der Intervention betrug im Mittel $0,69 \pm 0,38 \text{ cm}^2$ und im Median $0,60 [0,44; 0,84] \text{ cm}^2$. Das zugehörige Regurgitationsvolumen betrug im Mittel $54,6 \pm 18,6 \text{ ml}$ und $51,1 [43,1; 61,2] \text{ ml}$ im Median. Zum Zeitpunkt des 30d-FU belief sich die EROA im Mittel auf $0,50 \pm 0,28 \text{ cm}^2$ sowie im Median auf $0,44 [0,35, 0,63] \text{ cm}^2$ und war damit statistisch signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$) zum Zeitpunkt vor der Intervention. Das postinterventionelle Regurgitationsvolumen betrug im Mittel $45,8 \pm 23,2 \text{ ml}$ und im Median $43,6 [32,6; 58,2] \text{ ml}$, was ebenfalls eine statistisch signifikante Änderung bedeutete ($p = 0,008$).

Langzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf EROA und Regurgitationsvolumen

Zum Zeitpunkt des 1y-FU wurden 72 Patienten für den paarweisen Vergleich zum Zeitpunkt vor der Intervention erfasst (Vgl. Tbl. 14). Der Ausgangswert der EROA dieser Patienten betrug im Mittel $0,74 \pm 0,63 \text{ cm}^2$ und im Median $0,58 [0,44; 0,81] \text{ cm}^2$, wobei das zugehörige Regurgitationsvolumen im Mittel $55,9 \pm 24,3 \text{ ml}$ und im Median $51,0 [42,0; 62,0] \text{ ml}$ ergab.

Nach einem Jahr stellte sich die EROA dieser Patienten mit $0,47 \pm 0,29 \text{ cm}^2$ im Mittel sowie $0,44 [0,30; 0,56] \text{ cm}^2$ im Median sowie das Regurgitationsvolumen im Mittel mit $41,1 \pm 19,3 \text{ ml}$ und im Median $40,1 [28,8; 50,8] \text{ ml}$ dar. Beide Parameter waren jeweils mit $p < 0,001$ statistisch signifikant unterschiedlich zum Zeitpunkt vor der Intervention.

4.4.2 Strukturelle Parameter des rechten Herzens

4.4.2.1 Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter

Kurzzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf den RVEDD

Zum Zeitpunkt des 30d-FU wurde der RVEDD bei 66 Patienten echokardiographisch erfasst (Vgl. Tbl. 15 und Abb. 22). Diese Patienten wiesen vor der Intervention im Mittel einen RVEDD von $42,1 \pm 5,4 \text{ mm}$ auf. Im Rahmen des 30d-FU bemaß der mittlere RVEDD dieser Patienten $39,2 \pm 5,6 \text{ mm}$. Der Unterschied war mit $p < 0,001$ statistisch signifikant.

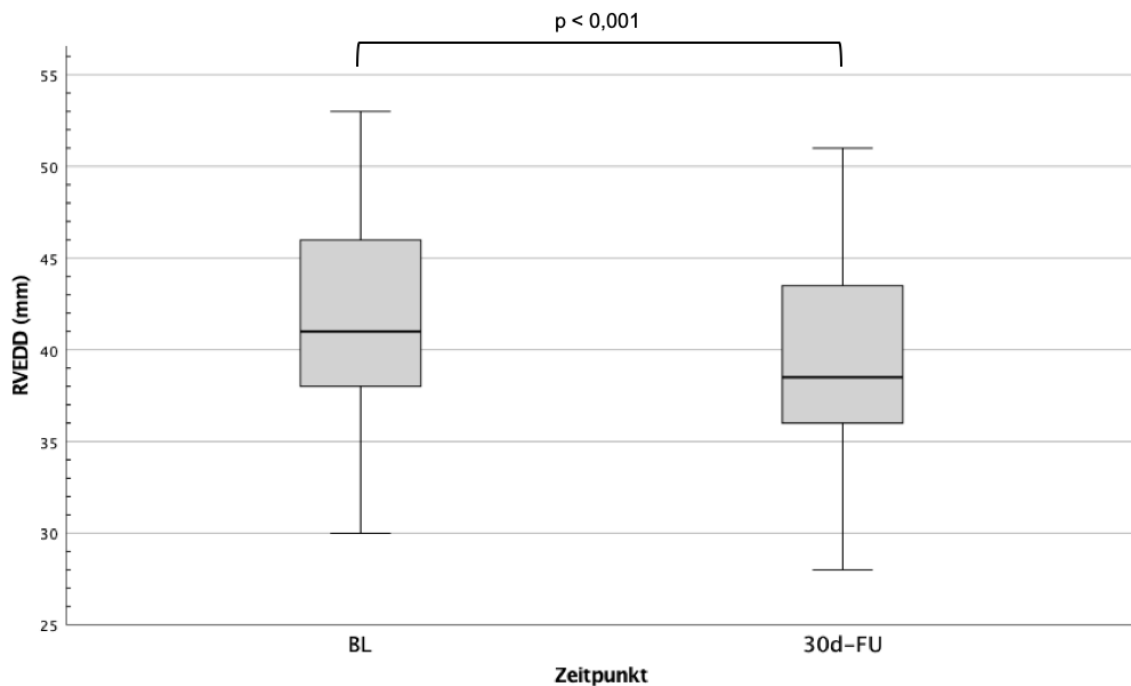


Abbildung 22: Boxplot RVEDD BL und 30d-FU.

Statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) des RVEDD im Vergleich zwischen BL und 30d-FU bei $n = 66$.

Langzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf den RVEDD

Zum Zeitpunkt des 1y-FU war der RVEDD bei 73 Patienten echokardiographisch bestimmbar (Vgl. Tbl. 16 und Abb. 23). Diese Patienten wiesen vor der Intervention einen mittleren RVEDD von $42,0 \pm 5,8 \text{ mm}$ auf. Im Rahmen des 1y-FU zeigten diese Patienten im Mittel einen RVEDD von $38,4 \pm 5,5 \text{ mm}$. Der Unterschied war mit $p < 0,001$ statistisch signifikant.

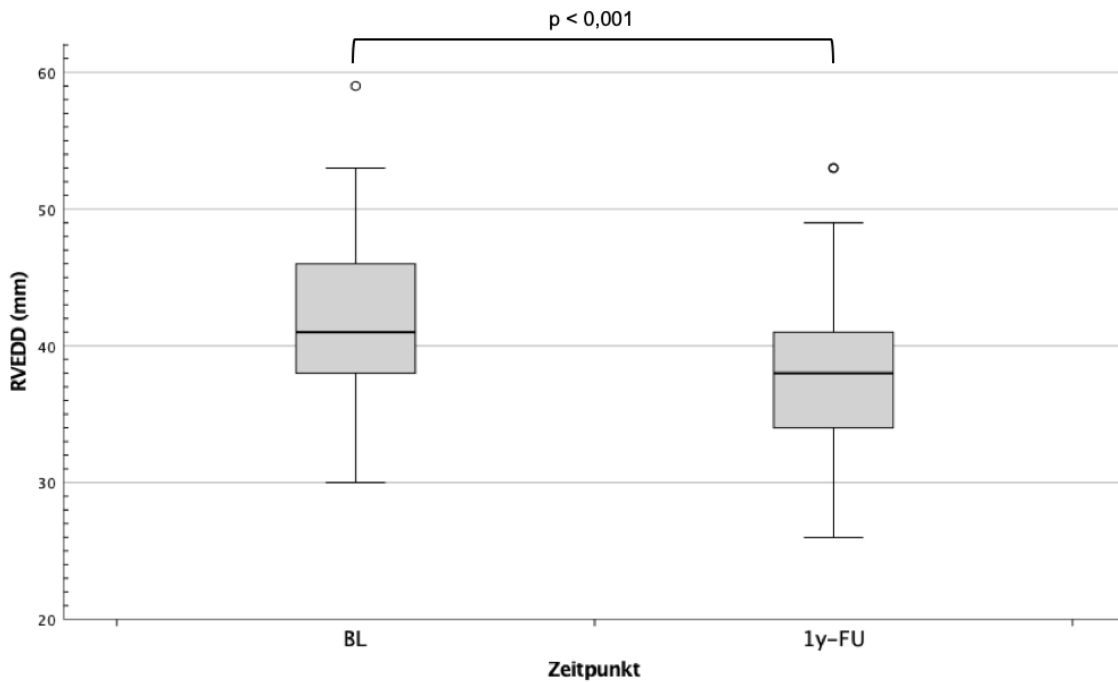


Abbildung 23: Boxplot RVEDD BL und 1y-FU.

Statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) des RVEDD im Vergleich zwischen BL und 1y-FU bei $n = 73$.

4.4.2.2 Rechts- und linksventrikuläres Verhältnis des Diameters

Kurzzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf das Verhältnis RV zu LV

Im Zeitraum des 30d-FU wurde das Verhältnis des basalen RV-Diameters zum basalen LV-Diameter bei 68 Patienten echokardiographisch erfasst (Vgl. Tbl.15). Für diese Patienten lag die Ratio vor der Intervention im Mittel bei $1,06 \pm 0,12$. Im Rahmen des 30d-FU betrug diese Ratio $0,99 \pm 0,11$. Der Unterschied war mit $p < 0,001$ statistisch signifikant.

Langzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf das Verhältnis RV zu LV

Im Rahmen des 1y-FU wurde die Ratio des basalen Diameters von RV zu LV bei 72 Patienten echokardiographisch erfasst (Vgl. Tbl. 16). Diese Patienten wiesen vor der Intervention eine Ratio von $1,06 \pm 0,12$ auf. Im Langzeitverlauf betrug diese Ratio zum Zeitpunkt des 1y-FU noch $0,98 \pm 0,11$. Der Unterschied zum Zeitpunkt vor der Intervention war mit $p < 0,001$ statistisch signifikant.

4.4.2.3 Enddiastolische und endsystolische Fläche des rechten Ventrikels

Kurzzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf RVEDA und RVESA

Im Rahmen des 30d-FU wurden RVEDA und RVESA bei 67 Patienten echokardiographisch erfasst (Vgl. Tbl. 15 und Abb. 24). Diese Patienten wiesen vor der Intervention eine mittlere RVEDA von $24,9 \pm 7,2 \text{ cm}^2$ und eine RVESA von $15,9 \pm 5,0 \text{ cm}^2$ auf. Zum Zeitpunkt des 30d-

FU betrug die mittlere RVEDA $22,6 \pm 5,5 \text{ cm}^2$ und die mittlere RVESA $14,2 \pm 4,3 \text{ cm}^2$. Der Unterschied zum Zeitpunkt vor der Intervention war mit $p < 0,001$ jeweils statistisch signifikant.

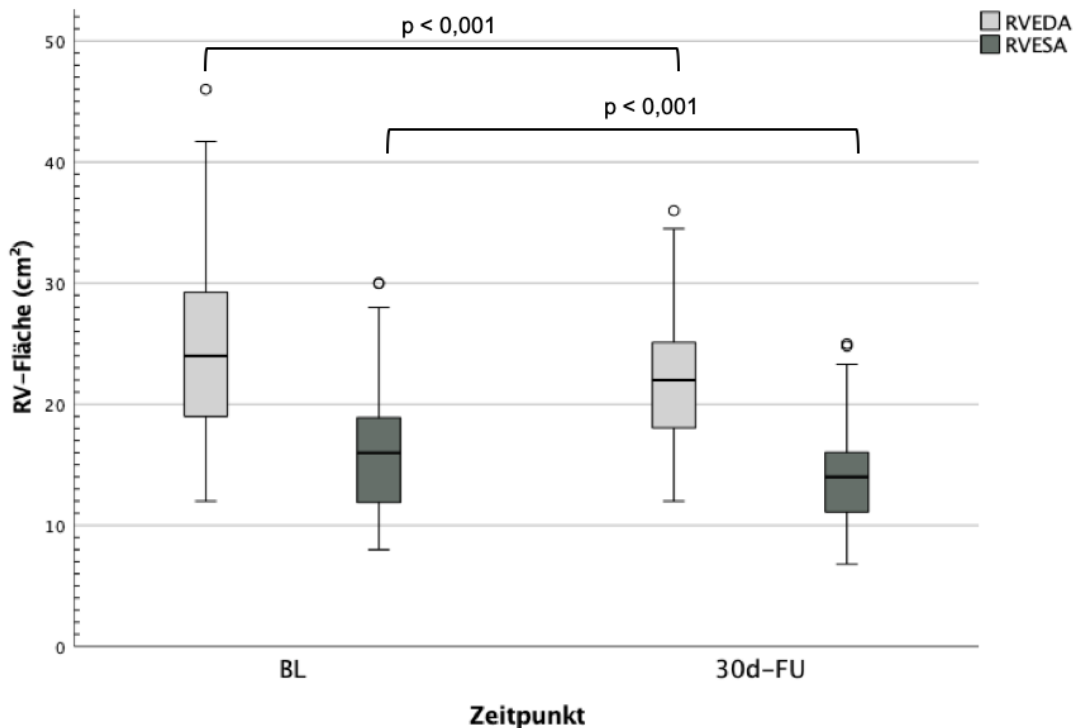


Abbildung 24: Boxplot RV-Flächen BL und 30d-FU.

Mit $p < 0,001$ jeweils statistisch signifikanter Unterschied zwischen BL und 30d-FU bei $n = 67$.

Langzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf RVEDA und RVESA

Zum Zeitpunkt des 1y-FU waren die RV-Flächen von 73 Patienten echokardiographisch bestimmbar (Vgl. Tbl. 16 und Abb. 25). Diese Patienten boten vor der Intervention im Mittel eine RVEDA von $25,0 \pm 7,8 \text{ mm}$ und eine RVESA von $15,9 \pm 5,5 \text{ mm}$. Im Rahmen des 1y-FU betrug die mittlere RVEDA $21,8 \pm 6,3 \text{ mm}$ und die mittlere RVESA $13,4 \pm 4,6 \text{ mm}$. Der Unterschied war mit $p < 0,001$ jeweils statistisch signifikant.

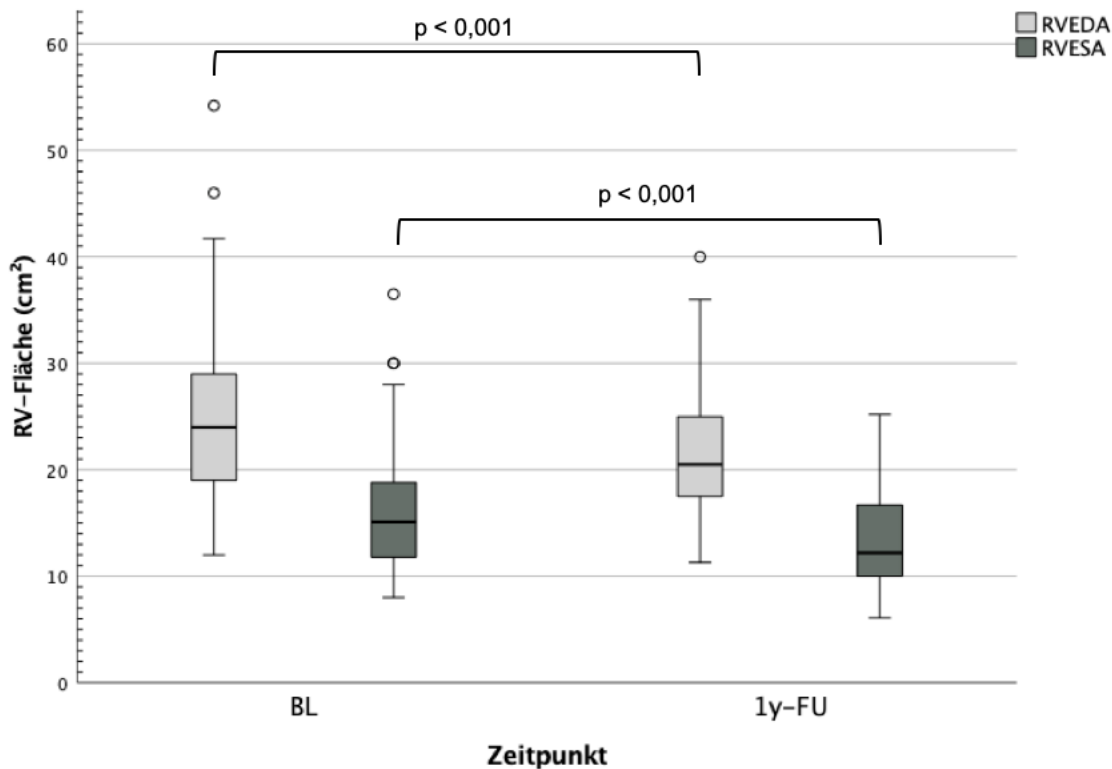


Abbildung 25: Boxplot RV-Flächen BL und 1y-FU.

Mit $p < 0,001$ jeweils statistisch signifikanter Unterschied zwischen BL und 1y-FU bei $n = 73$.

4.4.2.4 Annulus der Trikuspidalklappe

Der Durchmesser des TK-Annulus wurde, falls möglich, in zwei Ebenen echokardiographisch in der Diastole und in der Systole bestimmt. Daraus ergaben sich je zwei Durchmesser im 4CV und in der zweiten Ebene sowie zwei errechnete biplane Durchmesser für die Systole und die Diastole.

Kurzzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf den Durchmesser des TK-Annulus

Eine Übersicht der verschiedenen Ebenen des Annulus bietet Tabelle 15.

Für die Bestimmung im 4CV wurden im Rahmen des 30d-FU 68 Patienten erfasst (Vgl. Abb. 26). Der mittlere Durchmesser des TK-Annulus dieser Patienten betrug vor der Intervention $51,5 \pm 6,8$ mm in der Diastole und $47,7 \pm 6,7$ mm in der Systole. Zum Zeitpunkt des 30d-FU zeigten diese Patienten einen mittleren Durchmesser des TK-Annulus von $49,2 \pm 6,1$ mm in der Diastole und $45,8 \pm 6,0$ mm in der Systole. Die Unterschiede waren jeweils mit $p < 0,001$ statistisch signifikant.

In der zweiten Ebene wurde der diastolische TK-Annulus-Diameter bei 40 Patienten erfasst, bei welchen sich dieser von $48,2 \pm 7,7$ mm vor der Intervention auf $46,7 \pm 5,4$ mm nach der Intervention änderte. Die systolischen Maße wurden in der zweiten Ebene für 36 Patienten erfasst, wobei sich hier eine Änderung von $44,9 \pm 7,4$ mm auf $43,5 \pm 5,5$ mm ergab. Diese

Änderungen waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Der berechnete biplane Annulus-Diameter aus Abmessungen im 4CV und der zweiten Ebene änderte sich jeweils statistisch signifikant ($p < 0,001$) von $49,3 \pm 6,7$ mm auf $47,1 \pm 5,0$ mm in der Diastole (für $n=39$) und von $45,8 \pm 6,4$ mm auf $43,9 \pm 5,2$ mm in der Systole (für $n=36$). Somit ergab sich im Gegensatz zur Ebene des 4CV und auch der biplanen Berechnung der Annulus-Diameter für die monoplane Messung des TK-Rings in der zweiten Ebene keine statistisch signifikante Reduktion, jedoch ein gleichgerichteter Trend.

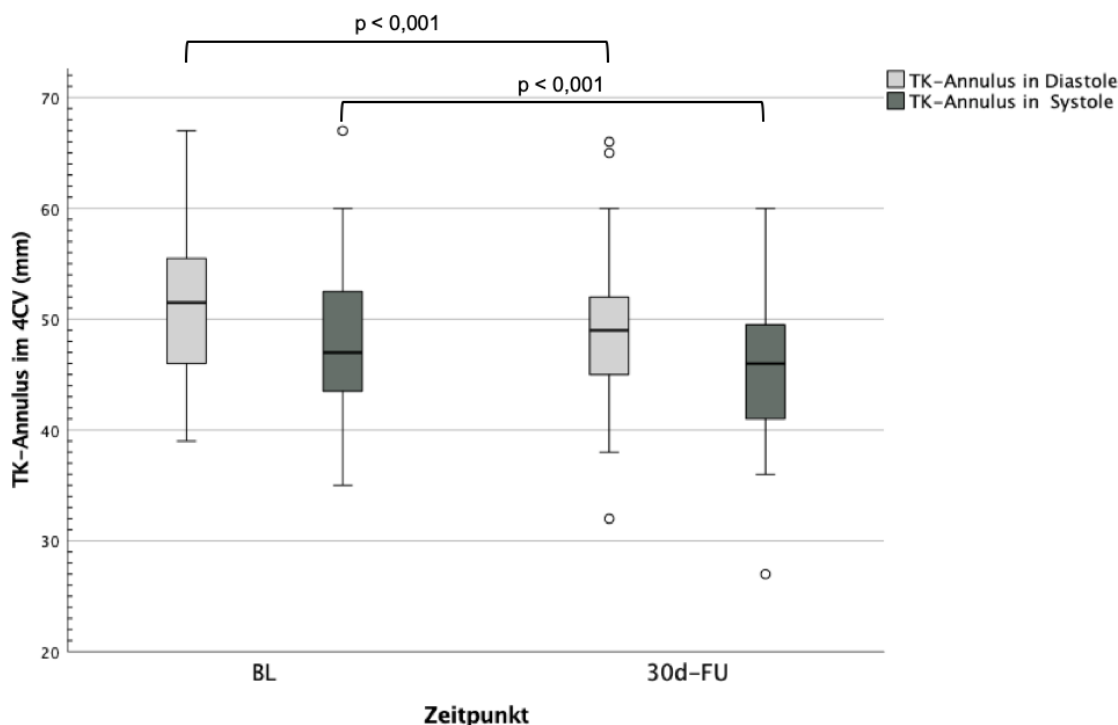


Abbildung 26: Boxplot TK-Annulus im 4CV BL und 30d-FU.

Diastolischer und systolischer Diameter des TK-Annulus im 4CV vor der Intervention und zum Zeitpunkt des 30d-FU mit $n=68$ und jeweils statistisch signifikantem Unterschied ($p < 0,001$).

Langzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf den Diameter des TK-Annulus

Eine Übersicht der verschiedenen Ebenen des TK-Annulus bietet Tabelle 16.

Im Rahmen des 1y-FU ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede in allen gemessenen echokardiographischen Ebenen in Bezug auf die Diameter des TK-Annulus. Zum 1y-FU wurde der Diameter des TK-Annulus im 4CV bei 71 Patienten bestimmt (Vgl. Abb. 27). Vor der Intervention betrug der mittlere Diameter dieser Patienten $51,6 \pm 6,7$ mm in der Diastole und $47,8 \pm 6,7$ mm in der Systole. Im Langzeitverlauf nach der Intervention betrug dieser Diameter $48,1 \pm 5,8$ mm in der Diastole und $45,3 \pm 5,6$ mm in der Systole. Die Unterschiede waren mit $p < 0,001$ jeweils statistisch signifikant.

In der zweiten Ebene wurden die Diameter für den paarweisen Vergleich von 43 Patienten in der Diastole und 41 Patienten in der Systole erfasst. Vor der Intervention betrug der mittlere Diameter in der zweiten Ebene $47,7 \pm 6,3$ mm in der Diastole und $44,8 \pm 5,8$ mm in der Systole. Im Rahmen des 1y-FU betragen diese Diameter $45,7 \pm 5,3$ mm in der Diastole und $42,8 \pm 5,3$ mm in der Systole. Auch diese Änderungen waren jeweils statistisch signifikant ($p = 0,006$). Die biplanen Diameter unterschieden sich mit $p < 0,001$ ebenfalls statistisch signifikant bei einem Diameter von $49,2 \pm 5,8$ mm in der Diastole und $46,0 \pm 5,3$ in der Systole vor der Intervention zu einem Diameter von $46,6 \pm 5,4$ mm in der Diastole und $43,9 \pm 5,3$ mm in der Systole zum Zeitpunkt des 1y-FU.

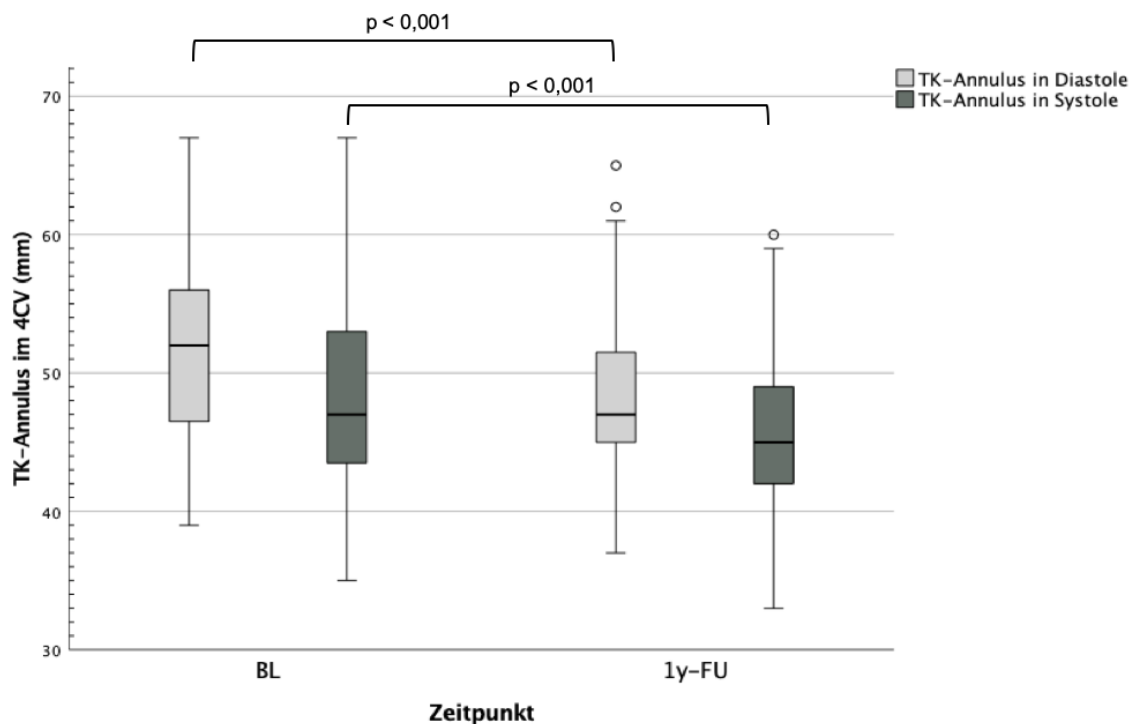


Abbildung 27: Boxplot TK-Annulus im 4CV BL und 1y-FU.

Diastolischer und systolischer Diameter des TK-Annulus im 4CV vor der Intervention und zum Zeitpunkt des 1y-FU mit $n = 71$ und jeweils statistisch signifikantem Unterschied ($p < 0,001$).

4.4.2.5 Rechtsatriale Fläche

Kurzzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf die RA-Fläche

Im Rahmen des 30d-FU wurde die Fläche des RA bei 68 Patienten für den paarweisen Vergleich erfasst (Vgl. Tbl. 15 und Abb. 28). Ausgangswert dieser Patienten war eine mittlere RA-Fläche von $35,7 \pm 9,0$ cm². Zum Zeitpunkt des 30d-FU betrug diese im Mittel noch $33,0 \pm 8,4$ cm². Dieser Unterschied war mit $p < 0,001$ statistisch signifikant.

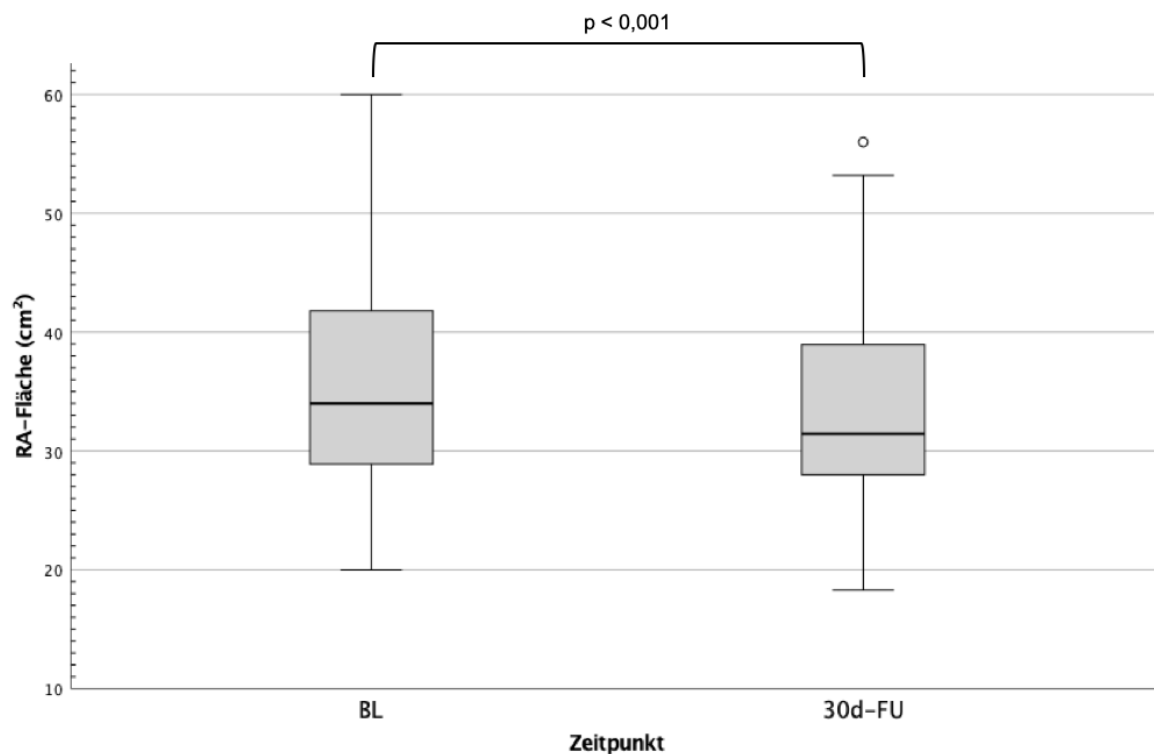


Abbildung 28: Boxplot RA-Fläche BL und 30d-FU.

Statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) der RA-Fläche im Vergleich von BL und 30d-FU bei $n = 68$.

Langzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf die RA-Fläche

Zum Zeitpunkt des 1y-FU wurden für den paarweisen Vergleich der RA-Flächen 71 Patienten erfasst (Vgl. Tbl. 16 und Abb. 29). Die RA-Fläche dieser Patienten betrug vor der Intervention im Mittel $35,5 \pm 9,2 \text{ cm}^2$. Im 1y-FU war diese Fläche im Mittel $32,9 \pm 9,6 \text{ cm}^2$ groß und damit statistisch signifikant unterschiedlich vom Ausgangswert ($p < 0,001$).

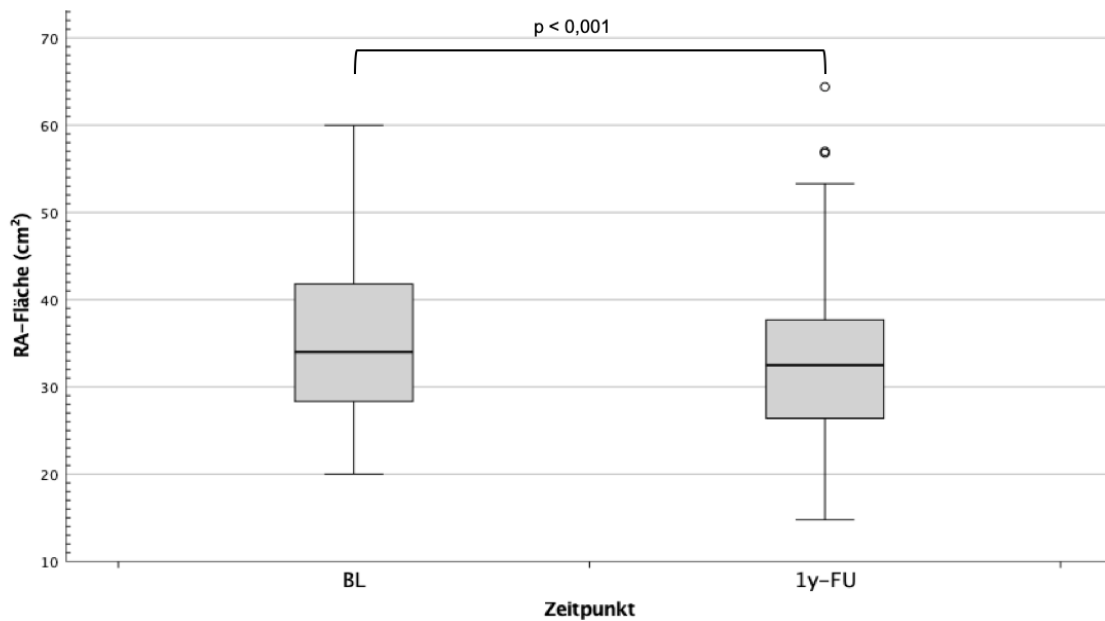


Abbildung 29: Boxplot RA-Fläche BL und 1y-FU.

Statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) der RA-Fläche im Vergleich von BL und 1y-FU bei $n = 71$.

4.4.3 Funktionelle Parameter des rechten Herzens

4.4.3.1 TAPSE

Kurzzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf die TAPSE

Im Rahmen des 30d-FU war die TAPSE bei 67 Patienten bestimmbar (Vgl. Tbl. 17 und Abb. 30). Vor der Intervention wurde für diese Patienten eine mittlere TAPSE von $17,2 \pm 4,2$ mm bestimmt. Im 30d-FU betrug diese $15,8 \pm 3,8$ mm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,003$).

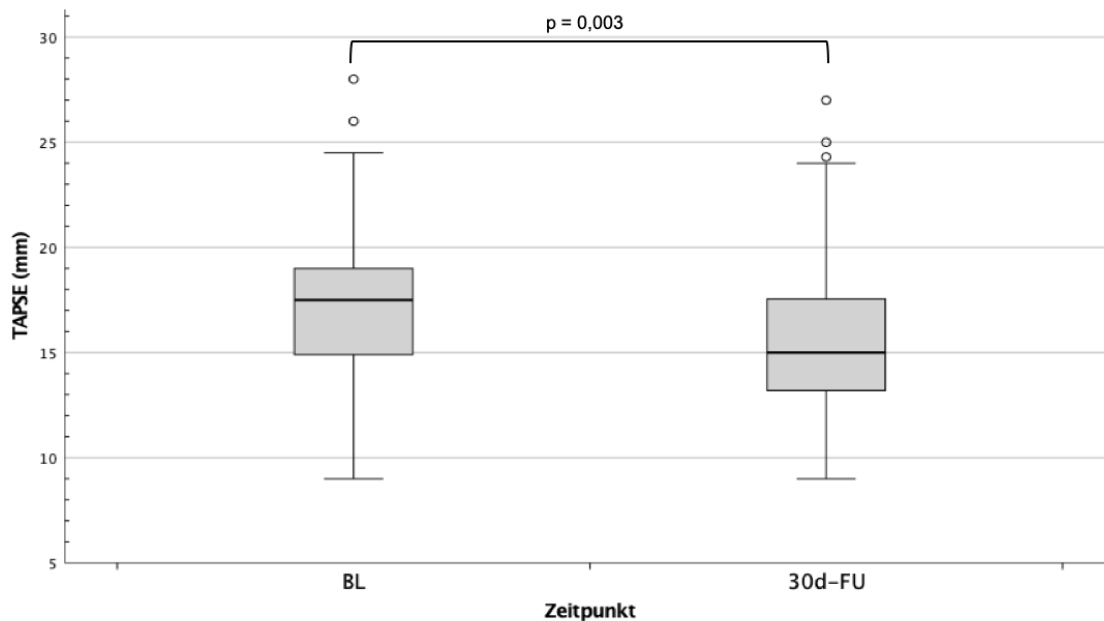


Abbildung 30: Boxplot TAPSE BL und 30d-FU.

Statistisch signifikante Änderung ($p = 0,003$) der TAPSE im Vergleich von BL und 30d-FU bei $n = 67$.

Langzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf die TAPSE

Im 1y-FU war die TAPSE bei 73 Patienten für den paarweisen Vergleich zu erfassen (Vgl. Tbl. 18 und Abb. 31). Vor der Intervention wiesen diese Patienten eine mittlere TAPSE von $17,2 \pm 4,3$ mm auf. Zum Zeitpunkt des 1y-FU war eine mittlere TAPSE von $16,8 \pm 4,5$ mm bestimmbar. Diese Änderung war mit $p = 0,431$ statistisch nicht signifikant unterschiedlich zum Zeitpunkt vor der Intervention.

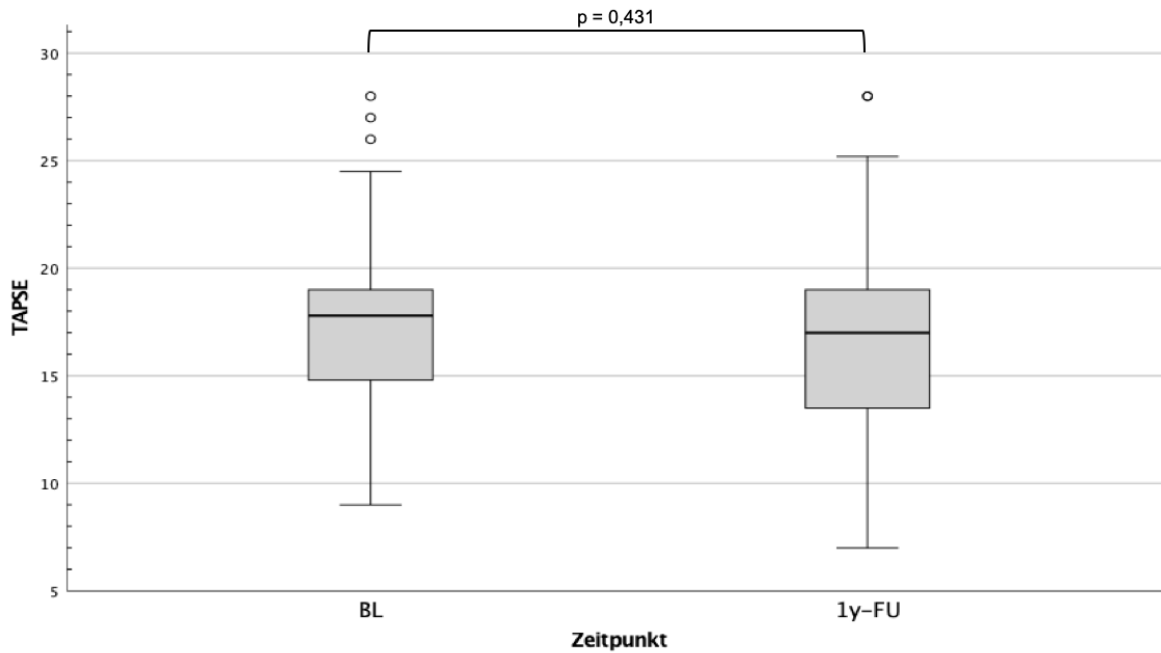


Abbildung 31: Boxplot TAPSE BL und 1y-FU.

Keine statistisch signifikante Änderung ($p = 0,431$) der TAPSE im Vergleich von BL und 1y-FU bei $n=73$.

4.4.3.2 Fractional Area Change des rechten Ventrikels

Kurzzeitergebnissen der Intervention in Bezug auf die RVFAC

Im 30d-FU wurden 67 Patienten für den paarweisen Vergleich erfasst, welche eine mittlere RVFAC von $36,4 \pm 6,3$ % vor der Intervention aufwiesen (Vgl. Tbl. 17 und Abb. 32). Nach der Intervention betrug die mittlere RVFAC $37,5 \pm 8,2$ %. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,254$).

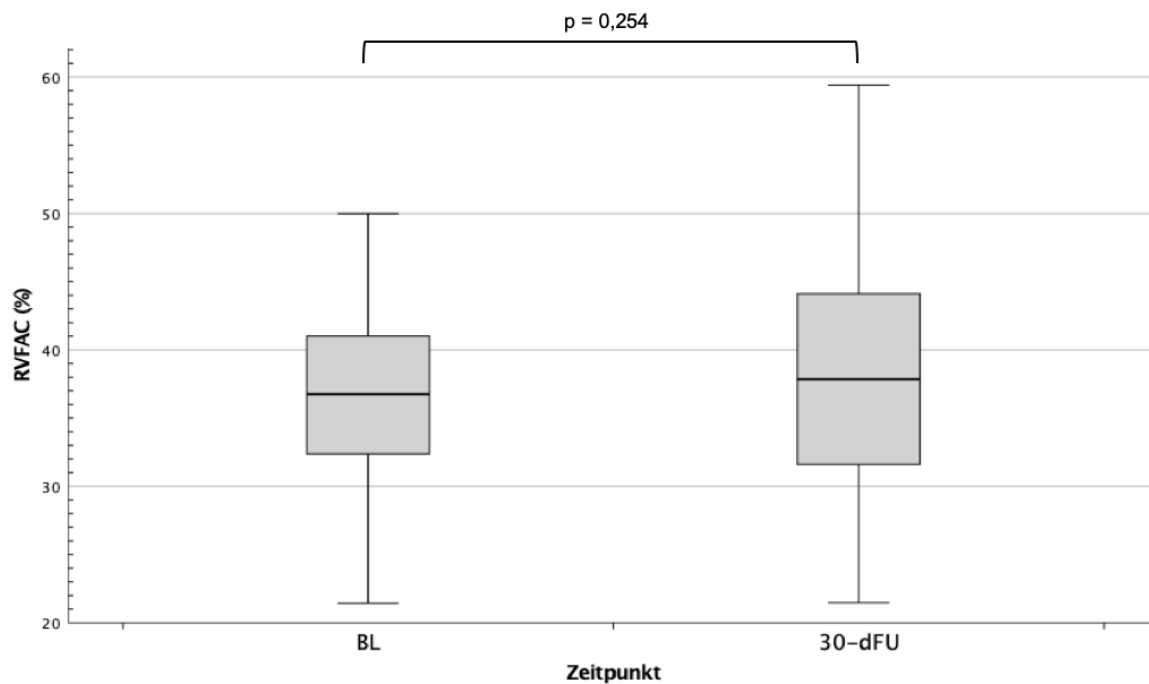


Abbildung 32: Boxplot RVFAC BL und 30d-FU.

Kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,254$) der RVFAC im paarweisen Vergleich von BL und 30d-FU bei $n = 67$.

Langzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf die RVFAC

Im Rahmen des 1y-FU war die RVFAC bei 73 Patienten bestimmbar (Vgl. Tbl. 18 und Abb. 33). Diese Patienten zeigten vor der Intervention eine mittlere RVFAC von $36,5 \pm 6,2$ %. Zum Zeitpunkt des 1y-FU betrug diese im Mittel $39,0 \pm 7,5$ %, was mit $p = 0,005$ einem statistisch signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt vor der Intervention entspricht.

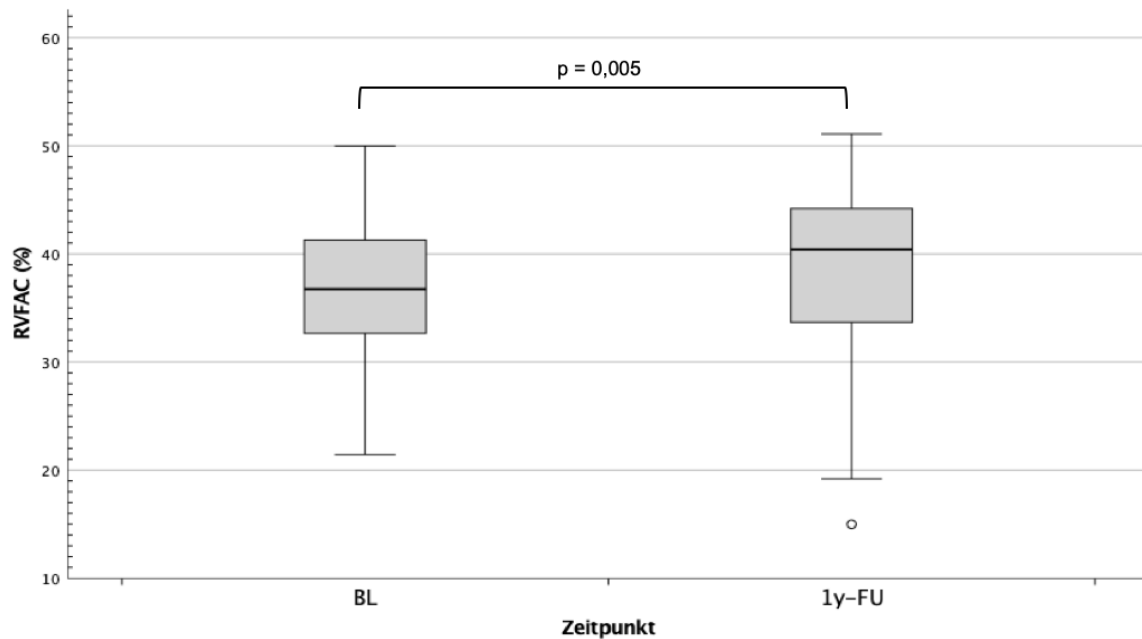


Abbildung 33: Boxplot RVFAC BL und 1y-FU.

Statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,005$) der RVFAC im paarweisen Vergleich von BL und 1y-FU bei $n = 73$.

4.4.3.3 Pulmonalarterieller Druck

Der RVESP wurde zum besseren Verständnis der Hämodynamik und Abschätzung des sPAP echokardiographisch erfasst. Die absoluten Werte sind für den paarweisen Vergleich in Tbl. 17 und Tbl. 18 dargestellt.

Kurzzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf den RVESP

Im Rahmen des 30d-FU konnte der RVESP von 67 Patienten für den paarweisen Vergleich erfasst werden (Vgl. Tbl. 17). Der mittlere RVESP vor der Intervention betrug für diese Patienten $41,6 \pm 11,5$ mmHg. Zum Zeitpunkt des 30d-FU betrug der mittlere RVESP dann $43,6 \pm 13,2$ mmHg. Diese Änderung war statistisch nicht signifikant ($p = 0,239$).

Langzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf den RVESP

Auch nach einem Jahr war kein signifikanter Unterschied des RVESP bei den 72 für den paarweisen Vergleich erfassten Patienten zu verzeichnen ($p = 0,175$). Diese Patienten zeigten vor der Intervention im Mittel einen RVESP von $41,4 \pm 11,2$ mmHg und zum Zeitpunkt des 1y-FU von $43,5 \pm 12,3$ mmHg (Vgl. Tbl. 18).

4.4.3.4 Druckgradienten des orthograden Flusses über der Trikuspidalklappe

Um als interne Kontrolle eine mögliche iatrogene Stenose der TK nach der Intervention zu detektieren, wurden auch die orthograden Druckgradienten während der Diastole über der TK

erfasst. Es wurden der maximale (TK-PG-max) und der mittlere diastolische Druckgradient über der TK dopplerechokardiographisch gemessen.

Kurzzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf den orthograden Fluss über der TK

Zum Zeitpunkt des 30d-FU wurde der TK-PG-max bei 46 Patienten und der TK-PG-mean bei 39 Patienten erfasst (Vgl. Tbl. 17). Vor der Intervention wiesen diese Patienten einen mittleren TK-PG-max von $3,3 \pm 1,7$ mmHg und einen mittleren TK-PG-mean von $1,2 \pm 0,6$ mmHg auf. Im Rahmen des 30d-FU betrug der mittlere TK-PG-max $5,0 \pm 2,2$ mmHg und der mittlere TK-PG-mean $2,2 \pm 1,4$ mmHg. Beide Parameter waren mit $p < 0,001$ im 30d-FU statistisch signifikant unterschiedlich zum Zeitpunkt vor der Intervention.

Langzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf den orthograden Fluss über der TK

Zum Zeitpunkt des 1y-FU wurde der TK-PG-max bei 46 Patienten und der TK-PG-mean bei 40 Patienten erfasst (Vgl. Tbl. 18). Diese Patienten wiesen vor der Intervention einen mittleren TK-PG-max von $3,4 \pm 1,7$ mmHg und einen TK-PG-mean von $1,1 \pm 0,5$ mmHg auf. Im 1y-FU betrug der TK-PG-max im Mittel $5,1 \pm 2,4$ mmHg und der TK-PG-mean $1,9 \pm 1,1$ mmHg. Für beide Parameter entsprach diese Änderung einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

4.5 Laborchemische Messwerte

4.5.1 Brain-Natriuretic Peptide

Kurzzeitergebnisse nach der Intervention in Bezug auf das BNP

Für den paarweisen Vergleich zum 30d-FU wurden die BNP-Spiegel bei 66 Patienten erfasst (Vgl. Tbl. 19 und Abb. 34). Dabei wiesen diese Patienten vor der Intervention einen mittleren BNP-Spiegel von $551,6 \pm 575,4$ pg/ml und im Median von 389,5 [242,0; 726,0] pg/ml auf. Im Rahmen des 30d-FU betrug dieser Wert $545,7 \pm 514,3$ pg/ml im Mittel und im Median 408,0 [223,5; 687,5] pg/ml. Dieser Unterschied war mit $p = 0,914$ statistisch nicht signifikant.

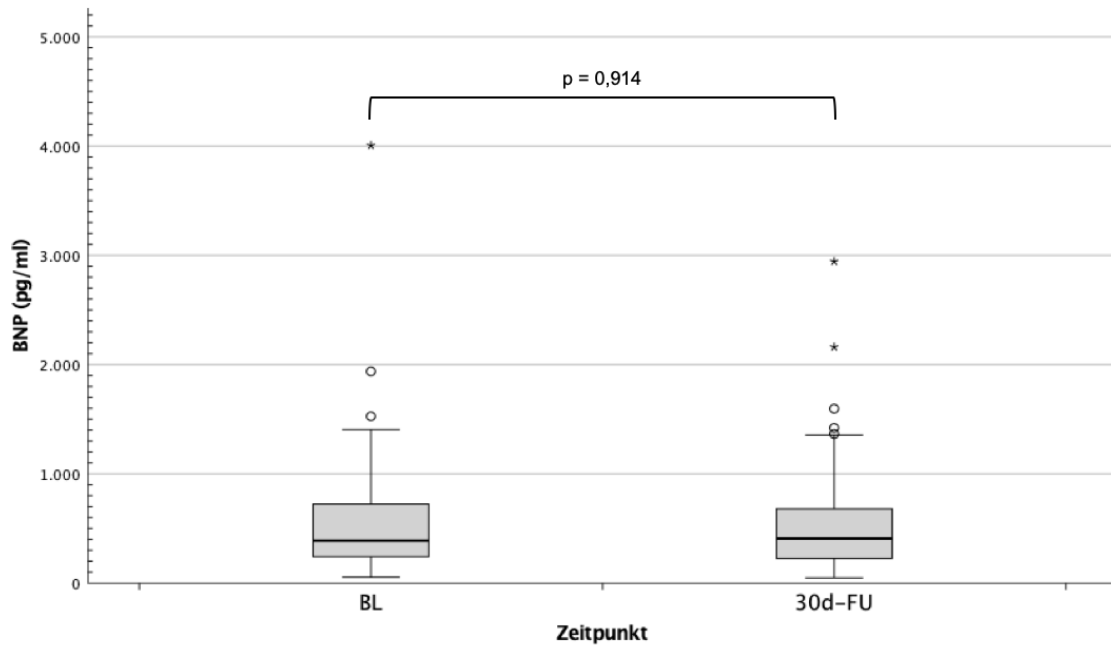


Abbildung 34: Boxplot BNP BL und 30d-FU.

Kein signifikanter Unterschied ($p = 0,914$) des BNP im paarweisen Vergleich von BL und 30d-FU bei $n = 66$.

Langzeitergebnisse nach der Intervention in Bezug auf das BNP

Nach einem Jahr wurden 68 Patienten für den paarweisen Vergleich des BNP erfasst (Vgl. Tbl. 20 und Abb. 35). Diese Patientengruppe wies vor der Intervention einen mittleren BNP-Spiegel von $564,5 \pm 585,6$ pg/ml und einen Median von $411,5$ [242,5; 729,3] pg/ml auf. Im Rahmen des 1y-FU betragen diese BNP-Spiegel $346,2 \pm 254,1$ im Mittel und im Median $295,5$ [138,3; 498,0]. Dabei war diese Änderung mit $p < 0,001$ statistisch signifikant.

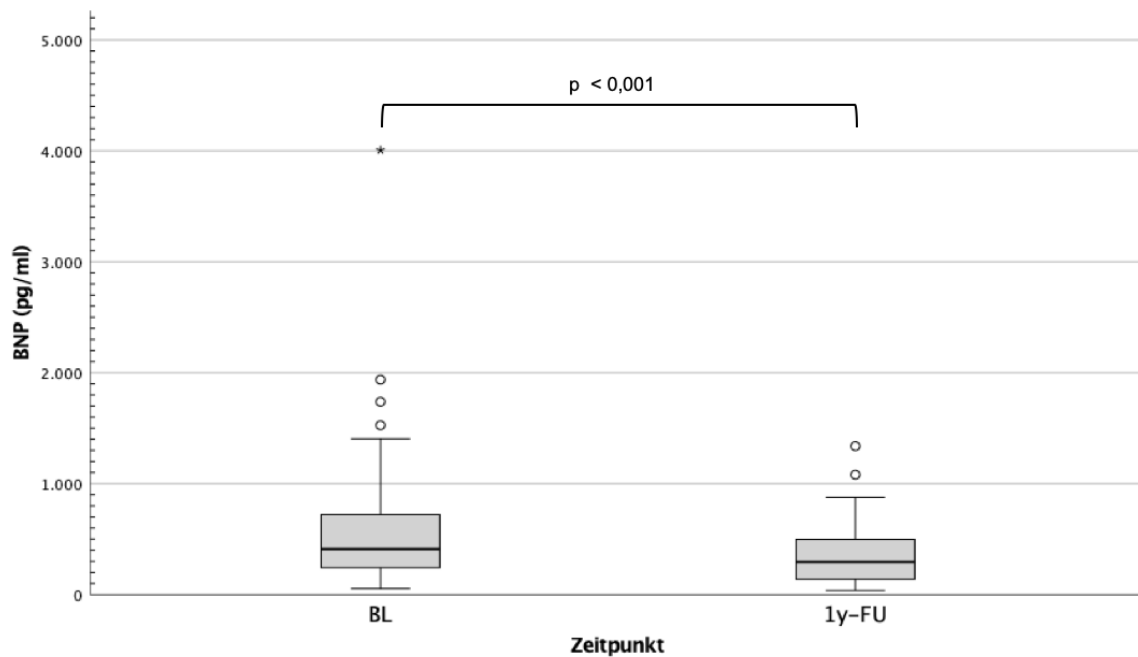


Abbildung 35: Boxplot BNP BL und 1y-FU.

Signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) des BNP im paarweisen Vergleich von BL und 1y-FU bei $n = 68$.

4.5.2 C-reaktives Protein

Für den paarweisen Vergleich des CRP wurden im Folgenden nur Fälle eingeschlossen, welche zu den verschiedenen Zeitpunkten ein CRP < 40 mg/L aufwiesen.

Kurzzeitergebnisse nach der Intervention in Bezug auf das CRP

Für den paarweisen Vergleich im Rahmen des 30d-FU wurde das CRP für 69 Patienten erfasst (Vgl. Tbl. 19 und Abb. 36). Vor der Intervention wurde ein mittleres CRP von $7,4 \pm 7,7$ mg/L mit einem Median von $4,1$ [1,7; 11,5] mg/L bestimmt. Im 30d-FU betrug das CRP im Mittel $5,4 \pm 6,6$ mg/L mit einem Median von $2,9$ [1,6; 7,4] mg/L. Die CRP-Spiegel waren für diese Patienten vor und nach der Intervention mit $p = 0,004$ statistisch signifikant unterschiedlich.

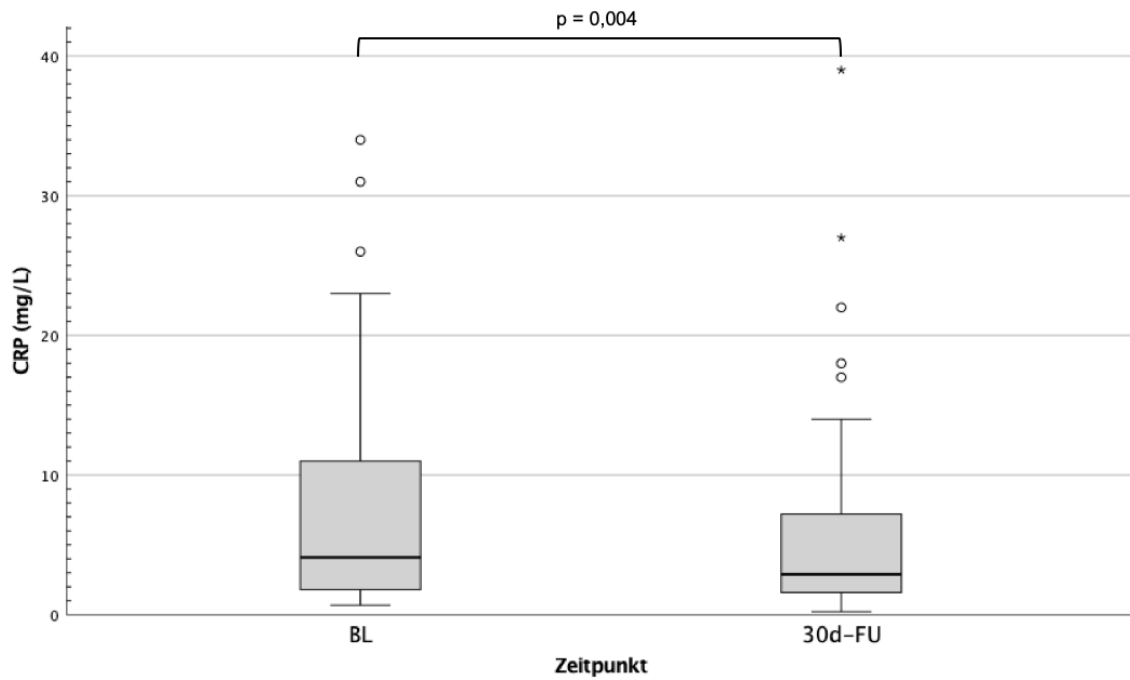


Abbildung 36: Boxplot CRP BL und 30d-FU.

Statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,004$) des CRP im paarweisen Vergleich zwischen BL und 30d-FU bei $n = 69$.

Langzeitergebnisse nach der Intervention in Bezug auf das CRP

Für den paarweisen Vergleich zum Zeitpunkt des 1y-FU wurden ebenfalls 69 Patienten erfasst, welche vor der Intervention ein mittleres CRP von $7,8 \pm 7,8$ mg/L und im Median von 4,1 [1,9; 12,0] mg/L aufwiesen. Im 1y-FU betragen die CRP-Spiegel im Mittel $5,8 \pm 7,3$ mg/L mit einem Median von 3,1 [1,4; 8,2] mg/L (Vgl. Tbl. 20 und Abb. 37). Auch hier war der Unterschied statistisch signifikant ($p = 0,019$).

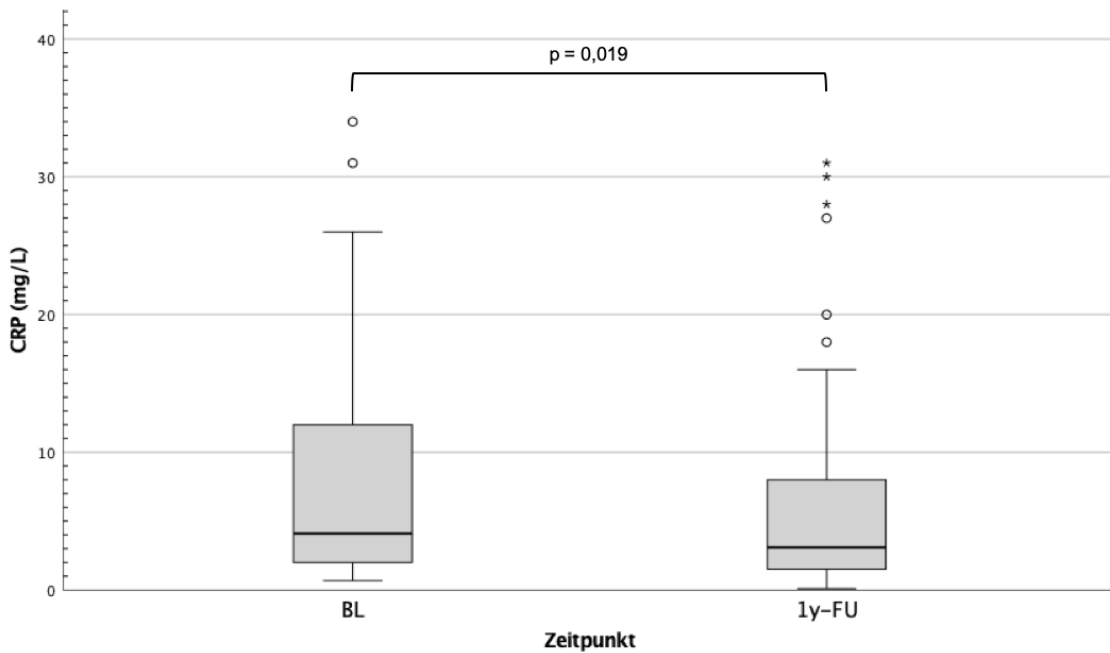


Abbildung 37: Boxplot CRP BL und 1y-FU.

Statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,019$) des CRP im paarweisen Vergleich zwischen BL und 1y-FU bei $n = 69$.

4.5.3 Laborchemische Leberparameter

Kurzzeitergebnisse nach der Intervention in Bezug auf GLDH und y-GT

Im Rahmen des 30d-FU wurde die GLDH bei 60 Patienten und die y-GT bei 70 Patienten für den paarweisen Vergleich erfasst (Vgl. Tbl. 19). Dabei betrug die mittlere GLDH dieser Patienten vor der Intervention $4,2 \pm 9,2$ U/L mit einem Median von 2,6 [1,0; 3,6] U/L und die mittlere y-GT $116,5 \pm 110,5$ U/L mit einem Median von 69,0 [44,0; 155,5] U/L.

Zum Zeitpunkt des 30d-FU ergab sich bei diesen Patienten dann eine mittlere GLDH von $4,3 \pm 5,4$ U/L und eine mediane GLDH von 2,6 [2,0; 3,9] U/L. Für die y-GT wurde ein Mittelwert von $104,6 \pm 91,5$ U/L und ein Median von 68,0 [42,0; 147,3] U/L bestimmt. Weder die Änderung der GLDH noch die Änderung der y-GT waren statistisch signifikant (Vgl. Abb. 38, 39).

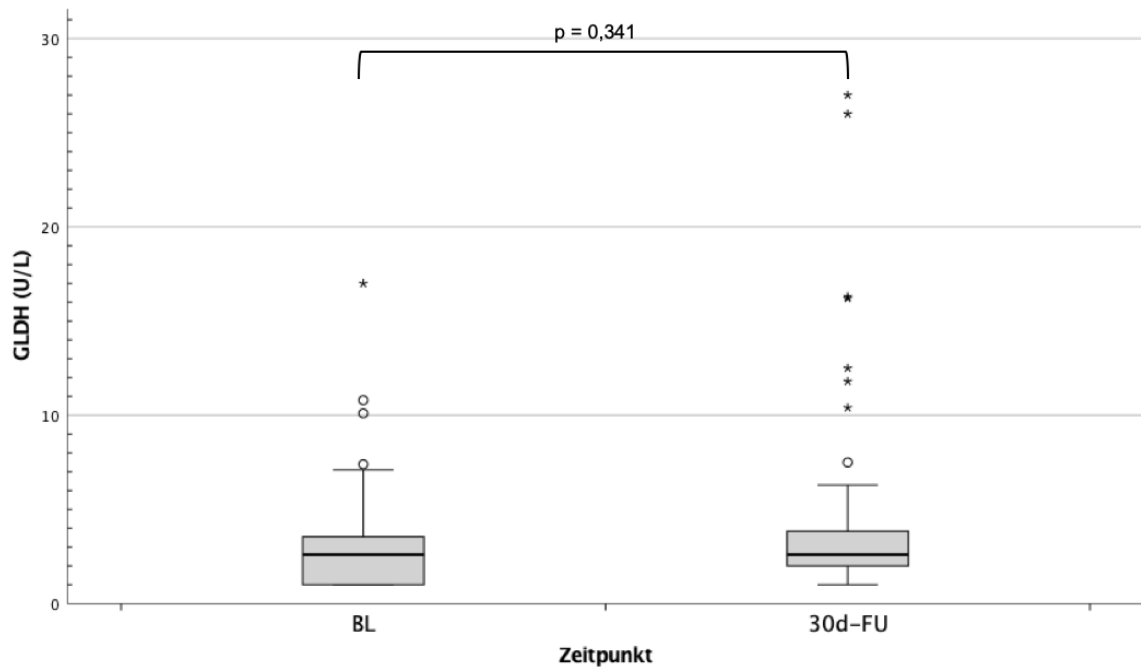


Abbildung 38: Boxplot GLDH BL und 30d-FU.

Kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,341$) für den paarweisen Vergleich der GLDH zwischen BL und 30d-FU bei $n = 60$. Ein extremer Wert wurde für eine optimierte graphische Darstellung entfernt (71,1 U/L zum Zeitpunkt BL).

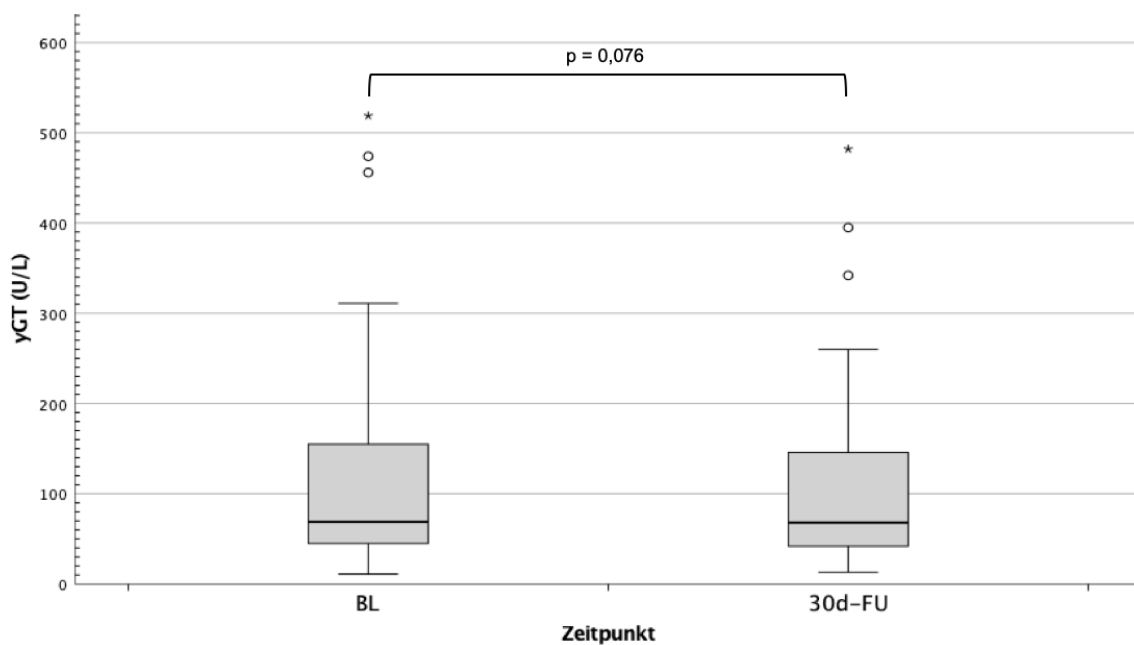


Abbildung 39: Boxplot y-GT BL und 30d-FU.

Keine signifikante Änderung ($p = 0,076$) der yGT im paarweisen Vergleich von BL und 30d-FU bei $n = 70$.

Langzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf GLDH und y-GT

Der statistische paarweise Vergleich war für die GLDH zum Zeitpunkt des 1y-FU für 63 Patienten und für die y-GT für 70 Patienten möglich (Vgl. Tbl. 20). Für diese Patientengruppe bestand vor der Intervention ein Mittelwert für die GLDH von $4,2 \pm 9,0$ U/L und ein Median von 2,7 [1,0; 3,6] U/L (Vgl. Abb. 40). Die y-GT wurde im Mittel mit $118 \pm 110,6$ U/L und einem Median von 69,0 [44,3; 161,3] U/L bestimmt (Vgl. Abb. 41). Im Rahmen des 1y-FU belief sich die GLDH im Mittel auf $3,7 \pm 4,6$ U/L und im Median auf 2,5 [1,0; 4,3] U/L, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt vor der Intervention ($p=0,990$). Die y-GT betrug im Mittel $98,0 \pm 111,5$ U/L sowie im Median von 55,5 [34,5; 106,5] U/L, was mit $p=0,001$ einem statistisch signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt vor der Intervention entsprach.

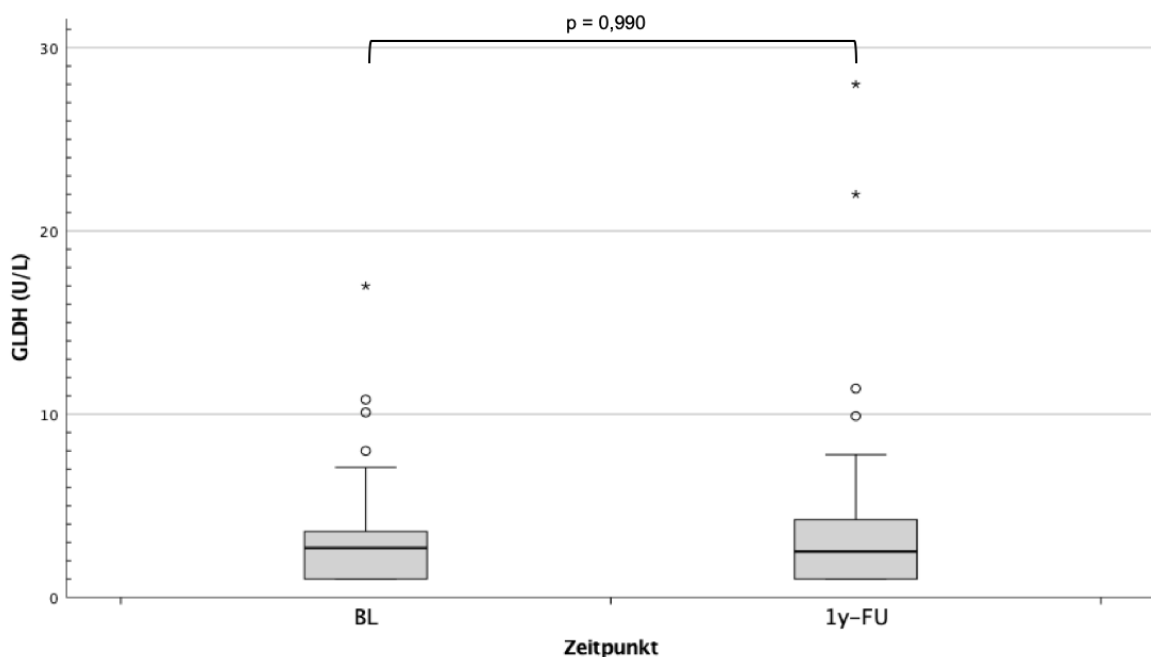


Abbildung 40: Boxplot GLDH BL und 1y-FU.

Kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,990$) für den paarweisen Vergleich der GLDH zwischen BL und 1y-FU bei $n=63$. Ein extremer Wert wurde für eine optimierte graphische Darstellung entfernt (71,1 U/L zum Zeitpunkt BL).

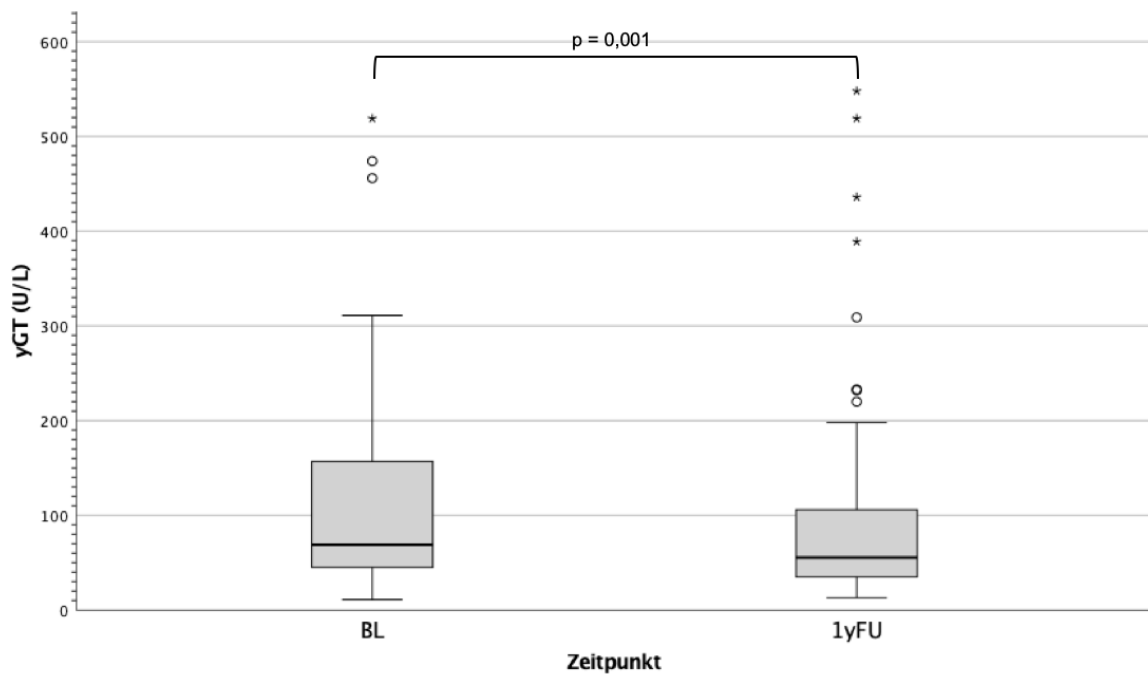


Abbildung 41: Boxplot y-GT BL und 1y-FU.

Signifikante Änderung ($p = 0,001$) der y-GT im paarweisen Vergleich von BL und 1y-FU bei $n = 70$.

4.5.4 Laborchemische Nierenfunktion

Kurzzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf die GFR

Im Rahmen des 30d-FU wurden für den paarweisen Vergleich der GFR 71 Patienten erfasst (Vgl. Tbl. 19 und Abb. 42). Vor der Intervention betrug die GFR dieser Patienten im Mittel $46,7 \pm 16,1$ ml/min/1,73 m² und im Median 45,0 [35,0; 58,0] ml/min/1,73 m². Zum Zeitpunkt des 30d-FU wurde eine mittlere GFR von $47,7 \pm 15,4$ ml/min/1,73 m² und eine mediane GFR von 48,0 [35,7; 58,0] ml/min/1,73 m² bestimmt, was jedoch mit $p = 0,434$ keinen statistisch signifikanten Unterschied zur GFR vor der Intervention bedeutete.

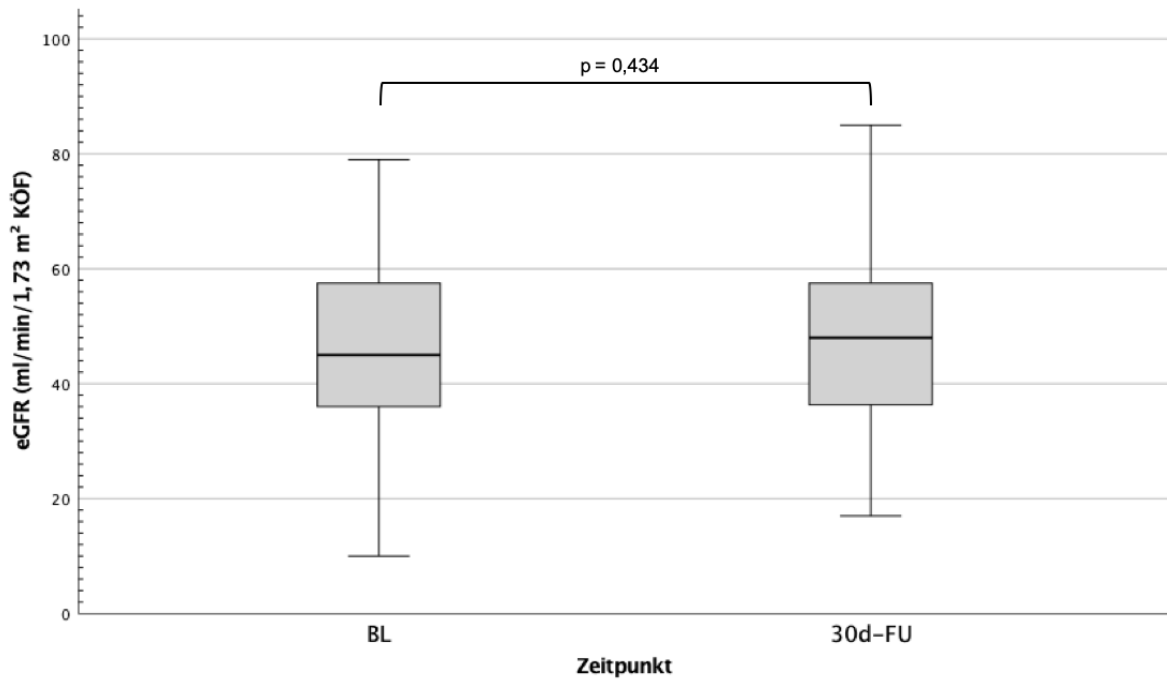


Abbildung 42: Boxplot GFR BL und 30d-FU.

Kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,434$) der GFR im paarweisen Vergleich von BL und 30d-FU bei $n = 71$.

Langzeitergebnisse der Intervention in Bezug auf die GFR

Im Langzeitverlauf war die GFR bei 72 Patienten für den paarweisen Vergleich bestimmbar, wobei sich ein mittlerer Ausgangswert von $46,5 \pm 15,3$ ml/min/1,73 m² und ein Median von 45,0 [37,3; 57,0] ml/min/1,73 m² ergab (Vgl. Tbl. 20 und Abb. 43). Der zum Zeitpunkt des 1y-FU bestimmte Mittelwert der GFR betrug $43,6 \pm 13,9$ ml/min/1,73 m² und der zugehörige Median 44,5 [32,3; 53,8] ml/min/1,73 m². Dieser Unterschied war mit $p = 0,046$ statistisch signifikant.

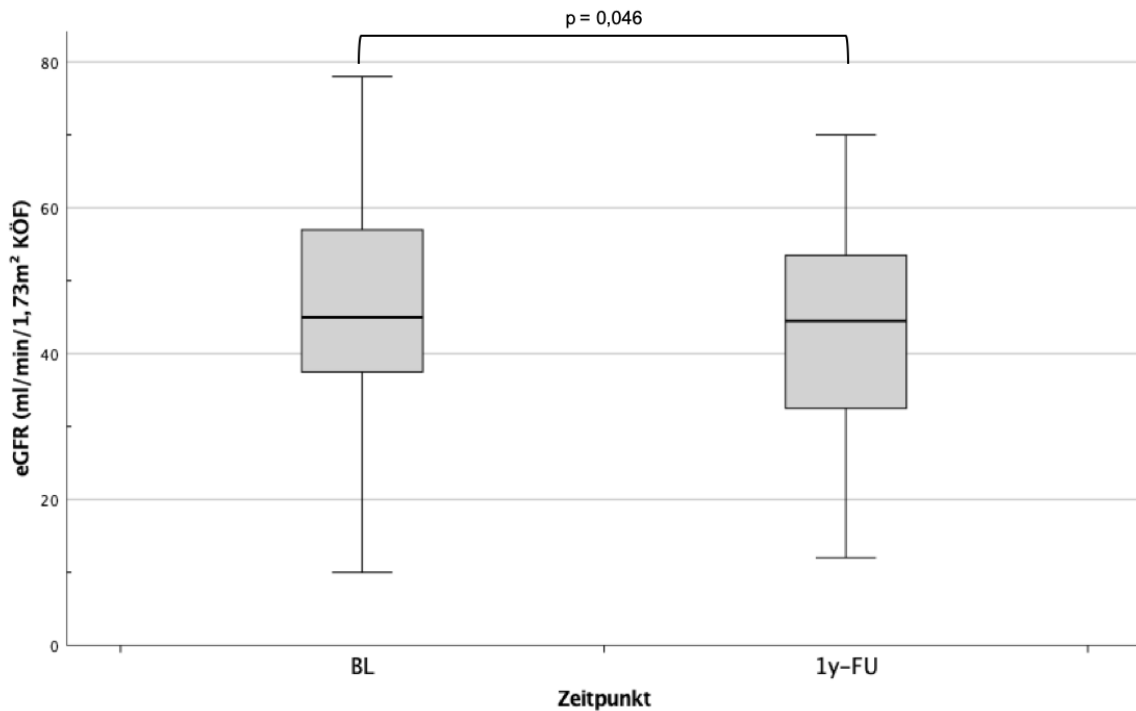


Abbildung 43: Boxplot GFR BL und 1y-FU.

Statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,046$) der GFR im paarweisen Vergleich von BL und 1y-FU bei $n = 72$.

4.6 Vergleich ausgewählter Parameter zwischen 30d-FU und 1y-FU

Um Hinweise auf eine Änderung funktioneller und struktureller sowie laborchemischer Parameter abseits der akuten Effekte nach der Intervention zu bekommen, fand ein paarweiser statistischer Vergleich ausgewählter Parameter zwischen dem Zeitpunkt des 30d-FU und dem Zeitpunkt des 1y-FU statt. Die Auswahl wurde aufgrund der Bedeutung der Parameter für das kardiale Remodeling und der Dynamik dieser Parameter im Verlauf getroffen. Die Parameter mit entsprechenden Testergebnissen sind der Tabelle 9 zu entnehmen. Demnach ergab sich eine weitere statistisch signifikante Reduktion der strukturellen Parameter der RVESA und des TK-Annulus in der Diastole im 4CV. Die TAPSE als einer der funktionellen Parameter erhöhte sich signifikant, wobei das BNP und die γ -GT signifikant abfielen. Außerdem reduzierte sich die GFR ebenfalls signifikant im Verlauf. Alle anderen Parameter, welche in Tabelle 9 aufgeführt und untersucht wurden, wiesen im Verlauf zwischen 30d-FU und 1y-FU keine statistisch signifikanten Änderungen auf.

Tabelle 9: Vergleich ausgewählter Parameter zwischen 30d-FU und 1y-FU.

	30d	1y	n=	Statistik (p-Wert)
TR-Grad	2 [2; 3]	2 [2; 3]	68	0,388
VC in (mm)				
Mittelwert	7,0 ± 2,9	7,0 ± 3,5	68	0,740
Media	6,75 [5,0; 8,9]	6,5 [4,3; 9,7]		
RVEDD (mm)	39,2 ± 5,6	38,4 ± 5,5	66	0,057
RVEDA (mm ²)	22,6 ± 5,5	21,8 ± 6,1	67	0,089
RVESA (mm ²)	14,2 ± 4,3	13,5 ± 4,5	67	0,019
RV:LV	0,99 ± 0,11	0,98 ± 0,11	67	0,257
Annulus 4CV Diastole (mm)	49,1 ± 6,2	48,1 ± 5,7	66	0,020
Annulus 4CV Systole (mm)	45,8 ± 6,0	45,2 ± 5,4	66	0,117
Annulus (2. Ebene) Diastole (mm)	46,9 ± 5,9	46,0 ± 6,4	29	0,180
Annulus (2. Ebene) Systole (mm)	43,6 ± 6,0	43,5 ± 6,0	26	0,829
RA-Fläche (mm ²)	33,2 ± 8,4	33,0 ± 9,5	67	0,823
RVFAC (%)	37,5 ± 8,2	38,7 ± 7,5	67	0,154
TAPSE (mm)	15,8 ± 3,8	16,8 ± 4,4	67	0,011
BNP (pg/ml)	563,1 ± 527,6	360,7 ± 267,6	62	< 0,001
GFR (ml/min/1,73m ² KÖF)	47,0 ± 14,3	43,5 ± 13,7	68	0,006
GLDH (U/L)	4,0 ± 4,6	3,6 ± 4,4	57	0,448
γ-GT (U/L)	104,7 ± 92,1	99,9 ± 113,4	65	0,010
CRP ¹ (mg/L)	5,5 ± 6,8	5,9 ± 7,4	65	0,782

Für die metrisch skalierten Parameter sind jeweils Mittelwerte und Standardabweichungen (±) angegeben.

Für die ordinal skalierten Parameter sind die Mediane und in eckigen Klammern die zugehörigen

Quartile angegeben. ¹Alle Fälle mit CRP < 40 mg/L für die Analyse eingeschlossen..

5. Diskussion

5.1 Patientenkollektiv und klinischer Verlauf

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, kurz- und langfristige Veränderungen der rechtskardialen Funktion und Struktur infolge der interventionellen Therapie einer TR mit der T-TEER in Zusammenschau echokardiographischer Messwerte, des klinischen Verlaufs und laborchemischer Parameter zu untersuchen. Das dafür ausgewählte Patientenkollektiv wurde zu diesem Zweck retrospektiv analysiert und beinhaltet nur diejenigen Patienten, welche mit der T-TEER behandelt wurden und zu allen FU-Zeitpunkten mindestens eine klinische, echokardiographische oder laborchemische Evaluation aufwiesen. Dies ermöglichte eine umfängliche konsekutive Beurteilung der Patienten im zeitlichen Verlauf. In dieser Studie handelte es sich vor allem um Patienten, welche aufgrund ihrer Komorbiditäten sowie ihres Alters ein erhöhtes operatives Mortalitätsrisiko aufwiesen und deshalb die operative Behandlung ihrer TR nach Konsensus im Heart-Team nicht möglich war.

Das Überleben der Gesamtpopulation dieser Studie (n= 185), welche ein T-TEER aufgrund ihrer TR erhielten, betrug 90,7 % nach einem Jahr. Damit war die Sterblichkeit nach einem Jahr geringer als diese aufgrund von epidemiologischen Studien für Patienten mit moderater bis schwerer TR ohne Therapie zu erwarten gewesen wäre. Auch wenn die untersuchten Kollektive oft heterogen sind, lassen sich dennoch Gesamtsterblichkeiten von etwa 30% innerhalb eines Jahres für Patienten mit hochgradiger TR ableiten, falls keine operative oder interventionelle Therapie stattgefunden hat (34, 92, 106). Im Vergleich zu den Patienten dieser epidemiologischen Studien und auch zu aktuellen T-TEER-Studien erscheinen die Patienten der vorliegenden Studie mit im Mittel > 79 Jahren sogar älter. Die Gesamtsterblichkeit zeigte allerdings eine sehr ähnliche Dimension wie in vergleichbaren Studien, welche die Sterblichkeit nach interventioneller Therapie betrachteten, so z.B. mit 7% in den T-TEER - Studien von Lurz et al. sowie Kitamura et al. (29, 30). Allerdings war die Gesamtpopulation der vorliegenden Arbeit mit n= 185 größer. Bocchino et al. beschreiben demgegenüber in einer aktuellen Metaanalyse zur interventionellen Therapie der TR eine Gesamtsterblichkeit von 15% nach Behandlung einer moderaten bis schweren TR mit Koaptationssystemen nach im Mittel 233 Tagen (107).

Die relativ hohe Anzahl an fehlender Wiedervorstellung der Patienten für das 1y-FU in der vorliegenden Arbeit kann wegen des zentral-behördlichen Abgleichs nicht mit einer besonders hohen Sterblichkeit erklärt werden. Im Gegenteil scheint das Gesamtüberleben vor dem Hintergrund des relativ hohen Alters der Patienten und dem ganz überwiegenden Vorliegen einer schweren TR insgesamt gut zu sein.

Um eine Aussage über den repräsentativen Charakter der Studienpopulation (n= 76) mit einem 1y-FU gegenüber der Grundgesamtheit aller im angegebenen Zeitraum mit der T-TEER behandelten Patienten ohne 1y-FU treffen zu können, wurden Homogenitätstest (Vgl. Tbl. 6-

8) durchgeführt. Die initialen Patientencharakteristika entsprachen sich überwiegend, wobei sich im dokumentierten Vorliegen einer CKD sowie dem Vorhandensein eines SM/ICD statistisch signifikante Unterschiede zeigten (Vgl. Tbl. 6). Die interventionelle und chirurgische Vorbehandlung der beiden Gruppen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit vorheriger Aortenklappenbehandlungen sowie häufigeren vorausgegangenen Eingriffen an der TK in der Gruppe der Patienten ohne 1y-FU (Vgl. Tbl. 7). Theoretisch könnte das ein höheres perioperatives Risiko suggerieren. Allerdings spricht das anhand des logES gemessene operative Risiko, das in den beiden Gruppen statistisch nicht unterschiedlich war, dagegen. In der medikamentösen Vorbehandlung unterschieden sich die beiden Gruppen nicht (Vgl. Tbl. 8). Somit war bei überwiegender Entsprechung der initialen Charakteristika eine Homogenität der Studienpopulation (n= 76) und der Patienten ohne entsprechendes FU (n= 109) anzunehmen. Infolgedessen wurde die Studienpopulation mit 1y-FU (n=76) hinsichtlich ihrer präinterventionellen Charakteristika als ein repräsentatives Abbild aller an der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum Juni 2016 bis Dezember 2019 mit der T-TEER behandelten Patienten angenommen. Alle folgenden Erkenntnisse beziehen sich deshalb nur auf die longitudinal statistisch analysierten Fälle der Patienten mit 1y-FU, welche die Einschlusskriterien erfüllten und somit die Studienpopulation der vorliegenden Arbeit bildeten.

Das mittlere Patientenalter betrug $79,7 \pm 6,3$ Jahre und war damit kongruent mit der typischen Altersverteilung einer moderaten oder höhergradigen TR in der Allgemeinbevölkerung. Insbesondere ältere Menschen ≥ 75 Jahre weisen eine relativ hohe Prävalenz auf (33). In der vorliegenden Arbeit waren mit einem Anteil von 48 (63,2%) Patienten mehr Frauen als Männer mit einer TR eingeschlossen, was zusammen mit der im analysierten Kollektiv dominierenden funktionellen Ätiologie (84,2%) der TR ebenfalls epidemiologischen Studien ähnelt (33). Die Alters- und Geschlechterverteilung sowie der Anteil des funktionellen Charakters der TR entsprach damit überwiegend denen anderer Studienpopulationen interventioneller TR-Behandlungen, wobei die Patienten der vorliegenden Arbeit im Mittel etwas älter waren (30, 92, 108). Auch der initiale klinische Status hinsichtlich der NYHA-Stadien sowie die Komorbiditäten der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit entsprachen weitestgehend denen vergleichbarer Studien (30, 92, 108).

Für das vorliegende Patientenkollektiv wurde in der Heart-Team-Konferenz zumeist noch der logES bestimmt, welcher mit im Mittel $24,4 \pm 14,7$ % und im Median 19,7 % [12,9; 34,1] deutlich erhöht war. Dabei ist zu beachten, dass der logES das operative Risiko der gegenwärtigen Chirurgie bekanntermaßen überschätzt und deshalb durch den EuroScore II ersetzt wurde, der auch in der Mehrzahl aktueller Studien verwendet wird (109). Aus diesem Grund ist der direkte Vergleich zwischen logES der vorliegenden Arbeit und des EuroScore II in vergleichbaren Studien nur eingeschränkt möglich, da der EuroScore II im Vergleich niedriger ausfällt (109). Etliche Studien konnten eine nur moderate Korrelation zwischen diesen beiden

Scoring-Systemen feststellen, wobei Arangalage et al. postulieren, dass ein EuroScore II ≥ 7 einem logES ≥ 20 im Hinblick auf das operative Risiko zu entsprechen scheint (110). Auf dieser Grundlage, dem Alter und häufigen Komorbiditäten ist das vorliegende Patientenkollektiv hinsichtlich des operativen Risikos mit Kollektiven anderer interventioneller TR-Studien vergleichbar (108, 111). Zudem wurden die Patienten sorgfältig in einer interdisziplinären Heart-Team-Konferenz evaluiert und für die T-TEER ausgewählt.

Klinisch zeigte die Vielzahl der Patienten nach der Intervention sowohl im Kurzzeitverlauf als auch im Langzeitverlauf eine signifikante Verbesserung ihrer NYHA-Stadien. Vor der Intervention befanden sich 86,9% der Patienten in einem NYHA-Stadium \geq III. Kurz nach der Intervention ergab sich eine Reduktion der klinischen Beschwerden, was sich in einem signifikant reduzierten Anteil der Patienten im NYHA-Stadium \geq III widerspiegelte. So sank im Rahmen des 30d-FU der Anteil der Patienten mit NYHA-Stadien \geq III auf 38,1% und zum Zeitpunkt des 1y-FU auf 30,2%. Diese konstante Erhaltung der klinischen Verbesserung war zu beobachten, obwohl im Langzeitverlauf formal der Anteil der Patienten mit einem TR-Grad ≥ 3 im Vergleich zu den Kurzzeitergebnissen von 37,1% auf 46,6% stieg (Vgl. Tbl. 11, 12). Dabei ist zu beachten, dass für das 30d-FU hinsichtlich des TR-Grades nur 70 Patienten, für das 1y-FU jedoch 73 Patienten erfasst wurden. Im direkten statistischen Vergleich zwischen 30d-FU und 1y-FU ergab sich kein signifikanter Unterschied der TR-Grade (Vgl. Tbl. 9).

Die TRILUMINATE-Studie konnte eine weitere, jedoch statistisch nicht signifikante Reduktion der TR-Grade nach einem Jahr im Vergleich zum 30d-FU beobachten, welche sich in einer signifikanten Reduktion der mittleren VC äußerte (29). Die vorliegende Studie zeigte eine überwiegende Konservierung der TR-Reduktion im Langzeitverlauf und damit keine weitere signifikante Reduktion der TR-Grade oder der mittleren VC. Ein Grund dafür könnte der offensichtlichste Unterschied sein, dass die TRILUMINATE-Studie, wie viele andere T-TEER-Studien ebenfalls, Koaptationslücken ausschloss, welche > 10 mm bemaßen, auch wenn der Anteil der als „torrential“ klassifizierten TR in der TRILUMINATE-Studie formal höher war als in der vorliegenden Arbeit (108). Diese Patienten wurden in der vorliegenden Studie nicht explizit ausgeschlossen und üblicherweise mit den größeren Implantaten, wie der „XT“-Größe von Abbott, oder dem PASCAL® von Edwards behandelt. Unabhängig vom initialen Schweregrad der TR ist eine Koaptationslücke > 10 mm mit einer weniger ausgeprägten TR-Reduktion durch die T-TEER assoziiert, wobei die Patienten erstaunlicherweise nach 30 Tagen in Bezug auf das NYHA-Stadium ebenso zu profitieren scheinen wie Patienten mit initialer Koaptationslücke < 10 mm (112). Fraglich ist jedoch, ob dieser anatomische Unterschied nach einem initial guten Ergebnis im 30d-FU überhaupt noch eine Veränderung hin zu einer Zunahme der VC im Langzeitverlauf haben kann. Möglicherweise könnte aber auch der in der vorliegenden Studie deutlich weiter dilatierte TK-Annulus der Patienten im septal-lateralen Diameter ein schon weiter fortgeschrittenes maladaptives Remodeling des

rechten Herzens im Vergleich zum Patientenkollektiv der TRILUMINATE-Studie anzeigen. Der Anteil weiblicher Patienten war in der TRILUMINATE-Studie sehr ähnlich, was also den Unterschied der TK-Annulus-Größen nicht erklären kann (108).

Einige Studien definieren den prozeduralen Erfolg als eine TR-Reduktion auf einen Schweregrad nach Hahn ≤ 2 und postulieren die beste Prognose für solche Patienten, welche diesen prozeduralen Erfolg im Langzeitverlauf aufweisen (29, 92). In der vorliegenden Studie konnte eine TR-Reduktion auf einen Schweregrad ≤ 2 zum Zeitpunkt des 30d-FU bei 62,9% der Patienten und im Rahmen des 1y-FU bei 52,8% der Patienten beobachtet werden.

Nickenig et al. konnten im Rahmen der TRILUMINATE-Studie zeigen, dass die Patienten auch noch nach 6 Monaten klinisch von der Intervention profitierten. Dabei betrug der Anteil der Patienten in den NYHA-Stufen I und II 87%, obwohl noch 42% der Patienten einen TR-Grad ≥ 3 nach der Intervention aufwiesen (108). Darauf aufbauend konnten Lurz et al. am gleichen Patientenkollektiv aufzeigen, dass bei Konservierung der TR-Reduktion auch die klinische Verbesserung über ein Jahr erhalten werden kann (29). Somit scheint für die klinische Verbesserung der Patienten zunächst insbesondere die graduelle TR-Reduktion als solche und deren Erhaltung über ein Jahr bedeutend zu sein. Dies lassen auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie vermuten, in der sich im Rahmen des 30d-FU 61,8% der Patienten in einem NYHA-Stadium \leq II befanden und zum Zeitpunkt des 1y-FU 69,7%, obwohl noch ganz überwiegend eine residuelle TR vorhanden war. Auch die Gehstrecke im 6MWT verbesserte sich trotz geringer Fallzahlen im Kurz- und Langzeitverlauf jeweils signifikant im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Intervention. Da nur wenige Patienten für diesen Test erfasst wurden, ist der Unterschied zum Ausgangswert (Vgl. Tbl. 11-12) nur vorsichtig zu interpretieren, zeigt jedoch einen konsistenten positiven Trend, welcher in der Dimension der Ergebnisse mit der prospektiven TRILUMINATE-Studie vergleichbar ist (29).

Ebenfalls konsistent hinsichtlich des verbesserten funktionellen Status der Patienten war die signifikante Reduktion der peripheren Ödeme/Aszites (Vgl. Tbl. 11-12), welche auch in größeren Studienpopulationen gezeigt werden konnte (111). Die Zunahme der Belastungsfähigkeit und Abnahme der ödematösen Einlagerungen könnte in diesem Kontext durch eine verminderte Kongestion infolge der T-TEER verursacht sein.

Hinweise darauf, dass die T-TEER im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie der TR vermutlich ein sowohl besseres Überleben als auch weniger Hospitalisierung infolge von Herzinsuffizienz generieren könnte, wurde von Taramasso et al. in einer retrospektiven gepaarten Studie mit 268 Patienten aus dem TriValve-Register gezeigt. Hier wurde u.a. beobachtet, dass Patienten mit erfolgloser Intervention (in der Studie definiert als residuelle TR ≥ 3) eine ähnliche Prognose in Bezug auf die Hospitalisierungsraten und Mortalität innerhalb eines Jahres hatten, wie Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie (92). Diese Ergebnisse lassen zum ersten Mal studienbasierte Hypothesen zu, dass die T-TEER

der alleinigen medikamentösen Therapie überlegen zu sein scheint. Die ersten Ergebnisse der prospektiven Studie TRILUMINATE Pivotal konnten nach einem Jahr Beobachtungszeit einen Überlebensvorteil nach T-TEER nicht bestätigen. Allerdings bestanden in dieser Studie strenge Einschlusskriterien. So war das Überleben sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe unerwartet hoch (113).

Es ist anzumerken, dass die medikamentöse Therapie der TR heterogen und nicht standardisiert ist. Die europäischen und auch die amerikanischen Leitlinien geben nur die Empfehlung zur diuretischen Therapie im Falle einer RHF sowie zur Behandlung der zugrundeliegenden Ursache der TR (32, 35). Die diuretische Therapie als im Wesentlichen einzige medikamentöse Therapieoption hat Grenzen und mit zunehmender Kongestion ist mit einer Diuretikaresistenz zu rechnen (92). Aus diesem Grunde sollte ein symptomatischer Therapieansatz nicht die Evaluation der Patienten für die Möglichkeit einer interventionellen oder chirurgischen Behandlung verzögern (35). Auf dieser Basis ist das medikamentöse Behandlungskonzept abseits der Diuretika einigermaßen variabel. In der vorliegenden Arbeit konnte aufgrund der ambulanten medikamentösen Vorbehandlung der Patienten (Vgl. Tbl. 8) davon ausgegangen werden, dass der überwiegende Teil der Patienten einer adäquaten medikamentösen Therapie zugeführt wurde, welche sowohl TR als auch Herzinsuffizienz adressierte. Dabei waren 89,5% der Patienten mit Schleifendiuretika (Thiazide wurden nicht erfasst), 88,2% mit Betablockern und 43,4% mit Spironolacton oder Eplerenon eingestellt. Auffällig war, dass nur 65,8% der Patienten mit einem ACE-Inhibitor oder AT1-Antagonisten versorgt waren, was ggf. auf die höhergradig eingeschränkte Nierenfunktion vieler Patienten in Kombination mit der heterogenen peripheren hausärztlichen Versorgung zurückzuführen sein könnte. Außerdem könnte die oft noch erhaltene linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Patienten einer Verordnung entgegengewirkt haben. Dosisanpassungen nach der Intervention sind nicht auszuschließen und in der vorliegenden Arbeit nicht dokumentiert, sodass auch ein solcher Effekt auf die Ergebnisse möglich erscheint.

Taramasso et al. lassen in ihrer Studie die Frage offen, warum die Patienten von der Intervention profitieren und führen hypothetisch eine verringerte Kongestion und ein reverses Remodeling des rechten Herzens an (92). Im Folgenden soll unter anderem diese Frage aufgegriffen und im Kontext der beobachteten klinischen, echokardiographischen und laborchemischen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diskutiert werden, nachdem auch in der vorliegenden Arbeit eine deutliche klinische Verbesserung der Patienten beobachtet werden konnte.

Insgesamt zeigten sich sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeitverlauf eine stabile und signifikante Reduktion der TR sowie ein signifikant verbesserter klinischer Zustand der Patienten. Die Sterblichkeit innerhalb eines Jahres war mit 9,3% im Vergleich zur erwarteten

Sterblichkeit ohne T-TEER gering und in vergleichbarer Dimension zu anderen aktuellen T-TEER-Studien. Die vorliegende Arbeit konnte dabei auch Langzeitergebnisse des MitraClip® XTR beschreiben, welcher in 48 der 76 Fälle genutzt wurde. Dieser scheint auch im Langzeitverlauf eine stabile Reduktion der TR zu ermöglichen.

5.2 Echokardiographie

In dieser Arbeit wurden die vorliegenden TTE-Bilddaten genutzt, um die Entwicklung rechtskardialer Parameter im Langzeitverlauf zu beurteilen. Marker des maladaptiven Remodelings, welches eine höhergradige TR typischerweise begleitet und unterhält, sind Dilatation der rechtskardialen Strukturen und Dysfunktion des RV (114). Diese pathologischen Umbauten des rechten Herzens können initiale Ursache einer TR sowie auch Konsequenz einer signifikanten TR infolge chronischer VOL des RV mit konsekutiver Dilatation seiner Binnenräume sein (41). Es entsteht ein *circulus vitiosus*, der sich in der Progredienz der Erkrankung äußert, wobei eine fortschreitende Dilatation des rechten Herzens typischerweise eine STR aggraviert und *vice versa* (41).

Prihadi et al. konnten an einem wesentlich jüngeren Kollektiv als dem der vorliegenden Arbeit zeigen, dass eine bestehende TR vor allem in höherem Alter, bereits bestehender systolischer RV-Dysfunktion und erweitertem TK-Annulus ein hohes Risiko für eine schnelle Progression der TR mit einer schlechten Prognose aufweist (115). In der vorliegenden Arbeit erfüllte das Patientenkollektiv diese Risikofaktoren für eine potentiell wahrscheinliche Progression ihrer TR bzw. HF durch ein hohes mittleres Alter von $79 \pm 6,34$ Jahren, erweiterte rechtskardiale Dimensionen und eine im Mittel nur grenzwertig normale systolische rechtsventrikuläre Funktion (Vgl. Tbl. 15-18). Eine bei natürlichem bzw. unbehandeltem Verlauf zu erwartende Aggravation des maladaptiven Remodelings wurde in der vorliegenden Arbeit nach der Intervention jedoch nicht beobachtet. Vielmehr stellten sich verschiedene strukturelle rechtsventrikuläre Parameter zu den unterschiedlichen Zeitpunkten in ihren Dimensionen reduziert oder konserviert dar.

Die Reduktion der TR wurde anhand der biplanen VC beurteilt und zeigte sich im 30d-FU und im 1y-FU jeweils signifikant unterschiedlich zu den Ausgangswerten vor der Intervention mit einer Reduktion der medianen TR von einem Grad 4 [3; 4] hin zu einem Grad 2 [2; 3] nach Hahn. Die zugehörige mediane biplane VC reduzierte sich von 13,7 [10,1; 16,1] mm bzw. 14 [10,8; 16,5] mm vor der Intervention auf 6,8 [5,0; 9,0] mm im 30d-FU bzw. 6,5 [4,5; 9,6] mm im 1y-FU. Im direkten paarweisen Vergleich fand weder eine statistisch signifikante Reduktion der biplanen VC noch des TR-Grades im Zeitraum zwischen 30d-FU und 1y-FU statt. Diese Dimension der Ergebnisse ist mit den Reduktionen der VC bzw. TR-Grade anderer Studien vergleichbar, wobei die prospektive TRILUMINATE-Studie eine mittlere Reduktionen nach 30 Tagen um 42,2% und um 54,9% nach einem Jahr beschreibt und auch Kodali et al. mit dem

PASCAL®-System vergleichbare Ergebnisse in der prospektiven CLASP TR-Studie nach 30 Tagen berichten (29, 98). In der vorliegenden Arbeit waren die EROA und das Regurgitationsvolumen, welche anhand der PISA bestimmt wurden, weniger plausibel als die VC, da vor allem das so berechnete Regurgitationsvolumen im Vergleich zur VC nur sehr gering abnahm (Vgl. Tbl. 13, 14). Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass es mitunter problematisch war, die PISA in retrospektiven Bildschleifen korrekt zu messen, da nachträglich das Nyquist-Level nicht verändert werden konnte. Außerdem besteht derzeit noch Unsicherheit darüber, wie die TR anhand der VC oder PISA überhaupt nach einer Intervention korrekt evaluiert werden sollte, vor allem dann, wenn mehrere Jets zwischen den Implantaten vorhanden sind (116). Viele Studien lassen offen, wie das Ausmaß der TR, vor allem nach der Intervention, im einzelnen Fall bestimmt wurde und berufen sich zumeist auf eine multimodale echokardiographische Bewertung. In der vorliegenden Studie wurden die VC der einzelnen Jets addiert, um den TR-Grad zu bestimmen und ebenfalls die PISA addiert, um EROA und Regurgitationsvolumen zu bestimmen. Die Bestimmung des TR-Grades anhand der biplanen VC zweier Schnittebenen erschien in der vorliegenden Studie als sinnvollste Methode, da die VC oft gut visualisiert werden konnte und durch die Messung in zwei Ebenen am ehesten die ellipsoide Geometrie der Regurgitationsöffnung einbezogen sein könnte, welche für die TR oft beschrieben wird (54). Dabei ist anzumerken, dass auch diese Methode die Realität aufgrund der variablen Anlotung der TR nicht vollkommen abbilden kann, dabei jedoch weniger Anforderungen an technische Gegebenheiten zu stellen scheint als die PISA-Methode (54). Zudem ist die PISA in der 2D-Echokardiographie für eine nahezu runde Regurgitationsöffnung mit hemisphärischer Konvergenzzone konzipiert und nicht für wie bei der TR oft sternförmig vorkommenden, oder anders komplex gestalteten Regurgitationsöffnungsflächen. Sie sollte vor allem aufgrund der variablen Ausprägung einer TR von Herzschlag zu Herzschlag und nicht anhand einer einzelnen PISA-Messung für die endgültige Graduierung der TR herangezogen werden (54).

Neben der Reduktion der TR als solche, konnte auch eine Änderung der strukturellen Parameter des rechten Herzens nach der Intervention beobachtet werden. Schon im Kurzzeitverlauf zeigten sich statistisch signifikante Reduktionen des RVEDD, der RV:LV-Ratio, RVEDA und RVESA sowie des TK-Annulus im 4CV und der RA-Fläche. Der Durchmesser des TK-Annulus in der zweiten echokardiographischen Ebene war im Vergleich zum Ausgangswert statistisch nicht signifikant verändert, zeigte jedoch eine gleichgerichtete Tendenz zu den übrigen Parametern im Sinne einer Reduktion seiner Ausmaße (Vgl. Tbl. 15).

Die Änderungen der Dimensionen des rechten Herzens im Kurzzeitverlauf nach der Intervention könnten, wie schon von Lurz et al. und Rommel et al. beobachtet und postuliert, auf die sofortige Reduktion des Pendelvolumens und die damit verbundene reduzierte VOL des RV nach der Intervention zurückzuführen sein (29, 117). Voraussetzung für diese

Volumenreduktion im RV ist aber auch, dass der RV das ankommende Blutvolumen nun adäquat orthograd auswerfen kann, damit es nicht zu einem Volumenstau im RV kommt. Um dies zu erreichen, sollte die Nachlast des RV (vereinfacht durch den RVESP und Diameter des RV repräsentiert) nach der Intervention nicht deutlich ansteigen, was in der vorliegenden Studie auch nicht geschah und damit den Ergebnissen von Lurz et al. und Rommel et al. ähnelt (Vgl. Tbl. 17-18) (29, 117). Der sPAP änderte sich nach der Intervention nicht signifikant.

In der vorliegenden Arbeit wurde der RVESP bzw. der sPAP ausschließlich echokardiographisch bestimmt. Dies barg die Gefahr einer Unterschätzung des wahren sPAP vor der Intervention, da alle Patienten eine schwere TR aufwiesen. Dies ist v.a. in einem durch die große TR bedingten frühen systolischen Druckausgleich zwischen RA und RV begründet, wodurch sich keine hohen Gradienten über der TR ergeben (8). Somit kann nicht sicher gesagt werden, ob der sPAP nach der Intervention wirklich unverändert blieb. Denkbar wäre bei stabilem Niveau des sPAP in der Echokardiographie und der Annahme einer Unterschätzung des sPAP vor der Intervention auch ein postinterventioneller Abfall des sPAP in den FU-Untersuchungen. Es ist zumindest theoretisch anzunehmen, dass es nach der Intervention mit Reduktion der TR-Schwere zu einer mutmaßlich partiellen Wiederherstellung der RA-RV-Kopplung mit valideren Gradienten der TR kommt. In Zusammenschau mit der synchronen Reduktion der RV-Dimensionen scheint es plausibel, dass sich der RVESP zumindest nicht signifikant erhöht hat. Diese Annahme kann auch aus vergleichbaren Studien extrapoliert werden (117).

Neben diesen vermuteten akuten Effekten der veränderten Hämodynamik ist jedoch auffällig, dass sich der TK-Annulus zunächst nur im 4CV, also im septal-lateralen Diameter, signifikant veränderte. Dies könnte darin begründet sein, dass das Implantat durch die Annäherung der Klappensegel für eine gleichzeitige indirekte Annuloplastie gesorgt hat. Lopes et al. konnten dies in einer Fallserie mit computertomographischer Analyse beobachten, wobei sich der Annulus von einer zirkulären in eine ovale Form wandelte, deren septal-lateraler Diameter dabei kleiner war als der anterior-inferiore (118). Auch da Rocha e Silva et al. beschrieben dies vor allem bei der Verwendung mit dem MitraClip® XTR in einer 3D-TEE-Analyse direkt nach Implantation, wobei sich die Annulus-Fläche, der Annulus-Perimeter und der septal-laterale Diameter signifikant änderten, nicht jedoch der anterior-posteriore Diameter (119). Diese Beobachtung könnte dem Umstand geschuldet sein, dass in nahezu allen Fällen der T-TEER, wie auch in der vorliegenden Studie, das Implantat in der Position zwischen septalem und anteriorem Segel implantiert wird, was für eine Raffung vornehmlich in septal-lateralem Diameter sorgen dürfte (118). In der vorliegenden Studie wurden zur Evaluation des Annulus entweder der SAX oder RV-Inflow-View für die zweite Ebene gewählt. Dabei stellt der RV-Inflow-View vor allem die anterior-inferiore Ebene des Annulus dar (4). Die Ebene der SAX ist von der Anlotung beeinflusst und ist dadurch ggf. variabel (4). Nur im 4CV ist mit einer einigermaßen konsequenten septal-lateralen Ebene zu rechnen (4). Dies könnte erklären,

warum die signifikanten Änderungen zunächst vor allem nur den Annulus-Diameter im 4CV betrafen. Auch im Rahmen des 1y-FU war der Diameter des TK-Annulus im 4CV noch signifikant reduziert und zeigte im direkten Vergleich zwischen 30d-FU und 1y-FU eine weitere Reduktion mit statistischer Signifikanz, was auf ein reverses Remodeling abseits der hämodynamischen Soforteffekte nach der Intervention hinweisen könnte. Dies stützt sich auf die Hypothese von Rommel et al., dass Parameter, die sich sechs Monate nach Intervention noch verändern, vermutlich ein positives reverses Remodeling anzeigen könnten (117). Dabei ist zu bedenken, dass reverses Remodeling ein komplexer Vorgang mit diversen molekularen, mikro- und makrostrukturellen Mechanismen beschreibt, welcher gegenwärtig insbesondere für das rechte Herz noch viele Fragen offen lässt (120). So können an dieser Stelle nur die vermuteten Surrogatparameter wie die echokardiographischen Dimensionen und eine veränderte Funktion des rechten Herzens ein reverses Remodeling vermuten lassen, welches vornehmlich durch die Volumenentlastung des RV hervorgerufen sein könnte (120). Zum Zeitpunkt des 1y-FU war der TK-Annulus auch in der zweiten Ebene (SAX, RV-Inflow-View) signifikant reduziert im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Intervention. Aufgrund der geringen Stichprobengröße für die zweite Ebene zu den verschiedenen Zeitpunkten sind die Ergebnisse schwierig zu interpretieren, der direkte Vergleich zwischen 30d-FU und 1y-FU zeigte jedoch keine weitere Reduktion des Diameters in der zweiten Ebene. Dabei ist jedoch auf die mit $n=29$ und $n=26$ sehr geringe Fallzahl für diese Parameter hinzuweisen. Vergleichbare Studien geben den Annulus-Diameter ausschließlich in septal-lateraler Ausdehnung an und zeigten dabei ebenfalls eine Reduktion des Diameters, welcher sowohl über 6 Monate als auch über ein Jahr stabil blieb (28, 29). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen also die Erkenntnisse dieser Studien. Im Unterschied zu Lurz et al. konnte in der vorliegenden Studie jedoch eine weitere Reduktion des TK-Annulus im septal-lateralen Diameter beobachtet werden (29). Die Erklärungen dafür sind, vor allem aufgrund des Studiendesigns, hypothetisch. Sie könnte auf die initial deutlich größeren Annulus-Dimensionen in der Kohorte der vorliegenden Studie zurückzuführen sein. Während Lurz et al. bereits kurz nach der Intervention eine Verkleinerung des septal-lateralen Diameters auf beinahe physiologische Ausmaße beschrieben, blieb der Ring in der Kohorte der vorliegenden Arbeit mit durchschnittlich $49,2 \pm 6,1$ mm in der Diastole weiter deutlich dilatiert (29). Dies könnte im Verlauf das Potential für weitere positive strukturelle Veränderungen geboten haben, während die Patienten in der Studie von Lurz et al. durch den initial kleineren Diameter einen schon beinahe physiologischen Diameter nach der Intervention erreichten. Dies könnte eine weitere Reduktion verhindert haben. Insgesamt unterschieden sich jedoch die absoluten Werte der Diameter-Reduktion kaum, obwohl der Annulus, und damit möglicherweise auch der Koaptationsdefekt, in der vorliegenden Studie deutlich größer waren. Diese dennoch ähnlichen Ergebnisse könnten auf die vermehrte Verwendung der größeren Implantate in der vorliegenden Arbeit zurückzuführen sein, welche eine TR auch bei größeren Defekten effektiv

verkleinern (112). Hinweise darauf gibt auch ein Fallbericht von Andreas et al., in welchem von unerwartet hoher Reduktion des Annulus-Diameters nach Verwendung des MitraClip® XTR berichtet wurde und die Studie von Braun et al., in welcher ebenfalls von einer effektiven Reduktion des Annulus-Diameters bei deutlich dilatiertem Annulus berichtet wurde (121, 122). Kitamura et al. zeigten zudem eine sehr potente Verkleinerung des TK-Annulus nach Verwendung des PASCAL®-Systems, wobei mit einem Diameter von 40 ± 7 mm nach der Intervention ebenfalls ein beinahe physiologischer Wert erreicht wurde und nach einem Jahr keine weitere Reduktion des Diameters stattfand (30).

Somit könnte die in dieser Studie beobachtete weitere Reduktion des Ring-Diameters in septal-lateraler Ausdehnung einen Hinweis auf ein weiteres positives kardiales Remodeling im Langzeitverlauf geben.

Die übrigen strukturellen Parameter des rechten Herzens zeigten ausnahmslos eine signifikante Reduktion ihrer echokardiographischen Dimensionen sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeitverlauf (Vgl. Tbl. 15-16). Der RVEDD wurde dabei in der PLAX bestimmt und nicht wie üblicherweise im 4CV, was die absoluten Werte ggf. nicht direkt vergleichbar zu anderen Studien macht. Allerdings sind ebenfalls das RV:LV-Verhältnis, RV-Flächen und RA-Fläche im 4CV bestimmt worden, was den allgemeingültigen Empfehlungen zur echokardiographischen Bestimmung dieser Parameter entspricht (8). Diese strukturellen Veränderungen könnten, wie von Rommel et al. postuliert, vor allem auf die kurzfristigen hämodynamischen Effekte der Intervention zurückzuführen sein (117). So könnten durch die verminderte VOL des RV seine kavitären Dimensionen reduziert worden sein und durch den reduzierten Rückstrom des Blutes in das RA auch dieses an Größe verloren haben. Die Konsequenz bei gleichbleibender Nachlast würde einen erhöhten Vorwärtsfluss über die Pulmonalklappe ergeben, welcher sich in einer verbesserten LV-Füllung darstellen würde (117, 123). Die vorliegende Studie kann diese Hypothese durchaus stützen, da sowohl die Größe von RV und RA abnahmen als auch die Größe des LV im Verhältnis zunahm. Das veränderte RV:LV-Verhältnis zugunsten des LV könnte somit als Hinweis auf die verbesserte Füllung des LV und die gleichzeitige Abnahme der Volumenbelastung des RV interpretiert werden. Ein aufgrund dieser Hypothesen zu erwartendes erhöhtes Herzzeitvolumen nach der Intervention wurde beschrieben (124). Eine weitere Reduktion mit statistischer Signifikanz im direkten Vergleich zwischen 30d-FU und 1y-FU zeigte hingegen nur der RVESA, wobei auch RVEDA und RVEDD gleichgerichtete Tendenzen aufwiesen. Auch Lurz et al. konnten eine anhaltende Verkleinerung des RV im Kurz- und Langzeitverlauf nach der Intervention beobachten, welche durch den RVEDD repräsentiert war und eine weitere Reduktion im direkten Vergleich zwischen 30d-FU und 1y-FU zeigte. Unklar scheint, warum sich bei Lurz et al. nicht ebenfalls eine weitere Reduktion des TK-Annulus synchron zum RVEDD ergab, zumal zusätzlich von einer weiteren Abnahme des TR-Grades berichtet wurde. Ursachen dafür könnten zum einen die komplexe Anatomie des RV sein, welche sich nicht ausreichend

anhand zweier echokardiographischer Messwerte endgültig beurteilen lässt und zum anderen die bereits erwähnte Abnahme des TK-Annulus auf beinahe physiologische Dimensionen schon im 30d-FU bei Lurz et al. (29). Das RA zeigte keine weitere signifikante Veränderung im direkten Vergleich zwischen 30d-FU und 1y-FU, was auch Lurz et al. sowie Rommel et al. gleichermaßen beobachten konnten (29, 117). Dies könnte auf die insgesamt hohe Prävalenz von Vorhofflimmern zurückzuführen sein, welches in den meisten Fällen vermutlich schon über einen langen Zeitraum bestand. Aufgrund der chronischen VOL ist es möglich, dass sich ein circulus vitiosus mit strukturellem und elektrischem atrialem Remodeling eingestellt hat, welches nur schwer zu therapieren ist (125). Zudem wurde in der vorliegenden Arbeit, wie auch in anderen T-TEER -Studien, keine komplette Aufhebung der TR erreicht, was eine anhaltende, wenn auch reduzierte VOL und POL für das RA bedeuten dürfte.

Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Erkenntnisse der aktuellen Studienlage bezüglich struktureller Veränderungen nach der Intervention (28, 29, 117). Darüber hinaus geben sie Hinweise darauf, dass auch nach den Effekten im Kurzzeitverlauf ein weiterer positiver struktureller Umbau des RV stattfinden könnte. Diese Erkenntnisse könnten nicht nur den Einfluss auf die anhaltende klinische Verbesserung im Langzeitverlauf erklären, sondern vermutlich auch prognostische Relevanz besitzen (28).

Auch die Funktion des rechten Herzens wurde im Verlauf vor und nach der Intervention echokardiographisch evaluiert. Vor der Intervention zeigten die Patienten mit einer mittleren TAPSE von $17,2 \pm 4,3$ mm und einer RVFAC von $36,5 \pm 6,2$ % (Vgl. Tbl. 18) echokardiographisch definitionsgemäß eine noch befriedigende, nicht hochgradig eingeschränkte RV-Funktion, welche jedoch in Kombination mit der klinischen Präsentation der Patienten durchaus als RV-Dysfunktion/ -insuffizienz interpretiert werden konnte (26).

Die RV-Funktion ergibt sich aus der Vorlast, der Kontraktilität und der Nachlast. Dabei moduliert sich die RV-Funktion insbesondere in Abhängigkeit von der Nachlast (21). Geometrie und Funktion des RV sind stark abhängig von Volumenbeladung und Druckverhältnissen und sollten somit immer im Kontext der Nachlast beurteilt werden (21). Die RV-Funktion ist vermindert, wenn kompensatorische Mechanismen zur Aufrechterhaltung des Schlagvolumens versagen (26). Diese bestehen im Wesentlichen aus der zunächst homeometrischen Anpassung der Kontraktilität an eine erhöhte Nachlast. Nachfolgend beginnt eine maladaptive heterometrischen Adaptation mit Dilatation bzw. Vergrößerung des enddiastolischen Volumens, um durch eine erhöhte Vorlast das Schlagvolumen zu erhalten. Ist der RV nicht mehr in der Lage, sich an die ihm anliegende Nachlast mit adäquater Kontraktilitätssteigerung anzupassen, so findet ein „Uncoupling“ zwischen RV und Pulmonalarterien-System statt, welches ein vermindertes orthogrades Schlagvolumen und somit ein reduziertes HZV bedingt (21, 43).

Eine schwere TR, wie sie vor der Intervention bei allen Patienten dieser Studie vorlag, ermöglicht dem RV in der Systole einen Teil seines Volumens in das weniger resistente RA abzugeben und so seine Auswurffraktion (RVEF) aufrechtzuerhalten. Die RVEF kann durch die TAPSE und die RVFAC abgeschätzt werden, jedoch beschreiben diese Parameter den Auswurf des RV ungeachtet der Richtung des ausgeworfenen Blutes (126). So kann die RV-Funktion bemessen an konventionellen echokardiographischen Parametern wie der TAPSE oder der RVFAC überschätzt werden. Man spricht von einer Pseudonormalisierung. Durch den Auswurf eines relevanten Anteils des RV-Schlagvolumens in das weniger resistente RA während der Systole kann die RVEF bzw. ihre Abschätzung durch TAPSE oder RVFAC größer erscheinen als sie es wären, wenn all das Blutvolumen gegen den höheren Widerstand im Lungenkreislauf ausgeworfen werden müsste (21, 126). Es kann bei schwerer TR also eine normale TAPSE bzw. RVFAC vorliegen, obwohl schon eine RV-Dysfunktion besteht.

Der Einfluss der T-TEER auf die RV-Funktion ist laut aktueller Studienlage unklar (36).

Im Rahmen des 30d-FU war eine signifikante Reduktion der TAPSE auf $15,8 \pm 3,8$ mm zu verzeichnen. Nach einem Jahr war diese mit $16,8 \pm 4,5$ mm nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert vor der Intervention. Der direkte Vergleich zwischen der TAPSE im 30d-FU und im 1y-FU beschrieb hingegen eine signifikante Steigerung der TAPSE (Vgl. Tbl. 9). Diese Ergebnisse sind nur zum Teil kongruent mit anderen aktuellen T-TEER-Studien. In der Mehrzahl der Fälle wird im Kurzzeitverlauf von einer nahezu unveränderten, jedoch nicht signifikanten Reduktion der TAPSE nach der Intervention berichtet (28, 30, 117, 121). Im Rahmen der TRILUMINATE-Studie wurde keine Veränderung der TAPSE nach 30 Tagen beobachtet (29). Ähnliches beschrieben auch Kodali et al. (98). Brener et al. berichteten von einer insgesamt reduzierten TAPSE nach der Intervention. Sie konnten zeigen, dass Patienten mit einer hohen Ratio von TAPSE/sPAP, als Surrogatparameter für das RV-PA-Coupling, vor der Intervention und einem Abfall dieser Ratio nach der Intervention ein besseres Überleben nach einem Jahr hatten, als solche Patienten, bei welchen diese Ratio unverändert blieb (127). Ein Abfall der TAPSE/sPAP-Ratio nach der Intervention bedeutete einen Abfall der TAPSE und/oder einen Anstieg des sPAP nach der Intervention. Brener et al. postulieren für diese Beobachtung eine erfolgreiche Adaptation des RV an die neuen Druck- und Volumenverhältnisse nach der Intervention (127). Diese Berichte weisen auf die inhomogene Entwicklung der TAPSE im Kurzzeitverlauf der aktuellen Studien hin, was die valide Interpretation ihrer Bedeutung im Rahmen der TR und der T-TEER komplex macht. Bei schwerer TR und starker Dilatation der RV-Dimension ist die TAPSE nur noch mäßig gut mit der RVEF korreliert (128). Die eindimensionale longitudinale Bewegung des RV, wie sie durch die TAPSE registriert wird, ist eine Simplifikation der RVEF, welche der komplexen Anatomie des RV insbesondere unter pathologischen Bedingungen vermutlich nicht gerecht wird (21). Die im Mittel noch erhaltene TAPSE und RVFAC der Studienpopulation dieser Arbeit kann die Vermutung einer Pseudonormalisierung zulassen, da alle Patientin eine schwere TR

aufwiesen. Der signifikante Abfall der TAPSE im Kurzzeitverlauf nach der Intervention könnte mit der Demaskierung einer initialen Pseudonormalisierung, aber auch durch die indirekte Annuloplastie durch die T-TEER erklärt werden. Die TAPSE ist abhängig von der Ringbewegung und den basalen RV-Segmenten, welche durch die T-TEER direkt beeinflusst sein könnten. Insbesondere in Zusammenschau mit der erhaltenen RVFAC im 30d-FU scheint diese Überlegung plausibel. Auch nach chirurgischer Annuloplastie wurde beobachtet, dass sich die TAPSE reduziert, die RVFAC jedoch erhalten bleibt. Dieses Phänomen scheint jedoch noch nicht abschließend ätiologisch erklärbar zu sein (129).

Brener et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass eine erfolgreiche Intervention mit einer nach 30 Tagen messbaren Reduktion der TAPSE/sPAP-Ratio überraschenderweise mit einer besseren Prognose assoziiert war als der Patienten, die eine unveränderte Ratio aufwiesen (127). Diese Beobachtungen stimmen mit der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen verminderten TAPSE in Kombination mit dem echokardiographisch unverändertem RVESP im Kurzzeitverlauf überein. Würde die verminderte TAPSE nach der Intervention wirklich eine Verschlechterung der RV-Funktion in diesem Kontext anzeigen, so wäre bei erhöhtem oder unverändertem RVESP ein wahres „Uncoupling“ und damit eine weitere Dilatation der rechtskardialen Binnenräume zu erwarten. Wäre dieses formal beobachtete „Uncoupling“ also tatsächlich Ausdruck einer weiter fortgeschrittenen Funktionseinschränkung des RV nach der Intervention, so hätten diese Patienten vermutlich keine Verbesserung ihrer Klinik und Prognose erfahren, so wie es Brener et al. beschreiben konnten (127).

In der vorliegenden Arbeit konnten eine signifikante Zunahme der TAPSE zwischen 30d-FU und 1y-FU in etwa zurück auf das Ausgangsniveau beobachtet werden. Vor dem Hintergrund der stabil reduzierten TR-Schweregrade ist dies a.e. als reale Erholung der longitudinalen Kontraktion des RV nach Veränderung der Ladungsverhältnisse zu interpretieren. Kongruent dazu zeigte sich die RVFAC im Kurzzeitverlauf stabil und nach einem Jahr signifikant verbessert. Schmeisser et al. beschrieben die RVFAC als womöglich besseren Coupling-Parameter als die TAPSE, da dieser die radiale und longitudinale Kontraktion des RV berücksichtige (63). Die RVFAC ist zwar ähnlich anfällig für eine tendenzielle Überschätzung der RV-Funktion bei schwerer TR wie die TAPSE, ist jedoch eine zweidimensionale, volumenbasierte Messung, welche sowohl radiale als auch longitudinale Bewegungen des RV berücksichtigt und damit schon a priori eine bessere Abschätzung der RVEF gewährleisten kann (130). Die normalerweise vorherrschende longitudinale Kontraktion des RV (v.a. durch die TAPSE repräsentiert) kann unter pathologischen Bedingungen, wie z.B. in einem kombiniert volumen- und drucküberladenen RV, abnehmen und durch ein zunehmend radiales Kontraktionsmuster ersetzt werden, um die RVEF aufrechtzuerhalten (60). Kresoja et al. bestätigen diese Annahme durch eine MRT-Studie hinsichtlich verschiedener Kontraktionsmuster des RV nach interventioneller TK-Reparatur. Sie konnten zeigen, dass die longitudinale Kontraktion nicht in der Lage ist, das komplexe Verhalten des RV im Rahmen

der schweren TR und ihrer Aufhebung widerzuspiegeln, da die longitudinale Kontraktion oft reduziert ist, obwohl die RV-Funktion noch erhalten sein kann (60). Diese Ergebnisse könnten auch eine mögliche Erklärung für die Beobachtungen der vorliegenden Studie liefern, in denen die RVFAC eine andere Entwicklung zeigte als die TAPSE.

Die RVFAC blieb im Kurzzeitverlauf stabil bei gleichzeitig reduzierter TAPSE und war nach einem Jahr signifikant verbessert, bei gleichzeitig unverändertem mittleren RVESP. Die erhaltene RVFAC lässt bei echokardiographisch unveränderter Nachlast (hier vereinfacht durch den RVESP und RV-Diameter repräsentiert) und damit stabilem Verhältnis von RVFAC und RVESP bei gleichzeitig signifikant reduzierter TR, einen gesteigerten orthograden Auswurf des RV vermuten (21, 123). Dieser Hypothese folgend postulieren Rommel et al. eine mögliche Ökonomisierung der RV-Arbeit nach der Intervention durch verbesserte myokardiale Sauerstoffausschöpfung und eine verbesserte Nutzung des Frank-Starling-Mechanismus infolge der verminderten VOL des RV (117). Diese Mechanismen ergeben zwar eine unverändert gemessene RVEF und ein gleichbleibendes globales RV-Schlagvolumen im Kurzzeitverlauf nach der Intervention, jedoch eine Zunahme des effektiven orthograden RV-Schlagvolumens. Folglich resultiert bei stabiler RVFAC und gleichzeitig echokardiographisch unverändertem RVESP sehr wahrscheinlich eine effektivere orthograde Auswurfleistung des RV. Der eigentlich zu erwartende Anstieg der Nachlast durch den nun erhöhten pulmonalarteriellen Blutfluss bleibt scheinbar aus und kann offenbar durch die nach der Intervention veränderten Ladungsverhältnisse des RV und LV und einer gleichzeitigen Zunahme der Kontraktilität des RV in Balance gehalten werden (117, 123).

Im Gegensatz dazu kann ein Missverhältnis von RV-Funktion und deutlicher postinterventioneller Nachlasterhöhung auch zu einer akuten Dekompensation mit Dilatation des RV führen (69). Durch das ganz überwiegende Ausbleiben einer akuten und auch langfristigen Dekompensation der Patienten in der vorliegenden Arbeit und der verbesserten funktionellen Parameter über ein Jahr ist somit insgesamt am ehesten von einer verbesserten RV-Funktion bzw. Effektivität seiner Arbeit auszugehen.

Es existiert ein Fallbericht, welcher die direkt invasiv gemessenen hämodynamischen Konsequenzen der Intervention beschreibt (123). Dieser stützt die angeführte Argumentation einer effektiveren Arbeit des RV nach der Intervention, welche wahrscheinlich aus einer verbesserten myokardialen Kontraktilität infolge der verminderten VOL resultiert. Dabei konnte die invasive Messung des Herzzyklus auch einen nahezu gleichbleibenden RVESP bei gesteigertem orthogradem, pulmonalen Fluss nach der Intervention zeigen, was ebenso mit einer verbesserten Füllung des LV assoziiert war (123). Außerdem beschrieben van Enden et al. dabei ein auf das Doppelte gestiegenes „Coupling“ zwischen RV und PA, was auf die invasiv gemessene Zunahme der RV-Kontraktilität bei gleichbleibender Nachlast zurückzuführen war (123). Auch wenn dies nur eine Fallbeschreibung darstellt, ist diese jedoch zumindest theoretisch kongruent mit den o.g. echokardiographischen Beobachtungen der

vorliegenden Arbeit. Sie unterstreicht die Hypothese der ökonomisierten RV-Funktion mit effektiverem orthograden Auswurf.

Insgesamt ist auch eine echte Reduktion der TAPSE nach T-TEER nicht unplausibel. Immerhin wird durch die Rekrutierung des vorherigen Regurgitationsvolumens durch die Reduktion der TR eine zumindest theoretische Nachlasthöhung durch den erhöhten Blutfluss im Lungenkreislauf denkbar. Da die Hauptarbeit des RV unter physiologischen Bedingungen in longitudinaler Richtung stattfindet, wäre also eine Reduktion der TAPSE durch die Nachlasthöhung möglich. Die Zunahme der TAPSE auf ihr Ausgangsniveau zwischen 30d-FU und 1y-FU sowie die signifikante Zunahme der RVFAC könnten dann Ausdruck einer initialen „Volumenentladung“ des RV mit anschließender realer Funktionsverbesserung des RV unter verbesserten Ladungsverhältnissen im Langzeitverlauf sein. Ob sich kurz nach der Intervention durch die akut reduzierte Vorlast und zumindest theoretisch erhöhte Nachlast zunächst eine wirkliche Verschlechterung der RV-Funktion einstellt, kann schlussendlich nur durch weitere Analysen verifiziert werden, welche beispielsweise die Evaluation von RV-Kontraktilität und -Auswurf einbeziehen (21). Vor dem Hintergrund der signifikanten klinischen Verbesserung mit Reduktion der Ödeme und des NYHA-Status der Patienten scheint eine akute Verschlechterung der RV-Funktion auf Basis der vorliegenden Daten nicht sehr wahrscheinlich. Warum die TAPSE im Kurzzeitverlauf gerade in der vorliegenden Arbeit wie auch in der Arbeit von Brener et al. signifikant reduziert war und in vergleichbaren Studien nicht, bleibt unter o.g. Limitationen der TAPSE spekulativ (127). Denkbar sind subtile Unterschiede der doch eher geringen Stichprobengrößen der T-TEER -Studien und der fehlenden Analyse von Subgruppen aufgrund des inhomogenen Verhaltens der TAPSE. Außerdem könnte der im Vergleich deutlich dilatierte mittlere TK-Annulus in der vorliegenden Studien-Kohorte die TAPSE zusätzlich verändert haben. Um vor einer Intervention eine subtilere RV-Dysfunktion besser abschätzen zu können, könnte die echokardiographische Strain-Analyse akkuratere Ergebnisse liefern (126).

Diese synchrone Verbesserung der RVFAC und die Erholung der TAPSE im Langzeitverlauf in Verbindung mit den stabil reduzierten Dimensionen des rechten Herzens sowie der weiteren Reduktion des TK-Annulus könnten also insgesamt einen Hinweis auf ein weiteres positives funktionelles und strukturelles Remodeling des rechten Herzens abseits der akuten hämodynamischen Änderungen sein.

In Anbetracht des Alters und der mannigfaltigen kardiovaskulären Krankheitsgeschichte der Patienten scheint eine solche Beobachtung dieser sonst progredienten Erkrankung vielversprechend. Es scheint weder möglich noch sinnvoll, die Funktion und das „Remodeling“ des rechten Herzens T-TEER an einem einzigen konventionellen Parameter festzumachen. Vielmehr scheint die Zusammenschau aus mehreren strukturellen und funktionellen

Parametern der Echokardiographie sowie des klinischen Verlaufs wichtige Informationen über den Status des rechten Herzens zu geben.

Es scheint nach T-TEER zunächst zu einer „Volumenentladung“ des rechten Herzens im Kurzzeitverlauf zu kommen, was sich in der signifikanten Reduktion der Dimensionen des rechten Herzens widerspiegelt. Im Anschluss kann eine reale Funktionsverbesserung im Langzeitverlauf bei veränderten Ladungsverhältnisse durch Reduktion der TR postuliert werden. Insgesamt scheint es also anhand der echokardiographischen Messwerte zu einem reversen Remodeling der untersuchten Studienpopulation nach T-TEER zu kommen.

Die Wichtigkeit der Frage nach einem potentiellen reversen Remodeling nach T-TEER wird nach den Ergebnissen von Patlolla et al. deutlich, die zeigen konnten, dass das Auftreten eines reversen Remodelings nach operativer Therapie einer TR prognostische Relevanz besitzt (31).

5.3 Laborchemische Messwerte

Die wiederholten Messungen ausgewählter Laborparameter sollten in der vorliegenden Studie insbesondere zusätzliche Informationen zur Verlaufsbeurteilung der Kongestion als indirekter Marker für die Rechtsherzfunktion und die Herzinsuffizienz parallel zur echokardiographischen sowie klinischen Entwicklung der Patienten liefern.

Dabei zeigte das BNP als etablierter Marker für Druck- und Volumenbelastung des Herzens im Rahmen des 30d-FU keine Änderung im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Intervention und blieb auf einem erhöhten Niveau stabil. Mit einem initial medianen BNP > 500 pg/ml übertraf die vorliegende Population den laborspezifischen Referenzwert der Unimedizin Mainz von < 100 pg/ml deutlich und war damit als pathologisch zu werten.

Im 1y-FU hingegen war eine signifikante Reduktion des BNP sowohl im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Intervention als auch im Vergleich zum Zeitpunkt des 30d-FU zu beobachten. Das BNP ist im Rahmen der HF insbesondere ein etablierter Marker für Volumen- und/oder Druckbelastung des linken Herzens, welches mit seinem größeren Muskelanteil auch den vermeintlich größeren Anteil an der Freisetzung des BNP beiträgt (72). Troisi et al. konnten durch einfache Korrelationsstudien einen tendenziellen Zusammenhang zwischen der Schwere einer TR und Höhe des BNP-Spiegels zeigen (131). Vor allem die Kombination aus RV-Dysfunktion und reduzierter LVEF scheint bei isolierter TR die größte hämodynamische kardiale Belastung darzustellen, was sich in hohen BNP-Spiegeln äußert (132). Auch unabhängig von Alter, NYHA-Klasse oder LV-Ejektionsfraktion konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass die Höhe des BNP-Spiegels ein Prädiktor für die Mortalität darstellt (74). Im Rahmen der chronischen HF ist ein im Verlauf steigender BNP-Spiegel mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und ein fallender BNP-Spiegel mit einem sinkenden kardiovaskulären Risiko assoziiert (72). Folglich scheint anhand der Entwicklung dieses Parameters auch eine prognostische Abschätzung im Rahmen der chronischen HF möglich zu sein (72).

Insgesamt sind jedoch absolute Werte des BNP aufgrund mannigfaltiger Einflussfaktoren wie insbesondere Alter, Nierenfunktion und Geschlecht schwierig zu beurteilen (72). Da in der vorliegenden Studie überwiegend sehr alte, multipel vorerkrankte und daraus resultierend nicht gänzlich uniform behandelte Patienten untersucht wurden, kann die genaue Ursache der o.g. Änderungen, auch aufgrund des nicht-kontrollierten Charakters der Studie, nicht abschließend kausal zugeordnet werden. Allerdings kann der Verlauf des BNP in Zusammenschau von Klinik, Echokardiographie und anderen laborchemischen Parametern Hinweise auf die hämodynamische Entwicklung der Herzinsuffizienz geben.

Unklar ist, warum das BNP im 30d-FU keine Änderung zum Ausgangswert zeigte, obwohl bereits echokardiographische und klinische Änderungen eintraten. Eine Erklärung dafür könnten möglicherweise komplexe Adaptionsvorgänge des Herzens an die veränderte hämodynamische Situation sein, welche insbesondere im insgesamt hohen Alter der Patienten längere Zeit in Anspruch nehmen könnten und folglich noch nicht im 30d-FU beobachtet werden konnten. Dabei könnte das unveränderte BNP eine zunächst fortbestehende intravasale VOL des gesamten Systems andeuten, welche durch die Mobilisation der Ödeme entstanden sein könnte, die im 30d-FU signifikant rückläufig waren. Dieses, aufgrund verminderter Kongestion mobilisierte Volumen kann womöglich erst langsam im Verlauf über die Nieren ausgeschieden werden. Eine weitere mögliche Erklärung für die fehlende Änderung des BNP im 30d-FU könnte ein erhöhtes Füllungsvolumen des linken Herzens mit konsekutiv erhöhtem enddiastolischen Füllungsdruck durch ein erhöhtes Vorwärtsschlagvolumen des RV sein, an welche das Herz erst im Langzeitverlauf so adaptieren kann, dass eine insgesamt verminderte Wandspannung des LV resultiert. Die signifikant reduzierte RV:LV-Ratio nach der Intervention könnte auf diese gesteigerten Ladungsvolumina des LV hinweisen. Des Weiteren besteht außerdem die Möglichkeit, dass es nach der Intervention tatsächlich zu einer mittelfristigen Mehrbelastung des RV durch eine Nachlasterhöhung gekommen ist, welche sich auch durch die im Kurzzeitverlauf reduzierte TAPSE geäußert haben könnte. Zumindest echokardiographisch ergab sich abseits der reduzierten TAPSE allerdings kein Hinweis auf eine deutliche Nachlasterhöhung für den RV und ein signifikanter Anstieg des RVESP blieb aus. Die Beurteilung des BNP im 1y-FU kann aufgrund der mannigfaltigen Einflussfaktoren nur sinnvoll in Zusammenschau aller Ergebnisse erfolgen. So reduzierte sich das BNP im 1y-FU synchron mit der signifikant verbesserten TAPSE im Vergleich zum 30d-FU. Außerdem war im 1y-FU eine signifikant erhöhten RVFAC im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Intervention zu beobachten. Auch die Dimensionen des rechten Herzens waren über ein Jahr stabil reduziert, teilweise sogar mit progredienter Reduktion im Jahresverlauf. Auch die anhaltend verbesserte Klinik der Patienten wurde durch das signifikant reduzierte BNP im 1y-FU unterstrichen. Orban et al. konnten in ihrer Kohorte bereits nach sechs Monaten eine deutlichere Reduktion des NT-pro-BNP beobachten, sofern die Patienten ein bestimmtes Maß an positivem Remodeling gezeigt hatten (28). Diese synchronen Änderungen der RV-

Dimensionen und des natriuretischen Peptids scheinen dabei auch im Kontext der TR prognostische Implikationen zu haben (28). Rommel et al. konnten hingegen nach sechs Monaten keine signifikante Änderung beobachten, wobei gleichzeitig, anders als in der Kohorte der vorliegenden Arbeit, auch keine Änderung der RV-Funktion im TTE zu beobachten war. Auch konnten keine weiteren Veränderungen abseits der nach einem Monat beschriebenen Effekte beobachtet werden (117).

Die teilweise deutlichen Unterschiede aktueller Studienergebnisse verdeutlichen die Komplexität der Erkrankung und die Bedeutung der korrekten Patientenselektion für die T-TEER. Insbesondere der prognostische Nutzen des BNP im Kontext der TR ist dabei noch unzureichend evident (76). Die vorliegende Arbeit konnte jedoch zeigen, dass die akuten echokardiographischen sowie klinischen Effekte nach der Intervention über ein Jahr nicht nur erhalten, sondern teilweise im Langzeitverlauf noch zusätzlich verbessert werden konnten und darüber hinaus mit einem signifikanten Rückgang des BNP, einem etablierten Marker der Herzinsuffizienz, vergesellschaftet waren. Der Grund für die Reduktion des BNP bleibt abschließend spekulativ, ist jedoch insbesondere vor dem Hintergrund einer dezenten, aber signifikant reduzierten GFR im 1y-FU bemerkenswert. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Bezug auf die Entwicklung der BNP-Spiegel im Langzeitverlauf unterstreichen die Hypothese einer Verbesserung der RV-Funktion und Besserung der HF nach T-TEER. Sie könnten außerdem einen wichtigen Anhalt für einen nicht nur klinischen Nutzen, sondern ggf. auch prognostischen Vorteil der T-TEER bieten.

Im Hinblick auf die positive Entwicklung der klinischen Situation, der echokardiographischen Parameter und die Änderung anderer laborchemischer Parameter wäre auch eine Verbesserung der Nierenfunktion im 1y-FU zu erwarten gewesen, welche jedoch nicht eintrat. Die Nierenfunktion im 30d-FU war hingegen im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Intervention erhalten. Generell ist der distinkte Einfluss von RV-Dysfunktion, TR und insbesondere des T-TEER auf die Nierenfunktion weitgehend unklar. Obwohl der genaue Pathomechanismus nicht eindeutig identifiziert ist, bestehen Assoziationen zwischen schwerer RV-Dysfunktion und CKD im Sinne eines kardioresnalen Syndroms durch Vorwärtsversagen und Kongestion (46, 80). Dabei ist die Nierenfunktion multifaktoriell u.a. von LV-Ejektionsfraktion, Alter, kardiovaskulärem Risikoprofil und Medikation beeinflusst, was eine kausale Zuordnung der verantwortlichen Mechanismen im engeren Sinne kompliziert (46). Auch Karam et al. konnten in ihrer Untersuchung einer sehr ähnlichen Studienpopulation sechs Monate nach der T-TEER keine Verbesserung der Nierenfunktion feststellen, lediglich eine Stabilisierung, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit im 30d-FU vorlag (81). Sie werteten in ihrer Arbeit bereits die Erhaltung der Nierenfunktion 6 Monate nach Intervention als positives Ergebnis, da der spontane Verlauf der schweren TR typischerweise mit einer fortschreitenden Verschlechterung einhergeht (81).

Die Gründe für eine abnehmende Nierenfunktion im Langzeitverlauf der vorliegenden Studienpopulation können aufgrund der komplexen Physiologie der Nierenfunktion sehr vielfältig sein. Denkbar wären nicht nur eine veränderte linksventrikuläre Funktion, sondern beispielsweise auch ein Fortschreiten der CKD im Zusammenhang anderer vorliegender kardiovaskulärer Erkrankungen wie z.B. der Atherosklerose, welche in Form einer KHK in 60,5% der Fälle vorlag oder auch des Diabetes mellitus, welcher in 25% der Fälle vorlag. Ebenfalls nicht auszuschließen sind primäre Erkrankungen sowie herzunabhängige sekundäre Veränderungen der Nieren, welche in der vorliegenden Studienpopulation im Verlauf progredient gewesen sein könnten. Diese Effekte könnten sich auf die schon physiologische Abnahme der GFR von etwa 1ml/min/1,73 m² KÖ pro Jahr ab dem ca. 45. Lebensjahr addieren. Des Weiteren besteht auch die Möglichkeit, dass Medikationen in der anschließenden ambulanten Versorgung geändert wurden und beispielsweise Dosierungen von Diuretika nicht angepasst wurden, sodass die verminderte GFR durch anhaltende dezent hypovolämische Zustände erklärbar sein könnte (78). Taramasso et al. postulieren dazu ein mögliches verbessertes Ansprechen der Patienten auf die medikamentöse Therapie durch die verringerte Kongestion nach der Intervention (92). Dies würde bei einer gleichbleibenden Diuretika-Dosis nach der Intervention zwar ein vermehrtes Ausscheiden von Flüssigkeit bedeuten, was auch am Rückgang der Ödeme nachzuvollziehen ist, sekundär jedoch ggf. auch eine verminderte Perfusion der Nieren mit abnehmender glomerulärer Filtration verursachen. Ebenso könnte eine nicht gemessene ambulante medikamentöse Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion beigetragen haben, welche von weitaus komplexeren Mechanismen als der reinen objektivierbaren Herzfunktion abhängig ist (78). Allein der Beginn bzw. die Steigerung von ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten/ARNI kann für eine Reduktion der GFR sorgen (77). Somit ist es möglich, dass die T-TEER im Langzeitverlauf eine im höheren Alter vorliegende moderate bis schwere CKD insbesondere bei multimodal erkrankten Patienten z.B. aufgrund irreversibler Organschäden kaum beeinflussen kann.

Eine Reduktion der Kongestion nach der T-TEER war insbesondere aufgrund veränderter hepatischer und inflammatorischer Laborparameter sowie dem Rückgang von Ödemen zu vermuten (46, 81). So war im 30d-FU eine signifikante Senkung des Inflammationsmarkers CRP zu beobachten, die γ -GT als Zeichen der Leberbelastung zeigte nur eine Tendenz zu sinkenden Werten. Im Rahmen des 1y-FU waren schließlich sowohl CRP als auch γ -GT signifikant im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Intervention vermindert, wobei das CRP im Jahresverlauf stabil reduziert blieb. Vor der Intervention stellte sich die γ -GT sowohl im Mittel als auch im Median pathologisch erhöht dar, das CRP konnte mit einem Mittelwert > 7 mg/L und einem Median von > 4 mg/L als dezent bzw. subklinisch erhöht eingeordnet werden.

Pathologische Werte des CRP und der γ -GT sind im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz, ungeachtet ihrer Ätiologie, miteinander assoziiert und haben insbesondere bei gleichzeitig erhöhtem BNP prognostische Relevanz (84, 133). Nicht zuletzt, weil diese Parameter systemische Inflammation bedeuten können, welche eine Herzinsuffizienz unterhalten oder für ihre Progredienz sorgen kann (88, 133). Der Hauptmechanismus ist dabei noch nicht endgültig klar, jedoch scheint der Kongestion, wie sie insbesondere auch bei der TR und der Rechtsherzdysfunktion vorliegt, mit konsekutiver Leberstauung und Darmfunktionsstörungen eine große Bedeutung zuzukommen (47, 83, 88, 134). Die besondere Situation mit dem Fokus auf die TR bzw. die Evaluation dieser Mechanismen und Bedeutung im Rahmen des T-TEER ist weitgehend unbekannt. Es gibt Evidenz dafür, dass die Schwere einer TR mit der Höhe der Cholestaseparameter assoziiert sein kann (45). Auf Grundlage der pathophysiologischen Überlegungen könnte die Höhe der Cholestaseparameter und damit der γ -GT, welche u.a. mit einem erhöhten zentralvenösen Druck im Rahmen der chronischen HF assoziiert ist, den Grad der Kongestion anzeigen und damit ggf. auch neben anderen Parametern den Therapieverlauf abbilden (84, 133). Besler et al. beobachteten einen verbesserten nutritiven Zustand solcher Patienten, welche einen Monat nach der Intervention eine verminderte γ -GT und ein tendenziell reduziertes CRP aufwiesen (134). Diese Reduktion könnte in Verbindung mit dem verbesserten nutritiven Status der Patienten auf eine verminderte Kongestion im Splanchnicus-Gebiet hinweisen, was eine verminderte Enteropathie mit verbesserter Nahrungsaufnahme im Darm bedeuten könnte (134). Dabei könnte insbesondere das verminderte CRP auf weniger Bakterientranslokation durch die Darmwand zurückzuführen sein, von der angenommen wird, dass sie durch den gestauten Darmtrakt und konsekutive Mukosadefekte („leaky gut“) bei schwerer TR auftritt und eine chronische Entzündungsreaktion auslöst (47, 134).

Wie auch in der vorliegenden Studie waren Änderungen von CRP und γ -GT ebenfalls mit einer Reduktion des NT-pro-BNP bzw. BNP vergesellschaftet. Insgesamt könnten diese Beobachtungen mit vermindertem BNP sowie reduzierten Werten der γ -GT und des CRP auch positive prognostische Implikationen haben (134). Dies lassen auch Ergebnisse von Chen et al. nach chirurgischer Annuloplastie der TK vermuten, nach welcher Patienten mit einer verbesserten Leberfunktion weniger kardiovaskuläre Ereignisse zeigten als solche, bei denen keine Änderung der Leberfunktion beobachtet werden konnte (135). Insbesondere die stabile Reduktion des CRP im Langzeitverlauf könnte prognostische Relevanz im Hinblick auf Mortalität und Morbidität haben, was bereits aus anderen nicht-TR-assozierten Studien zur HF bekannt ist. So konnten Anand et al. in ihrer Interventionsstudie eine unabhängige Assoziation der Höhe des CRP mit der Schwere der HF sowie Mortalität und Morbidität feststellen (87). Ridker et al. zeigten in ihrer medikamentösen Interventionsstudie an einer überwiegend gesunden Population, dass sowohl niedrigere hsCRP-Spiegel als auch ihre Reduktion unter Therapie mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos

einhergehen (136). Es scheinen überwiegend moderat erhöhte CRP-Spiegel, wie man sie nicht bei akuter Infektion erwarten würde, im Rahmen der HF vorzukommen und prognostisch relevant zu sein. Dies legt auch eine Studie von Minami et al. nahe, welche am ehesten chronische CRP-Spiegel zwischen 3-10 mg/L in pathogenetischen Zusammenhang mit der chronischen Herzinsuffizienz brachte und für diese CRP-Elevation eine erhöhte Mortalität beobachtete (137).

In der vorliegenden Arbeit fand ein statistischer Ausschluss für den paarweisen Vergleich sehr hoher CRP-Werte statt, welche den Verdacht auf eine Infektion als Ursache der Erhöhung nahelegten. Dabei wurde der Grenzwert für den Einschluss bei einem CRP von < 40 mg/dl festgelegt, um extreme Werte bei möglichst geringem Fallzahlverlust auszuschließen.

Die in dieser Arbeit postinterventionell signifikante Reduktion des CRP in Kombination mit dem verbesserten klinischen Status der Patienten könnte mit einer besseren Kompensation der Herzinsuffizienz durch die T-TEER -Therapie erklärt werden. Einen Zusammenhang zwischen einem verbesserten klinischen Status und dem Rückgang inflammatorischer Marker nach Rekompensation einer dekompensierten HF konnten auch White et al. beobachten (90). Auch dort bestand vor der Behandlung der dekompensierten HF eine Erhöhung inflammatorischer Marker im Vergleich zu einer gesunden Population. Die Inflammation war dort nach medikamentös rekompensierender Therapie synchron mit einem verbesserten klinischen Status der Patienten signifikant rückläufig (90). Die vorliegende Arbeit zeigte zwar eine signifikante Reduktion von CRP und γ -GT, jedoch waren die absoluten Werte auch im 1y-FU noch pathologisch erhöht. Grund dafür könnte eine nur langsame Erholung der Leberfunktion und der enteralen Dysfunktion insbesondere im Hinblick auf das fortgeschrittene Alter der Patienten sein. Außerdem bestand in den allermeisten Fällen auch im 1y-FU noch eine residuelle TR, die immerhin in 46,6% der Fälle noch einen Grad ≥ 3 beschrieb und somit einer vollständigen Aufhebung der Kongestion entgegengewirkt haben könnte. Die dennoch beobachtete Reduktion dieser Parameter stützt jedoch die Einschätzung, dass allein die Reduktion der TR, auch wenn sie nicht vollständig aufgehoben wird, positive Effekte auf den Krankheitsverlauf zu haben scheint (29).

So konnte die vorliegende Studie zeigen, dass es auch im Langzeitverlauf nach der Intervention zu einer synchronen Reduktion laborchemischer Marker von Kongestion und HF kam, wobei gleichsamer Änderungen echokardiographischer und klinischer Parameter erhoben werden konnten. Dies gibt wichtige Hinweise auf eine mögliche partielle Reversibilität pathologischer Folgen der Kongestion (134). Dabei ist jedoch zu bedenken, dass insbesondere das CRP eine sterile oder septische Inflammation bedeuten kann und somit durch mannigfaltige andere Erkrankungen beeinflusst sein könnte. Der Schluss eines eindeutigen kausalen Zusammenhangs zwischen Intervention und reduziertem CRP ist aus den vorliegenden Daten auch aufgrund des nicht-kontrollierten Charakters der Studie nicht zulässig (89).

Karam et al. konnten sechs Monate nach Intervention zwar ebenfalls eine verbesserte Leberfunktion vermuten, allerdings beruhte ihre Beobachtung auf einer Änderung der ALT, wobei die γ -GT unverändert blieb (81). Dies verdeutlicht, dass die Mechanismen hinter der Leberfunktionsstörungen und die Bedeutung der einzelnen Messwerte noch unzureichend verstanden sind. Zudem waren in der Studie von Karam et al. die absoluten Werte der γ -GT vor der Intervention höher als in der vorliegenden Arbeit, sodass die Reversibilität auch mit dem richtigen Zeitpunkt der Intervention zusammenhängen könnte (81). Demnach ist derzeit noch unklar, welche Laborparameter schlussendlich eine prognostische und klinische Relevanz im besonderen Kontext der interventionellen Therapie der TR haben. Dies müssen weitere randomisierte und kontrollierte Analysen auf Grundlage dieser Arbeit zeigen.

Insgesamt legen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Zusammenschau der synchron reduzierten Messwerte von CRP, γ -GT und BNP einen Rückgang der Kongestion nach der T-TEER nahe. Sie unterstützen damit die beobachteten echokardiographischen und klinischen Veränderungen im Langzeitverlauf.

Die GLDH war im Mittel und Median weder vor der Intervention pathologisch erhöht, noch zeigte sie eine signifikante Änderung im Kurz- oder Langzeitverlauf. Dabei ist anzumerken, dass die Rolle der GLDH im Kontext der chronischen HF weitgehend unbekannt ist und sie gemeinhin als Marker für erheblichen Leberzellschaden gilt, wie er u.a. bei akuter RHF und akuter Stauung auftreten kann (85). Somit scheint eine andauernde massive Leberzellschädigung in der Studienpopulation nicht vorgelegen zu haben, was ggf. auch die Reversibilität der Cholestaseparameter ermöglicht haben könnte. Dies schließt einen vorliegenden Leberschaden natürlich nicht aus, gibt jedoch Hinweise darauf, dass im Kontext der chronischen TR eher subtilere Marker der beeinträchtigten Leber, wie beispielsweise die γ -GT, im Vordergrund stehen könnten.

Zusammenfassend unterstreichen die seriell erhobenen laborchemischen Parameter die postulierte verbesserte RV-Funktion nach der Intervention im Langzeitverlauf. Durch signifikante Reduktionen von BNP, CRP und γ -GT lassen sich verminderter kardialer Stress und eine rückläufige Kongestion nach der T-TEER vermuten. Die Nierenfunktion scheint nach der T-TEER keine Verbesserung zu erfahren.

5.4 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, welche bei der Interpretation der Ergebnisse und Beantwortung der Arbeitshypothese berücksichtigt werden müssen. Zunächst handelt es sich um eine monozentrische, nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte Studie mit retrospektiver Datenanalyse, welche in dem Modus der Datenverarbeitung vielen der derzeitigen Studien ähnelt (28, 111). Damit ist der Nachweis einer eindeutigen Kausalität zwischen den beobachteten Veränderungen und dem T-TEER-Verfahren eingeschränkt. Da

es mittlerweile Evidenz dafür gibt, dass der natürliche Verlauf einer schweren TR mit rein medikamentöser Therapie typischerweise progredient ist und diese Progredienz in der vorliegenden Arbeit nach der T-TEER nicht beobachtet werden konnte, kann dies die begründete Hypothese nahelegen, dass es nach der T-TEER im Langzeitverlauf zu einem strukturellen und funktionellen Remodeling des rechten Herzens kam (115).

Durch die Monozentrität und die Auswahl der Patienten für die T-TEER durch das Heart-Team kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden, welcher möglicherweise Patienten favorisiert haben könnte, bei denen ein positives Ergebnis eher zu erwarten war. Durch das Fehlen einer medikamentösen Standardisierung sowie einer rein medikamentös behandelten Kontrollgruppe, ist der Effekt der medikamentösen Therapie auf die Ergebnisse als Confounder nur schwer einzuschätzen. Ähnliche Limitationen hinsichtlich der fehlenden medikamentösen Standardisierung zeigen sich auch in vergleichbaren Studien (92, 111). Dieses Problem könnte durch die Erfassung der genauen Dosierung der Medikamente und durch anschließend gepaarte Analysen behoben werden. Im Hinblick auf mögliche Confounder ist außerdem zu erwähnen, dass zwischen dem Zeitpunkt des 30d-FU und 1y-FU keine medikamentösen, interventionellen oder operativen Therapien dokumentiert wurden, welche das Ergebnis im 1y-FU bidirektional verändert haben könnten. Gleichzeitig mit der Intervention an der TK fand in 17,1% der Fälle eine gleichzeitige interventionelle Therapie an der Mitralklappe statt. Dabei kann nicht genau abgeschätzt werden, wie groß der Anteil dieser Interventionen am Gesamteffekt war. Diese Limitationen haben jedoch auch vergleichbare Studien durch parallel zur TR behandelte MR inne (111). Der genaue Effekt der interventionellen Therapie der MR auf das rechte Herz und die TR ist bislang unzureichend untersucht (138). Eine Reduktion der TR nach interventioneller Behandlung der Mitralklappe scheint begleitend in einem Teil der Patientin möglich und scheint für sich genommen einen symptomatischen und prognostischen Nutzen zu haben. Eine Veränderung der TAPSE wurde hingegen nicht beschrieben (139).

Die Qualität der einzelnen Bildschleifen war durch verschiedene Ärzte, welche die Echokardiographie durchführten, wechselnd. Gleichwohl fand die retrospektive Datenanalyse aus Bildschleifen durch einen einzelnen Untersucher (P.G.) statt, was durch die dadurch gegebene Uniformität einen gewissen Ausgleich schafft. Gleichzeitig kann hierdurch ein Bias durch Erwartungswerte in verschiedene Richtungen nicht ausgeschlossen werden.

Durch die relativ hohe Zahl an Patienten, die sich nach der Intervention nicht mehr zu den FU-Terminen vorstellte, war die Fallzahl für die longitudinale Erfassung der Parameter über ein Jahr eher gering. Dennoch ist die Dimension der Fallzahl mit einigen gegenwärtig wichtigen hypothesenbildenden Studien vergleichbar (28, 29). Es ist theoretisch denkbar, dass sich die Ergebnisse in dieser Studie mit einer höheren Fallzahl durch höhere Wiedervorstellungsraten anders dargestellt hätten. Die ausbleibende Wiedervorstellung könnte viele verschiedene Ursachen gehabt haben, z.B. die teilweise sehr lange Anreise an die Universitätsmedizin

Mainz, Unzufriedenheit mit der Intervention bzw. deren Ergebnis oder ein sehr positives Ergebnis mit der daraufhin fehlenden Einsicht zur Notwendigkeit einer Wiedervorstellung. Aus den genannten Gründen ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt. Dieser Umstand sollte mit Homogenitätstests hinsichtlich der Ausgangscharakteristika zwischen den Patienten mit 1-yFU und solchen ohne 1y-FU im Studienzeitraum abgemildert werden.

Im Zuge dieser Arbeit und der rasanten Entwicklung im Bereich der T-TEER stellte sich heraus, dass die konventionellen echokardiographischen Parameter der Rechtsherzfunktion möglicherweise die komplexen Mechanismen der Adaptation nicht ausreichend abbilden können, um eine detaillierte Aussage über alle Aspekte der postinterventionellen Rechtsherzfunktion treffen zu können. Insbesondere für diesen Aspekt sind zukünftige Untersuchungen an größeren Kollektiven mit invasiven Druckmessungen und Druck-Volumen-Kurven oder validere standardisierte echokardiographische Parameter notwendig, um daraus detaillierte Informationen über Vor- und Nachlast sowie die Kontraktilität des RV im Kurz- und Langzeitverlauf gewinnen zu können. Die methodischen Limitationen der Ergebnisse dieser Arbeit könnten in zukünftigen Studien durch den Einschluss größerer Kohorten, die Festlegung eines strukturierten prospektiven Studienprotokolls und Randomisierung mit einer medikamentös behandelten Kontrollgruppe umgangen werden.

6. Zusammenfassung und Fazit

Die TR hat in den vergangenen Jahren insbesondere aufgrund ihrer hohen Prävalenz und der mit ihr verbundenen erhöhten Morbidität und Mortalität an Bedeutung gewonnen. Dabei induziert die TR maladaptives Remodeling des rechten Herzens. Das T-TEER stellt mittlerweile ein etabliertes Verfahren zur effektiven Reduktion einer TR dar und kann Symptome reduzieren. Der Einfluss des T-TEER auf das Remodeling des rechten Herzens ist unklar.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, den Einfluss des T-TEER auf funktionelle und strukturelle Parameter des rechten Herzens im Langzeitverlauf zu untersuchen. Dazu wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen Juni 2016 und Dezember 2019 mit die T-TEER an der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden und über 1 Jahr nachverfolgt. Das Follow-Up beinhaltete den klinischen Status, Labormessungen und die Echokardiographie.

Von insgesamt 185 Patienten konnten 76 für die gepaarte statistische Analyse identifiziert und gleichzeitig zu einem 30d-FU sowie 1y-FU evaluiert werden. Das mittlere Alter der Patienten betrug $79,7 \pm 6,3$ Jahre, 63,2% waren Frauen. Der mediane TR-Grad wurde um 2 Grade reduziert. Die Dimensionen des rechten Herzens wurden durch die Therapie signifikant reduziert, was über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil blieb. Insbesondere betraf dies den TK-Annulus, die RV-Diameter/-Flächen und das RA. Die funktionellen Parameter des rechten Herzens, welche durch TAPSE und RVFAC repräsentiert waren, zeigten im Langzeitverlauf ebenfalls eine signifikante positive Entwicklung. Die laborchemischen Messungen für Marker der Herzinsuffizienz, der Leberfunktion und Inflammation wiesen eine gleichermaßen gerichtete Verbesserung auf. Die Nierenfunktion verschlechterte sich innerhalb eines Jahres.

Insgesamt konnte nach T-TEER eine signifikante Verbesserung von strukturellen und funktionellen Parametern des rechten Herzens sowie eine Reduktion von Herzinsuffizienzmarkern beobachtet werden. Nach der T-TEER scheint es zunächst zu einer Volumenentladung des rechten Herzens mit anschließender Funktionsverbesserung zu kommen. T-TEER kann daher möglicherweise zu einer signifikanten Umkehr des maladaptiven Remodelings des rechten Herzens beitragen. Weitere prospektive randomisiert kontrollierte Studien sind notwendig, um eine Kausalität der Veränderungen nachzuweisen.

7. Literaturverzeichnis

1. Khalique OK, Cavalcante JL, Shah D, Guta AC, Zhan Y, Piazza N, et al. Multimodality Imaging of the Tricuspid Valve and Right Heart Anatomy. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging*. 2019;12(3):516-31.
2. Hahn RT. Tricuspid Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(20):1876-91.
3. Dahou A, Levin D, Reisman M, Hahn RT. Anatomy and Physiology of the Tricuspid Valve. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging*. 2019;12(3):458-68.
4. Hahn RT. State-of-the-Art Review of Echocardiographic Imaging in the Evaluation and Treatment of Functional Tricuspid Regurgitation. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2016;9(12).
5. Lau RP, Fishbein GA, Fishbein MC. Specific Anatomic Considerations for Tricuspid Interventions. *Current cardiology reports*. 2019;21(7):63.
6. Taramasso M, Pozzoli A, Basso C, Thiene G, Denti P, Kuwata S, et al. Compare and contrast tricuspid and mitral valve anatomy: interventional perspectives for transcatheter tricuspid valve therapies. *EuroIntervention*. 2018;13(16):1889-98.
7. Hahn RT, Badano LP, Bartko PE, Muraru D, Maisano F, Zamorano JL, et al. Tricuspid regurgitation: recent advances in understanding pathophysiology, severity grading and outcome. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2022;23(7):913-29.
8. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
9. Attaran RR, W. Cleman M. Invasive Hemodynamics. In: Thompson CA, editor. *Textbook of Cardiovascular Intervention*. London Springer; 2014. p. 1-9.
10. Waligora M, Tyrka A, Miszalski-Jamka T, Urbanczyk-Zawadzka M, Podolec P, Kopec G. Right atrium enlargement predicts clinically significant supraventricular arrhythmia in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart & Lung*. 2018;47(3):237-42.
11. Nagata R, Harada T, Omote K, Iwano H, Yoshida K, Kato T, et al. Right atrial pressure represents cumulative cardiac burden in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2022;9(2):1454-62.
12. Hahn RT, Waxman AB, Denti P, Delhaas T. Anatomic Relationship of the Complex Tricuspid Valve, Right Ventricle, and Pulmonary Vasculature: A Review. *Journal of the American Medical Association Cardiology*. 2019;4(5):478-87.
13. Sallach JA, Tang WH, Borowski AG, Tong W, Porter T, Martin MG, et al. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging*. 2009;2(5):527-34.
14. Addetia K, Sebag IA, Marelli A, Do DH, Afilalo J, Martucci G, et al. Right ventricular end-diastolic wall stress: does it impact on right atrial size, and does it differ in right ventricular pressure vs volume loading conditions? *The Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29(7):858-65.
15. Hohendanner F, Messroghli D, Bode D, Blaschke F, Parwani A, Boldt LH, et al. Atrial remodelling in heart failure: recent developments and relevance for heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure* 2018;5(2):211-21.
16. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KM, Dulguerov F, Alexandrescu C. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65(21):2331-6.

17. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436-48.
18. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006;114(17):1883-91.
19. Amsallem M, Mercier O, Kobayashi Y, Moneghetti K, Haddad F. Forgotten No More: A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology Heart Failure* 2018;6(11):891-903.
20. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717-31.
21. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic assessment of the right ventricle: Impact of the distinctly load dependency of its size, geometry and performance. *International Journal of Cardiology* 2016;221:1132-42.
22. Sanz J, Sanchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(12):1463-82.
23. Balahura AM, Bartoş D, Bădilă E. Right Ventricular Normal Function. In: Dumitrescu S, Țintoiu I, Underwood M, editors. *Right Heart Pathology*. Cham: Springer 2018. p. 145-56.
24. Bontaş E, Radu-Ioniță F, Munteanu A, Mocanu I. Basic Aspects of Cardiac Remodelling. In: Dumitrescu S, Țintoiu I, Underwood M, editors. *Right Heart Pathology*. Cham: Springer; 2018. p. 91-144.
25. Arsenescu-Georgescu C, Plesoianu C, Salaru D. Physiopathology of Right Heart Failure. In: Dumitrescu S, Țintoiu I, Underwood M, editors. *Right Heart Pathology* Cham Springer; 2018. p. 203-14.
26. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2018;20(1):16-37.
27. Schulman LL, Leibowitz DW, Anandarangam T, DiTullio MR, McGregor CC, Smith CR, et al. Variability of right ventricular functional recovery after lung transplantation. *Transplantation*. 1996;62(5):622-5.
28. Orban M, Braun D, Deseive S, Stolz L, Stocker TJ, Stark K, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Tricuspid Regurgitation Is Associated With Right Ventricular Reverse Remodeling in Patients With Right-Sided Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging*. 2019;12(3):559-60.
29. Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, Sitges M, Sorajja P, Hausleiter J, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(3):229-39.
30. Kitamura M, Fam NP, Braun D, Ruf T, Sugiura A, Narang A, et al. 12-Month outcomes of transcatheter tricuspid valve repair with the PASCAL system for severe tricuspid regurgitation. *Catheterization and Cardiovascular Intervention*. 2021;97(6):1281-9.
31. Patlolla SH, Schaff HV, Greason KL, Pochettino A, Daly RC, Frye RL, et al. Early Right Ventricular Reverse Remodeling Predicts Survival After Isolated Tricuspid Valve Surgery. *The Annals Of Thoracic Surgery*. 2021;112(5):1402-9.
32. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart

- Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71.
33. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, Oguz D, Michelena H, Maalouf J, et al. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):433-42.
 34. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *Journal of American College of Cardiology*. 2004;43(3):405-9.
 35. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2021.
 36. Hahn RT, Lawlor MK, Davidson CJ, Badhwar V, Sannino A, Spitzer E, et al. Tricuspid Valve Academic Research Consortium Definitions for Tricuspid Regurgitation and Trial Endpoints. *European Heart Journal*. 2023;44(43):4508-32.
 37. Praz F, Muraru D, Kreidel F, Lurz P, Hahn RT, Delgado V, et al. Transcatheter treatment for tricuspid valve disease. *EuroIntervention*. 2021;17(10):791-808.
 38. Patlolla SH, Schaff HV, Nishimura RA, Stulak JM, Chamberlain AM, Pislaru SV, et al. Incidence and Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(24):2289-98.
 39. Ruf TF, Gößler TAM, von Bardeleben RS. Understanding Atrial Fibrillation and Atrial Secondary Tricuspid Regurgitation: The Chicken or the Egg? *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(24):2299-300.
 40. Taramasso M, Gavazzoni M, Pozzoli A, Dreyfus GD, Bolling SF, George I, et al. Tricuspid Regurgitation: Predicting the Need for Intervention, Procedural Success, and Recurrence of Disease. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging*. 2019;12(4):605-21.
 41. Badano LP, Hahn R, Rodríguez-Zanella H, Araiza Garaygordobil D, Ochoa-Jimenez RC, Muraru D. Morphological Assessment of the Tricuspid Apparatus and Grading Regurgitation Severity in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation: Thinking Outside the Box. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging*. 2019;12(4):652-64.
 42. Fortuni F, Butcher SC, Dietz MF, van der Bijl P, Prihadi EA, De Ferrari GM, et al. Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling in Secondary Tricuspid Regurgitation. *The American Journal of Cardiology*. 2021;148:138-45.
 43. Rako ZA, Kremer N, Yogeswaran A, Richter MJ, Tello K. Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. *ESC Heart Failure*. 2022.
 44. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest*. 2009;135(3):794-804.
 45. Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *American Journal of Cardiology* . 2002;90(12):1405-9.
 46. Butcher SC, Fortuni F, Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, Ajmone Marsan N, et al. Renal function in patients with significant tricuspid regurgitation: pathophysiological mechanisms and prognostic implications. *Journal of Internal Medicine*. 2021;290(3):715-27.
 47. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):578-622.

48. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Comprehensive Physiology*. 2015;6(1):187-214.
49. Dini FL, Demmer RT, Simioniuc A, Morrone D, Donati F, Guarini G, et al. Right ventricular dysfunction is associated with chronic kidney disease and predicts survival in patients with chronic systolic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(3):287-94.
50. Arsalan M, Walther T, Smith RL, 2nd, Grayburn PA. Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment. *European Heart Journal*. 2017;38(9):634-8.
51. Maisel AS, Atwood JE, Goldberger AL. Hepatojugular reflux: useful in the bedside diagnosis of tricuspid regurgitation. *Annals of Internal Medicine*. 1984;101(6):781-2.
52. Asmarats L, Taramasso M, Rodés-Cabau J. Tricuspid valve disease: diagnosis, prognosis and management of a rapidly evolving field. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(9):538-54.
53. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. 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;14(7):611-44.
54. Hahn RT, Thomas JD, Khalique OK, Cavalcante JL, Praz F, Zoghbi WA. Imaging Assessment of Tricuspid Regurgitation Severity. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging*. 2019;12(3):469-90.
55. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(4):303-71.
56. Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *European Heart Journal of Cardiovascular Imaging*. 2017;18(12):1342-3.
57. Kim HK, Kim YJ, Park EA, Bae JS, Lee W, Kim KH, et al. Assessment of haemodynamic effects of surgical correction for severe functional tricuspid regurgitation: cardiac magnetic resonance imaging study. *European Heart Journal*. 2010;31(12):1520-8.
58. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14.
59. Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic Implications of Staging Right Heart Failure in Patients With Significant Secondary Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology Heart Failure*. 2020;8(8):627-36.
60. Kresoja KP, Rommel KP, Lücke C, Unterhuber M, Besler C, von Roeder M, et al. Right Ventricular Contraction Patterns in Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Repair for Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*. 2021;14(14):1551-61.
61. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2022;43(38):3618-731.
62. Ghio S, Temporelli PL, Klersy C, Simioniuc A, Girardi B, Scelsi L, et al. Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(4):408-14.

63. Schmeisser A, Rauwolf T, Groscheck T, Kropf S, Luani B, Tanev I, et al. Pressure-volume loop validation of TAPSE/PASP for right ventricular arterial coupling in heart failure with pulmonary hypertension. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2021;22(2):168-76.
64. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179(7):615-21.
65. Lurz P, Orban M, Besler C, Braun D, Schlotter F, Noack T, et al. Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. *European Heart Journal*. 2020;41(29):2785-95.
66. Agricola E, Asmarats L, Maisano F, Cavalcante JL, Liu S, Milla F, et al. Imaging for Tricuspid Valve Repair and Replacement. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging*. 2021;14(1):61-111.
67. Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, Hillis LD. Predictive value of prominent right atrial V waves in assessing the presence and severity of tricuspid regurgitation. *The American Journal of Cardiology*. 1999;83(4):617-8, a10.
68. Tichelbäcker T, Dumitrescu D, Gerhardt F, Stern D, Wissmüller M, Adam M, et al. Pulmonary hypertension and valvular heart disease. *Herz*. 2019;44(6):491-501.
69. Hagemeyer D, Merdad A, Ong G, Fam NP. Acute Afterload Mismatch After Transcatheter Tricuspid Valve Repair. *Journal of the American College of Cardiology Case Reports* 2022;4(9):519-22.
70. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(3):226-41.
71. Yap LB, Ashrafian H, Mukerjee D, Coghlan JG, Timms PM. The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. *Clinical Biochemistry*. 2004;37(10):847-56.
72. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):e1054-e91.
73. Yap LB. B-type natriuretic Peptide and the right heart. *Heart Failure Reviews*. 2004;9(2):99-105.
74. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *Journal of Internal Medicine*. 2018;283(6):530-43.
75. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297-317.
76. Zhang B, Xu H, Zhang H, Liu Q, Ye Y, Hao J, et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Elderly Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(14):1659-72.
77. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726.
78. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52(19):1527-39.

79. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 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 Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200.
80. Agricola E, Marini C, Stella S, Monello A, Fisicaro A, Tufaro V, et al. Effects of functional tricuspid regurgitation on renal function and long-term prognosis in patients with heart failure. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*. 2017;18(2):60-8.
81. Karam N, Braun D, Mehr M, Orban M, Stocker TJ, Deseive S, et al. Impact of Transcatheter Tricuspid Valve Repair for Severe Tricuspid Regurgitation on Kidney and Liver Function. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*. 2019;12(15):1413-20.
82. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62(16):e147-239.
83. Çağlı K, Başar FN, Tok D, Turak O, Başar Ö. How to interpret liver function tests in heart failure patients? *Turkish Journal of Gastroenterology* 2015;26(3):197-203.
84. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *Journal of Cardiac Failure* 2010;16(1):84-90.
85. Schmidt ES, Schmidt FW. Glutamate dehydrogenase: biochemical and clinical aspects of an interesting enzyme. *Clinica Chimica Acta*. 1988;173(1):43-55.
86. Araújo JP, Lourenço P, Azevedo A, Friões F, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, et al. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. *Journal of Cardiac Failure* 2009;15(3):256-66.
87. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*. 2005;112(10):1428-34.
88. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL, Jr. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(11):1324-40.
89. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(4):251-65.
90. White M, Ducharme A, Ibrahim R, Whittom L, Lavoie J, Guertin MC, et al. Increased systemic inflammation and oxidative stress in patients with worsening congestive heart failure: improvement after short-term inotropic support. *Clinical Science (London, England : 1979)*. 2006;110(4):483-9.
91. Lankeit M, Keller K, Tschöpe C, Pieske B. Medikamentöse Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz. *Herz*. 2017;42(7):634-43.
92. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, et al. Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;74(24):2998-3008.
93. Antunes MJ, Rodríguez-Palomares J, Prendergast B, De Bonis M, Rosenhek R, Al-Attar N, et al. Management of tricuspid valve regurgitation: Position statement of the European Society of Cardiology Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2017;52(6):1022-30.

94. Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P, Healy EW, Picard MH, Sundt TM, 3rd, et al. Surgery Does Not Improve Survival in Patients With Isolated Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(6):715-25.
95. Taramasso M, Alessandrini H, Latib A, Asami M, Attinger-Toller A, Biasco L, et al. Outcomes After Current Transcatheter Tricuspid Valve Intervention: Mid-Term Results From the International TriValve Registry. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*. 2019;12(2):155-65.
96. Fam NP, von Bardeleben RS, Hensey M, Kodali SK, Smith RL, Hausleiter J, et al. Transfemoral Transcatheter Tricuspid Valve Replacement With the EVOQUE System: A Multicenter, Observational, First-in-Human Experience. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions* 2021;14(5):501-11.
97. Hausleiter J, Braun D, Orban M, Latib A, Lurz P, Boekstegers P, et al. Patient selection, echocardiographic screening and treatment strategies for interventional tricuspid repair using the edge-to-edge repair technique. *EuroIntervention*. 2018;14(6):645-53.
98. Kodali S, Hahn RT, Eleid MF, Kipperman R, Smith R, Lim DS, et al. Feasibility Study of the Transcatheter Valve Repair System for Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(4):345-56.
99. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano PL, D'Addario G, La Canna G, et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 1998;13(3):240-5; discussion 5-6.
100. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 2021;27(4):387-413.
101. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, Voilliot D, De Sousa C, Kacharava G, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2014;15(6):680-90.
102. Miglioranza MH, Mihăilă S, Muraru D, Cucchini U, Iliceto S, Badano LP. Dynamic changes in tricuspid annular diameter measurement in relation to the echocardiographic view and timing during the cardiac cycle. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(2):226-35.
103. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016;37(1):67-119.
104. Marra AM, Naeije R, Ferrara F, Vriz O, Stanziola AA, D'Alto M, et al. Reference Ranges and Determinants of Tricuspid Regurgitation Velocity in Healthy Adults Assessed by Two-Dimensional Doppler-Echocardiography. *Respiration*. 2018;96(5):425-33.
105. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2009;22(1):1-23; quiz 101-2.

106. Hochstadt A, Maor E, Ghantous E, Merdler I, Granot Y, Rubinshtein R, et al. A validated score to predict one-year and long-term mortality in patients with significant tricuspid regurgitation. *European Heart Journal*. 2022;2(6):oeac067.
107. Bocchino PP, Angelini F, Vairo A, Andreis A, Fortuni F, Franchin L, et al. Clinical Outcomes Following Isolated Transcatheter Tricuspid Valve Repair: A Meta-Analysis and Meta-Regression Study. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*. 2021;14(20):2285-95.
108. Nickenig G, Weber M, Lurz P, von Bardeleben RS, Sitges M, Sorajja P, et al. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet*. 2019;394(10213):2002-11.
109. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
110. Arangalage D, Cimadevilla C, Alkhoder S, Chiampan A, Himbert D, Brochet E, et al. Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons score: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2014;107(6-7):353-60.
111. Mehr M, Taramasso M, Besler C, Ruf T, Connelly KA, Weber M, et al. 1-Year Outcomes After Edge-to-Edge Valve Repair for Symptomatic Tricuspid Regurgitation: Results From the TriValve Registry. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovasc Interventions*. 2019;12(15):1451-61.
112. Ruf TF, Hahn RT, Kreidel F, Beiras-Fernandez A, Hell M, Gerdes P, et al. Short-Term Clinical Outcomes of Transcatheter Tricuspid Valve Repair With the Third-Generation MitraClip XTR System. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*. 2021;14(11):1231-40.
113. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, Naik H, Makkar R, Tadros P, et al. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(20):1833-42.
114. Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, Goedemans L, Mertens BJA, GURSOY E, et al. Prognostic Implications of Right Ventricular Remodeling and Function in Patients With Significant Secondary Tricuspid Regurgitation. *Circulation*. 2019;140(10):836-45.
115. Prihadi EA, van der Bijl P, GURSOY E, Abou R, Mara Vollema E, Hahn RT, et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *European Heart Journal*. 2018;39(39):3574-81.
116. Zoghbi WA, Asch FM, Bruce C, Gillam LD, Grayburn PA, Hahn RT, et al. Guidelines for the Evaluation of Valvular Regurgitation After Percutaneous Valve Repair or Replacement: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Japanese Society of Echocardiography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(4):431-75.
117. Rommel KP, Besler C, Noack T, Blazek S, von Roeder M, Fengler K, et al. Physiological and Clinical Consequences of Right Ventricular Volume Overload Reduction After Transcatheter Treatment for Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*. 2019;12(15):1423-34.
118. Bc Lopes B, Sorajja P, Hashimoto G, Fukui M, Du Y, Ahmed A, et al. Early Effects of Transcatheter Edge-to-Edge Leaflet Repair for Tricuspid Regurgitation: First-in-Human Experience with Computed Tomography. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2021;15(2):e12-e4.

119. Da Rocha E Silva JG, Ruf TF, Kreidel F, Tamm AR, Geyer M, Petrescu A, et al. 3-Dimensional assessment of tricuspid annular geometry after percutaneous edge-to-edge repair in patients with severe tricuspid regurgitation. *European Heart Journal*. 2020;41(Supplement_2).
120. Kim GH, Uriel N, Burkhoff D. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(2):83-96.
121. Braun D, Rommel KP, Orban M, Karam N, Brinkmann I, Besler C, et al. Acute and Short-Term Results of Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation Using the MitraClip XTR System. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*. 2019;12(6):604-5.
122. Andreas M, Russo M, Taramasso M, Zuber M, Mascherbauer J. Novel transcatheter clip device (MitraClip XTR) enables significant tricuspid annular size reduction. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2019;20(9):1070.
123. van den Enden AJM, Bastos MB, Schreuder JJ, Daemen J, Van Mieghem NM. Invasive Cardiomechanics During Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Massive Tricuspid Regurgitation Using Biventricular Pressure-Volume Loop Monitoring. *Journal of the American College of Cardiology Case Reports*. 2021;3(18):1883-7.
124. Stocker TJ, Hertell H, Orban M, Braun D, Rommel KP, Ruf T, et al. Cardiopulmonary Hemodynamic Profile Predicts Mortality After Transcatheter Tricuspid Valve Repair in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*. 2021;14(1):29-38.
125. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):2335-45.
126. Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M, Abou R, Vollema EM, Marsan NA, et al. Prognostic Implications of Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain in Patients With Significant Functional Tricuspid Regurgitation. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2019;12(3):e008666.
127. Brener MI, Lurz P, Hausleiter J, Rodés-Cabau J, Fam N, Kodali SK, et al. Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling and Afterload Reserve in Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Repair. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(5):448-61.
128. Hsiao SH, Lin SK, Wang WC, Yang SH, Gin PL, Liu CP. Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricular ejection fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2006;19(7):902-10.
129. de Agustin JA, Martinez-Losas P, de Diego JJG, Mahia P, Marcos-Alberca P, Nuñez-Gil IJ, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion inaccuracy to assess right ventricular function in patients with previous tricuspid annuloplasty. *International Journal of Cardiology*. 2016;223:713-6.
130. Agasthi P, Chao CJ, Siegel RJ, Pujari SH, Mookadam F, Venepally NR, et al. Comparison of echocardiographic parameters with cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of right ventricular function. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2020;37(11):1792-802.
131. Troisi F, Greco S, Brunetti ND, Di Biase M. Right heart dysfunction assessed with echography, B-type natriuretic peptide and cardiopulmonary test in patients with chronic heart failure. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*. 2008;9(7):672-6.
132. Yoon CH, Zo JH, Kim YJ, Kim HK, Shine DH, Kim KH, et al. B-type natriuretic Peptide in isolated severe tricuspid regurgitation: determinants and impact on outcome. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*. 2010;18(4):139-45.

133. Poelzl G, Eberl C, Achrainger H, Doerler J, Pachinger O, Frick M, et al. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circulation Heart Failure*. 2009;2(4):294-302.
134. Besler C, Unterhuber M, Rommel KP, Unger E, Hartung P, von Roeder M, et al. Nutritional status in tricuspid regurgitation: implications of transcatheter repair. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(10):1826-36.
135. Chen Y, Liu YX, Seto WK, Wu MZ, Yu YJ, Lam YM, et al. Prognostic Value of Hepatorenal Function By Modified Model for End-stage Liver Disease (MELD) Score in Patients Undergoing Tricuspid Annuloplasty. *Journal of the American Heart Association* 2018;7(14).
136. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373(9670):1175-82.
137. Minami Y, Kajimoto K, Sato N, Hagiwara N. Effect of Elevated C-Reactive Protein Level at Discharge on Long-Term Outcome in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2018;121(8):961-8.
138. Sugiura A, Shamekhi J, Goto T, Spieker M, Iliadis C, Kavsar R, et al. Early response of right-ventricular function to percutaneous mitral valve repair. *Clinical Research in Cardiology* 2022;111(8):859-68.
139. Geyer M, Keller K, Bachmann K, Born S, Tamm AR, Ruf TF, et al. Concomitant tricuspid regurgitation severity and its secondary reduction determine long-term prognosis after transcatheter mitral valve edge-to-edge repair. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110(5):676-88.

8. Anhang

8.1 Prozedurdaten

Tabelle 10: Prozedurdaten.

	Anzahl der Fälle (bei n= 76)
Verwendetes System	
MitraClip-System®	65
*TriClip-System®	6
PASCAL-System®	5
Art der Implantate	
MitraClip® 1. Gen	1
MitraClip® XTR	48
MitraClip® NT	16
TriClip® NT	6
PASCAL®	5
Clip-Position	
Nur S/A	55
Nur S/P	3
S/A + S/P	18
Anzahl verwendeter Clips pro Prozedur	
1	34
2	33
3	9
Gewählte Position des zweiten Clips bei Notwendigkeit zweier Clips (erster Clip immer in S/A-Position)	
S/A	21
S/P	12
Gewählte Position des zweiten und dritten Clips bei Notwendigkeit dreier Clips (erster Clip immer in S/A-Position)	
S/A	3
S/A + S/P	5
S/P	1

*Markierte Fälle sind außerdem in die TRILUMINATE-Studie eingeschlossen.

8.2 Klinische Messwerte

Tabelle 11: Klinische Messwerte BL und 30d-FU.

	BL	30d-FU	¹ n=	Statistik (p-Wert)
NYHA				
Median	3 [3; 3]	[2; 3]		
I	0 (0)	6 (7,9)	76	< 0,001
II	10 (13,2)	41 (53,9)		
III	61 (80,3)	27 (35,5)		
IV	5 (6,6)	2 (2,6)		
6MWT (in m)				
Median	310,0 [178,8; 350,0]	326,5 [247,5; 405,3]		
Mittelwert	275,7 ± 131,6	335,8 ± 111,6	34	< 0,001
Ödeme/Aszites				
0	26 (34,2)	47 (69,1)		
1	29 (38,2)	16 (23,5)	68	< 0,001
2	13 (17,1)	5 (7,4)		
3	8 (10,5)	0 (0)		

Paarweiser Vergleich klinischer Parameter von BL und 30d-FU. In eckigen Klammern sind jeweils 25. und 75. Quartil angegeben, die runden Klammern enthalten Prozentangaben. Mittelwerte sind mit ihrer Standardabweichung (±) angegeben. ¹Stichprobengröße für den paarweisen statistischen Test.

Tabelle 12: Klinische Messwerte BL und 1y-FU.

	BL	1y-FU	¹ n=	Statistik (p-Wert)
NYHA				
Median	3 [3; 3]	2 [2; 3]	76	< 0,001
I	0 (0)	8 (10,5)		
II	10 (13,2)	45 (59,2)		
III	61 (80,3)	20 (26,3)		
IV	5 (6,6)	3 (3,9)		
6MWT (in m)				
Median	330,0 [200,0; 380,0]	360,0 [314,0; 440,0]	31	0,005
Mittelwert	303,1 ± 135,0	369,1 ± 87,5		
Ödeme/Aszites				
0	26 (34,2)	44 (66,7)	66	< 0,001
1	29 (38,2)	14 (21,2)		
2	13 (17,1)	7 (10,6)		
3	8 (10,5)	1 (1,5)		

Paarweiser Vergleich klinischer Parameter von BL und 1y-FU. In eckigen Klammern sind jeweils 25. und 75. Quartil angegeben, die runden Klammern enthalten Prozentangaben. Mittelwerte sind mit ihrer Standardabweichung (±) angegeben. ¹Stichprobengröße für den paarweisen statistischen Test.

8.3 Messwerte der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Tabelle 13: Messwerte der TR BL und 30d-FU.

	BL	30d-FU	¹ n=	Statistik (p-Wert)
TI-Grad				
Median	4 [3; 4]	2 [2; 3]		
0	0 (0)	4 (5,7)		
1	0 (0)	3 (4,3)	70	< 0,001
2	0 (0)	37 (52,9)		
3	31 (40,8)	25 (35,7)		
4	37 (48,7)	1 (1,4)		
5	8 (10,5)	0 (0)		
Vena contracta (mm)				
Mittelwert	13,6 ± 3,8	7,0 ± 3,0	70	< 0,001
Median	13,7 [10,1; 16,1]	6,8 [5,0; 9,0]		
EROA	0,69 ± 0,38	0,5 ± 0,28	65	< 0,001
RegVol	54,6 ± 18,6	45,8 ± 23,2	65	0,008

Charakteristika der TI vor der Intervention und zum Zeitpunkt des 30d-FU. In eckigen Klammern sind jeweils 25. und 75. Quartil angegeben, die runden Klammern enthalten Prozentangaben. Mittelwerte sind mit ihrer Standardabweichung (±) angegeben. ¹Stichprobengröße für den paarweisen statistischen Test.

Tabelle 14: Messwerte der TR BL und 1y-FU.

	BL	1y-FU	¹ n=	Statistik (p-Wert)
TI-Grad				
Median	4 [3; 4]	2 [2; 3]		
0	0 (0)	1 (1,4)		
1	0 (0)	9 (12,3)	73	< 0,001
2	0 (0)	29 (39,7)		
3	31 (40,8)	31 (42,5)		
4	37 (47,7)	2 (2,7)		
5	8 (10,5)	1 (1,4)		
Vena contracta (mm)				
Mittelwert	13,8 ± 4,0	7,3 ± 3,8	73	< 0,001
Median	14,0 [10,8; 16,5]	6,5 [4,5; 9,6]		
EROA	0,74 ± 0,63	0,47 ± 0,29	72	< 0,001
RegVol	55,9 ± 24,3	41,1 ± 19,3	72	< 0,001

Charakteristika der TI vor der Intervention und zum Zeitpunkt des 1y-FU. In eckigen Klammern sind jeweils 25. und 75. Quartil angegeben, die runden Klammern enthalten Prozentangaben. Mittelwerte sind mit ihrer Standardabweichung (±) angegeben. ¹Stichprobengröße für den paarweisen statistischen Test.

8.4 Strukturelle Parameter des rechten Herzens

Tabelle 15: Strukturelle Parameter des rechten Herzens BL und 30d-FU.

	BL	30d-FU	¹ n=	Statistik (p-wert)
RVEDD (mm)	42,1 ± 5,4	39,2 ± 5,6	66	< 0,001
RV:LV-Ration	1,06 ± 0,12	0,99 ± 0,11	68	< 0,001
RVEDA (cm ²)	24,9 ± 7,2	22,6 ± 5,5	67	< 0,001
RVESA (cm ²)	15,9 ± 5,0	14,2 ± 4,3	67	< 0,001
TK-Annulus-Diameter (mm)				
<u>4CV</u>				
Diastole	51,5 ± 6,8	49,2 ± 6,1	68	< 0,001
Systole	47,7 ± 6,7	45,8 ± 6,0	68	< 0,001
<u>Zweite Ebene</u>				
Diastole	48,2 ± 7,7	46,7 ± 5,4	40	0,063
Systole	44,9 ± 7,4	43,5 ± 5,5	36	0,128
<u>Biplan</u>				
Diastole	49,3 ± 6,7	47,1 ± 5,0	39	< 0,001
Systole	45,8 ± 6,4	43,9 ± 5,2	36	< 0,001
RA-Fläche (cm ²)	35,7 ± 9,0	33 ± 8,4	68	< 0,001

Paarweiser Vergleich strukturelle Parameter des rechten Herzens zwischen BL und 30d-FU. Mittelwerte sind mit ihrer Standardabweichung (±) angegeben. ¹Stichprobengröße für den paarweisen statistischen Test.

Tabelle 16: Strukturelle Parameter des rechten Herzens BL und 1y-FU.

	BL	1y-FU	¹ n=	Statistik (p-wert)
RVEDD (mm)	42,0 ± 5,8	38,4 ± 5,5	73	< 0,001
RV:LV-Ration	1,06 ± 0,12	0,98 ± 0,11	72	< 0,001
RVEDA (cm ²)	25,0 ± 7,8	21,8 ± 6,3	73	< 0,001
RVESA (cm ²)	15,9 ± 5,5	13,4 ± 4,6	73	< 0,001
TK-Annulus-Diameter (mm)				
<u>4CV</u>				
Diastole	51,6 ± 6,7	48,1 ± 5,8	71	< 0,001
Systole	47,8 ± 6,7	45,3 ± 5,6	71	< 0,001
<u>Zweite Ebene</u>				
Diastole	47,7 ± 6,3	45,7 ± 5,3	43	0,006
Systole	44,8 ± 5,8	42,8 ± 5,3	41	0,006
<u>Biplan</u>				
Diastole	49,2 ± 5,8	46,6 ± 5,4	41	< 0,001
Systole	46,0 ± 5,3	43,9 ± 5,3	40	< 0,001
RA-Fläche (cm ²)	35,5 ± 9,2	32,9 ± 9,6	71	< 0,001

Paarweiser Vergleich strukturelle Parameter des rechten Herzens zwischen BL und 1y-FU. Mittelwerte sind mit ihrer Standardabweichung (±) angegeben. ¹Stichprobengröße für den paarweisen statistischen Test.

8.5 Funktionelle Parameter des rechten Herzens

Tabelle 17: Funktionelle Parameter des rechten Herzens BL und 30d-FU.

	BL	30d-FU	¹ n=	Statistik (p-Wert)
TAPSE (mm)	17,2 ± 4,2	15,8 ± 3,8	67	0,003
RVFAC	36,4 ± 6,3	37,5 ± 8,2	67	0,254
RVESP	41,6 ± 11,5	43,6 ± 13,2	67	0,239
TK-PG-max	3,3 ± 1,7	5,0 ± 2,2	46	< 0,001
TK-PG-mean	1,2 ± 0,6	2,2 ± 1,4	39	< 0,001

Paarweiser Vergleich funktionelle Parameter von BL und 30d-FU. Mittelwerte sind mit ihrer Standardabweichung (±) angegeben. ¹Stichprobengröße für den paarweisen statistischen Test.

Tabelle 18: Funktionelle Parameter des rechten Herzens BL und 1y-FU.

	BL	1y-FU	¹ n=	Statistik (p-Wert)
TAPSE (mm)	17,2 ± 4,3	16,8 ± 4,5	73	0,431
RVFAC	36,5 ± 6,2	39 ± 7,5	73	0,005
RVESP	41,4 ± 11,2	43,5 ± 12,3	72	0,175
TK-PG-max	3,4 ± 1,7	5,1 ± 2,4	46	< 0,001
TK-PG-mean	1,1 ± 0,5	1,9 ± 1,1	40	< 0,001

Paarweiser Vergleich funktionelle Parameter von BL und 1y-FU. Mittelwerte sind mit ihrer Standardabweichung (±) angegeben. ¹Stichprobengröße für den paarweisen statistischen Test.

8.6 Laborchemische Messwerte

Tabelle 19: Laborchemische Messwerte BL und 30d-FU.

	BL	30d-FU	¹ n=	Statistik (p-wert)
BNP (pg/ml)			66	0,914
Mittelwert	551,6 ± 575,4	545,7 ± 514,3		
Median	389,5 [242,0; 726,0]	408 [223,5; 687,5]		
CRP (mg/L)			69	0,004
Mittelwert	7,4 ± 7,7	5,4 ± 6,6		
Median	4,1 [1,7; 11,5]	2,9 [1,6; 7,4]		
GLDH (U/L)			60	0,341
Mittelwert	4,2 ± 9,2	4,3 ± 5,4		
Median	2,6 [1,0; 3,6]	2,6 [2,0; 3,9]		
y-GT (U/L)			70	0,076
Mittelwert	116,5 ± 110,5	104,6 ± 91,5		
Median	69,0 [44,0; 155,5]	68,0 [42,0; 147,3]		
GFR (ml/min/1,73 m ²)			71	0,434
Mittelwert	46,7 ± 16,1	47,7 ± 15,4		
Median	45,0 [35,0; 58,0]	48,0 [35,7; 58,0]		

Paarweiser Vergleich der Laborwerte von BL und 30d-FU. In eckigen Klammern sind jeweils 25. Und 57. Quartil angegeben, die runden Klammern enthalten Prozentangaben. Mittelwerte sind mit ihrer Standardabweichung (±) angegeben. ¹Stichprobengröße für den paarweisen statistischen Test.

Tabelle 20: Laborchemische Messwerte BL und 1y-FU.

	BL	1y-FU	¹ n=	Statistik (p-Wert)
BNP (pg/ml)				
Mittelwert	564,5 ± 585,6	346,2 ± 254,1	68	< 0,001
Median	411,5 [242,5; 729,3]	295,5 [138,3; 498,0]		
CRP (mg/L)				
Mittelwert	7,8 ± 7,8	5,8 ± 7,3	69	0,019
Median	4,1 [1,9; 12,0]	3,1 [1,4; 8,2]		
GLDH (U/L)				
Mittelwert	4,2 ± 9,0	3,7 ± 4,6	63	0,990
Median	2,7 [1,0; 3,6]	2,5 [1,0; 4,3]		
y-GT (U/L)				
Mittelwert	118,0 ± 110,6	98,0 ± 111,5	70	0,001
Median	69,0 [44,3; 161,3]	55,5 [34,5; 106,5]		
GFR (ml/min/1,73 m ²)				
Mittelwert	46,5 ± 15,3	43,6 ± 13,9	72	0,046
Median	45,0 [37,3; 57,0]	44,5 [32,3; 53,8]		

Paarweiser Vergleich der Laborwerte von BL und 1y-FU. In eckigen Klammern sind jeweils 25. Und 57. Quartil angegeben, die runden Klammern enthalten Prozentangaben. Mittelwerte sind mit ihrer Standardabweichung (±) angegeben. ¹Stichprobengröße für den paarweisen statistischen Test.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Thomas Münzel danke ich für die Überlassung des spannenden Themas und die dadurch gegebenen zukünftigen Möglichkeiten der weiteren Forschung.

Besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Tobias Friedrich Ruf bedanken, der mir von Beginn an mit Rat und Tat zur Seite stand. Seine motivierende Art, Expertise und Geduld haben letztlich auch zu wissenschaftlichen Erfolgen abseits dieser Arbeit entscheidend beigetragen. Dabei bin ich ihm sehr dankbar für die enge und unkomplizierte Zusammenarbeit sowie die aufgeopferte Zeit.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Omar Hahad für seine Hilfe und kompetente Beratung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit bedanken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und insbesondere meiner Partnerin für ihre Geduld und Unterstützung während des gesamten Studiums und der Anfertigung dieser Dissertation.