

Aus der
Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Tübingen

Tierexperimentelle Validierung einer neuartigen, minimal-
invasiven implantierbaren Trikuspidalklappenprothese

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Berger, Rafal Przemyslaw, geb. Gryszkiewicz

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1.Berichterstatter: Professor Dr. C. Schlensak

2.Berichterstatter: Professor Dr. L. Sieverding

Tag der Disputation: 05.12.2022

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|--------|---|----|
| 1 | Einleitung | 9 |
| 1.1 | Anatomie der Trikuspidalklappe | 9 |
| 1.2 | Physiologie der Trikuspidalklappe | 12 |
| 1.3 | Pathophysiologie der Trikuspidalklappe | 13 |
| 1.4 | Klinische Symptome..... | 15 |
| 1.5 | Diagnostik der Trikuspidalklappeninsuffizienz | 15 |
| 1.5.1 | EKG | 15 |
| 1.5.2 | Röntgen-Thorax..... | 15 |
| 1.5.3 | Echokardiographie..... | 15 |
| 1.5.4 | Rechtsherzkatheter | 17 |
| 1.5.5 | Magnetresonanztomographie | 18 |
| 1.6 | Natürlicher Verlauf..... | 18 |
| 1.7 | Epidemiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz..... | 19 |
| 1.8 | Konservative Therapie..... | 19 |
| 1.9 | Chirurgische Therapie..... | 20 |
| 1.9.1 | Klappenrekonstruktion | 22 |
| 1.9.2 | Klappenersatz | 23 |
| 1.10 | Ergebnisse der chirurgischen Therapie | 23 |
| 1.11 | Interventionelle Therapiemöglichkeiten der Trikuspidalklappeninsuffizienz.... | 24 |
| 1.11.1 | MitraClip® | 25 |
| 1.11.2 | PASCAL® | 25 |
| 1.11.3 | FORMA® | 26 |
| 1.11.4 | Cardioband® | 26 |
| 1.11.5 | TriAlign® | 26 |
| 1.11.6 | TriCinch®..... | 26 |
| 1.12 | Fragestellung..... | 28 |
| 2 | Material und Methoden..... | 29 |
| 2.1 | Trikuspidalklappenprothese | 29 |
| 2.2 | Applikationssystem..... | 30 |
| 2.3 | Transösophageale Echokardiographie | 31 |
| 2.4 | Swan-Ganz-Katheter..... | 32 |
| 2.5 | Fluoroskopie..... | 32 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.6 | Tiermodell einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz beim Schaf.... | 32 |
| 2.7 | Beschreibung des tierexperimentellen Versuchsaufbaus | 33 |
| 2.7.1 | Prämedikation und Anästhesie..... | 33 |
| 2.7.2 | Chirurgische Präparation des transvenösen Zugangs | 34 |
| 2.7.3 | Implantation der Klappenprothese | 36 |
| 2.7.4 | Sektion der Versuchstiere | 39 |
| 2.8 | Datenanalyse | 40 |
| 3 | Ergebnisse..... | 42 |
| 3.1 | In-vivo Hämodynamik | 44 |
| 3.2 | Sektionsbefunde | 47 |
| 4 | Diskussion | 49 |
| 4.1 | Notwendigkeit für eine minimalinvasive Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz..... | 49 |
| 4.2 | Diskussion der Methodik | 51 |
| 4.3 | Diskussion der experimentellen Ergebnisse | 53 |
| 4.3.1 | Das Tiermodell..... | 53 |
| 4.3.2 | Der Zugang..... | 54 |
| 4.3.3 | Der Implantationsprozess..... | 55 |
| 4.3.4 | Das Endergebnis | 55 |
| 4.3.5 | Die Einschränkungen der Studie..... | 56 |
| 4.4 | Schlussfolgerungen..... | 56 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 58 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 59 |
| 7 | Erklärung zum Eigenanteil an der wissenschaftlichen Arbeit..... | 71 |
| 8 | Wissenschaftliche Veröffentlichungen | 72 |
| 9 | Danksagung | 73 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--|
| a. | Arterie |
| ACT | Aktivierte Blutgerinnungszeit |
| AV | Atrioventrikulär |
| CAU | Kaudale Projektion |
| EROA | Effektive Regurgitationsfläche |
| ESC | Europäische Gesellschaft für Kardiologie |
| FAC | Fraktionierte Änderung der Fläche |
| KG | Körpergewicht |
| LAO | Links anteriore oblique Projektion |
| LV | Linker Ventrikel |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MW | Mittelwert |
| PAP | Pulmonalarterieller Druck |
| PCWP | Lungenkapillarenverschlussdruck |
| PISA | Proximale Konvergenzzone |
| PVK | Periphärer Venenkatheter |
| RA | Rechter Vorhof |
| RAO | Rechts anteriore oblique Projektion |
| RAP | Rechtsatrialer Druck |
| RV | Rechter Ventrikel |
| RV-EF | Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion |
| RVP | Rechtsventrikulärer Druck |
| SD | Standardabweichung |
| TAPSE | Systolische Exkursion der Trikuspidalklappenannulusebene |
| TAVI | Transkatheter-Aortenklappenimplantation |
| TEE | Transösophageale Echokardiographie |
| TI | Trikuspidalklappeninsuffizienz |
| TK | Trikuspidalklappe |
| v. | Vene |
| VCI | Vena cava inferior |
| VCS | Vena cava superior |
| ZVD | Zentralvenöser Druck |

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Anatomie der Trikuspidalklappe, modifiziert nach Harlan und Starr (Harlan und Starr 1983).
- Abbildung 2 Dreidimensionale Struktur des Trikuspidalklappenrings, modifiziert nach Rogers und Bolling (Rogers und Bolling 2009).
- Abbildung 3 Die Trikuspidalklappenprothese.
- Abbildung 4 Das Applikationsgerät.
- Abbildung 5 Iatrogene Perforation (*) des anterioren Segels der Trikuspidalklappe zur Erzeugung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (Sektionsbefund, Tierversuch Nr. 7).
- Abbildung 6 Chirurgisch gelegte 22 French Schleuse als Zugang in der linken Vena femoralis.
- Abbildung 7 Platzierung der Klappenprothese unter Röntgen-Durchleuchtung in antero-posteriorer (A) Projektion. RV, rechter Ventrikel.
- Abbildung 8 Platzierung der Klappenprothese unter Röntgen-Durchleuchtung in sagittaler (B) Projektion. RV, rechte Ventrikel.
- Abbildung 9 Entfaltete Trikuspidalklappenprothese. VCI, Vena cava inferior; VCS, Vena cava superior; RV, rechter Ventrikel. Die Spitze des Katheters (*) befindet sich im rechten Ventrikel.
- Abbildung 10 Sektionsbefund mit Darstellung einer korrekt implantierten Klappenprothese (*) nach Eröffnung des rechten Vorhofs (RA). RV, rechter Ventrikel; VCS, Vena cava superior; VCI, Vena cava inferior.
- Abbildung 11 Die echokardiographische Untersuchung nach Implantation der Klappenprothese ergab keinen relevanten Druckgradienten (4,6 mmHg) über der neuen Klappe.
- Abbildung 12 Die echokardiographische Untersuchung nach Implantation der Klappenprothese zeigt die Prothese mit einem antegraden Fluss ohne paravalvuläre Leckage. RV, rechter Ventrikel; RA, rechter Vorhof.
- Abbildung 13 Invasiv gemessener Druck im rechten Ventrikel, rechten Vorhof und der Vena cava inferior nach Implantation der Klappenprothese.
- Abbildung 14 Sektionsbefund des Versuchstiers Nr. 3 mit Leckage im Bereich der Vena cava inferior (*). VCS, Vena cava superior; RA, rechter Vorhof; TK, Trikuspidalklappe; RV, rechter Ventrikel.

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1 Ursachen der Trikuspidalklappeninsuffizienz, modifiziert nach Rogers und Bolling, Dahou und Badano (Rogers und Bolling 2009).
- Tabelle 2 Echokardiographische Parameter zur Graduierung einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz und Normalwerte für die Messung der rechtsventrikulären Funktion (Sonne 2016).
- Tabelle 3 Normalwerte der Drücke und Widerstände im Lungenkreislauf, modifiziert nach Sonne (Sonne 2016).
- Tabelle 4 Klassifikation der Trikuspidalklappeninsuffizienz, modifiziert nach Carpentier (Carpentier et al. 2010).
- Tabelle 5 Charakteristika der Versuchstiere und der implantierten Prothesen
- Tabelle 6 Detaillierte Zeitangaben bei Implantation der Klappenprothesen.

1 Einleitung

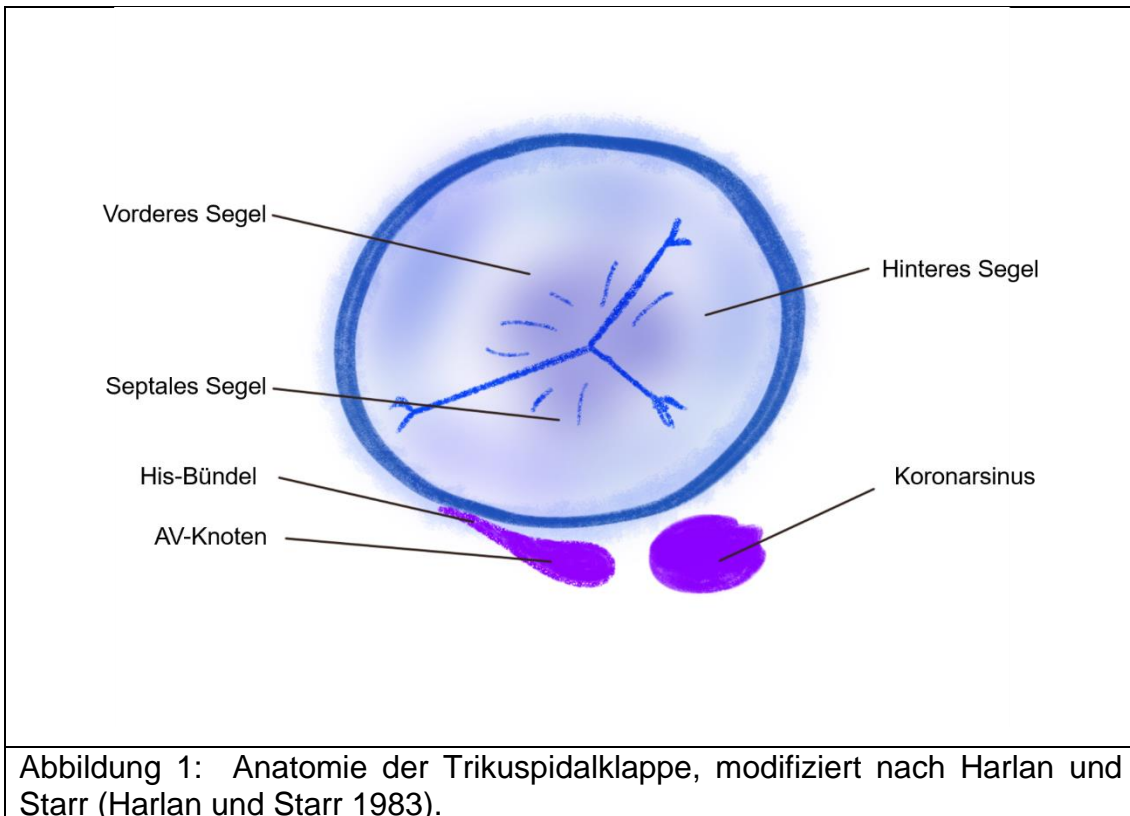
Die Erkrankungen der rechtsventrikulären Strukturen wurden in der Vergangenheit selten als behandlungsbedürftig wahrgenommen und im Gegensatz zur Diagnostik und Therapie des linken Herzens wurden hier deutlich weniger Studien durchgeführt. In Folge dessen wird in der wissenschaftlichen Sprache die Trikuspidalklappe (TK) oft als die „vergessene“ Klappe bezeichnet (Hammerstingl 2017).

1.1 Anatomie der Trikuspidalklappe

Die TK befindet sich zwischen Vorhof und Kammer des rechten Herzens und bildet einen Teil des Niederdrucksystems des Kreislaufs. Das systemische venöse Blut aus der oberen und unteren Hohlvene erreicht die Klappe über das rechte Atrium (RA) und fließt weiter in Richtung rechter Ventrikel (RV). Auf diesem Weg dient die TK als ein Ventil, das den Rückfluss des Bluts verhindern und uneingeschränkten Einfluss zulassen soll. Die Anatomie der Klappe ist komplex und sehr variabel, hat aber direkten Einfluss auf die Physiologie und Pathophysiologie (Dahou et al. 2019).

Die TK ist die größte und am weitesten apikal gelegene von 4 Herzklappen. Die Anatomie der Klappe kann in 4 Strukturen unterteilt werden: die Klappensegel, die Papillarmuskeln, die Chordae und der Anulus (Dahou et al. 2019).

Die 3 Klappensegel teilen sich in ein anteriores, ein posteriores und ein septales Segel. Die Segel sind an ihrer Basis an dem Trikuspidalanulus fixiert, wobei nur das septale Segel direkt mit dem Herzskelett verbunden ist (Ziemer und Haverich 2010). In der Regel ist das anteriore Segel das größte und das posteriore das kleinste (Abbildung 1). Das septale Segel ist das schmalste und auch am wenigsten mobil. Zwischen allen 3 Klappensegel befinden sich entsprechende anteroposteriore, posteroseptale und anteroseptale Kommissuren. In ca. 10 % aller Menschen werden das anteriore und posteriore Segel voneinander nicht getrennt (Dahou et al. 2019). Als die größte, dient die anteroseptale Kommissur am meisten einer effizienten Koaptation der Klappe (Fiebig et al. 2016).



Den Klappenhalteapparat bilden 2 Papillarmuskel und mehrere Chordae, deren Zahl im Durchschnitt 25 beträgt. Der größere anterolaterale Papillarmuskel entspringt an der freien Wand des Ventrikels und fixiert das anteriore und posteriore Segel, der kleinere posteromediale Papillarmuskel entspringt am Ventrikelseptum, hat oft 2 bis 3 Köpfe und inseriert das posteriore und septale Segel (Dahou et al. 2019). Zusätzlich besitzt das septale Segel weitere Chordaeansätze unmittelbar am Septum. In variabler Zahl existieren auch akzessorische Chordae, die aus der freien Wand des RV oder vom Moderatorband (Trabecula septomarginalis) entspringen. Im Endeffekt sind 2 Segel der TK (das septale und das anteriore) mit dem interventrikulären Septum und sowohl das anteriore als auch das posteriore Segel auch mit der freien Wand des RV verbunden. Bei konstanter Länge einer Chordae beeinflusst eine Ventrikeldilatation direkt die Koaptation der Trikuspidalklappensegel (Dahou et al. 2019). Im Cavum des RV sind auch akzessorische Chordae zu finden, die die Papillarmuskeln untereinander sowie die Papillarmuskeln mit der Wand des RV

verbinden. Diese Strukturen haben Einfluss auf jegliche Katheterprozeduren im Bereich der TK (Fiebig et al. 2016; Kalra et al. 2017).

Der Trikuspidalklappenring ähnelt einer Ellipse, die aber eine dreidimensionale Struktur aufweist (Abbildung 2). Der höchste Punkt im Bereich des Rings ist das anteroseptale Segment, das neben dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt und der Aortenklappe liegt. Der tiefste Punkt befindet sich an der Grenze des Koronarsinus im posteroseptalen Segment (Glanowski M 2019; Dahou et al. 2019). Histologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass im Gegensatz zum Anulus der Mitralklappe der Trikuspidalklappenanulus mit sehr wenigen Kollagenfasern gebildet wird und besonders die Seite der freien Wand nur aus Epikardium und Endokardium besteht (Dahou et al. 2019).

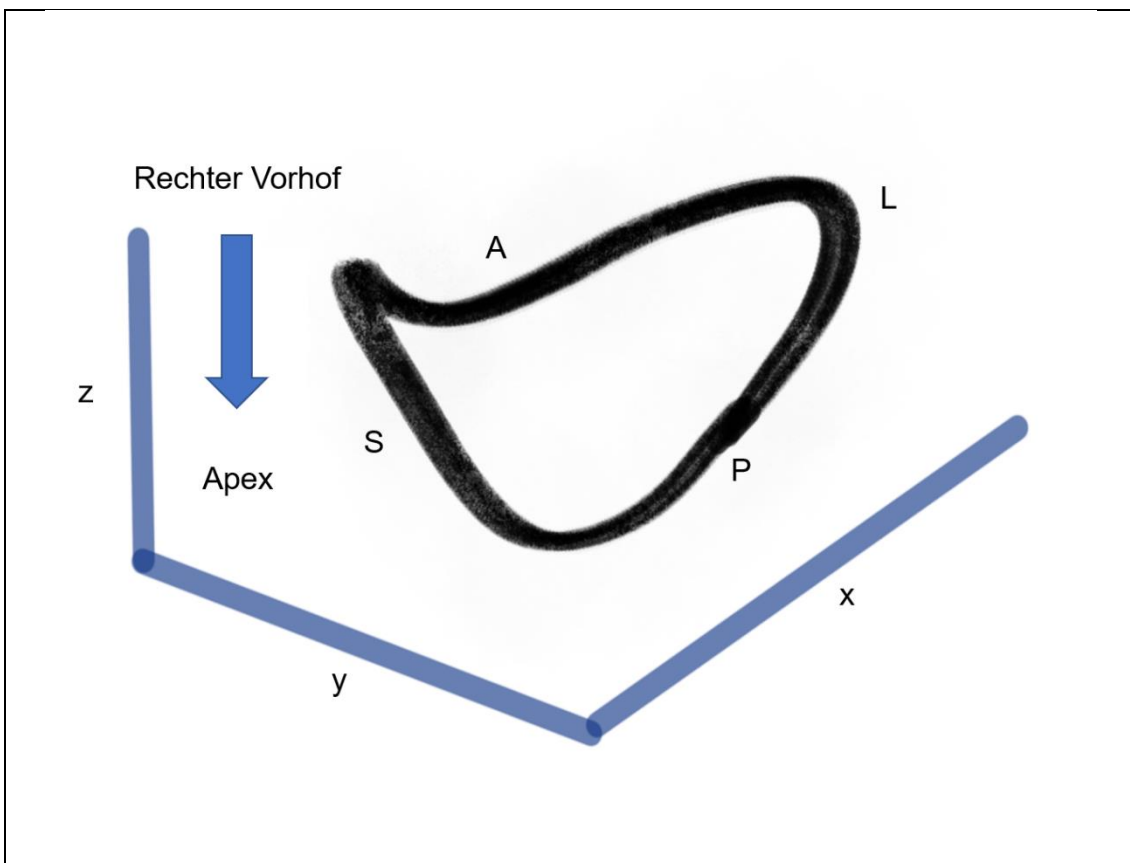


Abbildung 2: Dreidimensionale Struktur in x-, y- und z-Achse des Trikuspidalklappenrings, modifiziert nach Rogers und Bolling (Rogers und Bolling 2009).

A, anterior; P, posterior; S, septal; L, lateral

Nach echokardiographischen Messungen beträgt bei Erwachsenen der Klappenumfang 12 ± 1 cm, die Klappenfläche 11 ± 2 cm² (Dahou et al. 2019). Der Normwert des Durchmessers der TK liegt bei 30 bis 35 mm, verhältnismäßig zur Körperoberfläche bei 21 mm/m² (Badano et al. 2013).

Als anatomische Struktur ist die TK direkt mit dem RV verbunden. Der Ventrikel hat im Querschnitt eine semilunare Form, was ihn morphologisch vom linken Ventrikel unterscheidet (Berdajs und Turina 2011).

Wichtige Strukturen in direkter Nähe zur TK sind der Koronarvenensinus, der Atrioventrikularknoten, das His-Bündel und das Koch'sche-Dreieck. Der fibröse Ring ist schwach ausgebildet und die Grenze zwischen TK-Segel und TK-Ring ist schwer zu lokalisieren (Guenther et al. 2008a). Die anatomischen Bezugspunkte variieren in Abhängigkeit von Durchmesser und Form des Klappenannulus. Die Kommissur zwischen septalem und posteriorem Segel ist fast immer vorhanden und befindet sich direkt neben der Mündung des Koronarsinus in den rechten Vorhof (Dahou et al. 2019). Die nonkoronare Tasche der Aortenklappe ist der Kommissur zwischen septalem und anteriorem Segel benachbart. Das Reizleitungssystem des Herzens mit atrioventrikulärem (AV) Knoten kreuzt den Ansatz des septalen Segels ca. 3 bis 5 mm posterior nach der anteroseptalen Kommissur (Dahou et al. 2019).

1.2 Physiologie der Trikuspidalklappe

Die Funktion der TK wird durch die Arbeit vom RA und RV, dem Reizleitungssystem und dem fibroelastischen Herzskelett koordiniert (Sonne 2016). Der Trikuspidalklappenannulus ist eine sehr dynamische Struktur. Die Fläche ändert sich während des Herzzyklus um bis zu 30 % und ist größer am Ende der Ventrikelkontraktion und kleiner während der Vorhofkontraktion (Dahou et al. 2019; Tei et al. 1982; Badano et al. 2013; Kaul et al. 1984).

Die Größe der Klappe und die geringe Druckdifferenz zwischen rechtem Vorhof (RA) und rechtem Ventrikel (RV) haben eine geringe diastolische Geschwindigkeit von < 1 m/s bei einem mittleren transvalvulären Gradienten von < 2 mmHg zur Folge (Dahou et al. 2019; Rommel et al. 2019).

Die rechtsventrikuläre Pumpfunktion wird abhängig von der Vorlast, Nachlast und auch von der linksventrikulären Funktion beeinflusst. Eine Volumenbelastung wird besser als eine Druckbelastung toleriert. Bei geringem pulmonalvaskulärem Widerstand leistet der RV ca. 20 % der Arbeit des linken Ventrikels. Mit Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes (PAP) wird eine Dilatation des Cavums beobachtet (Meester et al. 2013).

1.3 Pathophysiologie der Trikuspidalklappe

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) beschreibt einen Zustand, bei dem nach jeder Kontraktion des RV eine Leckage durch die Klappe mit Rückfluss des Blutes in den RA beobachtet wird. Sie wird je nach Ätiologie als primäre/strukturelle oder als sekundäre/funktionelle klassifiziert (Sonne 2016). Die unterschiedlichen Ursachen der TI sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Eine primäre Klappenpathologie wird durch Veränderung der Struktur der Klappe verursacht. Die Ursachen können kongenital oder erworben sein und weisen unterschiedliche strukturelle Veränderungen, wie Segelrestriktion, Segelperforation, Fusion der Kommissuren oder Verletzungen der Sehnenfäden auf (Sonne 2016). Als Folge bildet sich eine Volumenbelastung des RV mit weiterer Anulusdilatation der TK. Die häufigere, sekundäre Klappeninsuffizienz entsteht durch Druckerhöhung im kleinen Kreislauf jeglicher Ursache (z. B. chronische Lungenarterienembolie, Vitium cordis mit Links-rechts Shunt, chronische Parenchymerkrankung), durch Pathologie des linken Herzens (z. B. Mitralinsuffizienz, Mitralstenose, Linksherzinsuffizienz), als Folge einer Rechtsherzinsuffizienz (Kardiomyopathie, Ischämie, Pulmonalklappeninsuffizienz) oder bei unklarer Ursache idiopathisch (Sonne 2016; Dahou et al. 2019). In dieser Form verursacht die progrediente Abflachung und Dilatation des Trikuspidalklappenanulus eine Insuffizienz durch unzureichende Segelkoaptation. Im Weiteren entsteht durch die Volumenbelastung, wenn nicht bereits als Ursache vorhanden, eine Dysfunktion des RV (Cohn und Bryne 2011; Yilmaz et al. 2011; Dreyfus et al. 2005).

Primäre (strukturelle) Ursachen (10 - 25 %):

- Rheumatisch
- Myxomatös
- Ebstein Anomalie
- Angeborene Dysplasie, Hypoplasie, Cleft
- Endomyokardfibrose
- Endokarditis
- Karzinoid
- Traumatisch
- Iatrogen

Sekundäre (funktionelle) Ursachen (75 - 90 %):

- Linksherzerkrankungen
- Pulmonale Hypertonie
- Rechtsventrikuläre Dysfunktion
- Vorhofflimmern / Vorhofvergrößerung
- Idiopathisch

Tabelle 1: Ursachen der Trikuspidalklappeninsuffizienz, modifiziert nach Rogers und Bolling, Dahou und Badano (Rogers und Bolling 2009; Dahou et al. 2019; Badano et al. 2013).

Die Dilatation der Klappenannulus bei sekundärer TI erfolgt überwiegend im Bereich des anterioren und posterioren Klappensegels in Richtung der freien Wand nach lateral und posterior. Mit Zunahme des Durchmessers wird der Anulus mehr rund und abgeflacht, im Durchschnitt nimmt die Höhe des Anulus von 7 auf 4 mm ab (Lange et al. 2017). Eine Dilatation im Bereich des septalen Segels wird durch das fibröse Skelett des Herzens limitiert (Dahou et al. 2019; Dreyfus et al. 2005; Tei et al. 1982). Im Vergleich zum linken Ventrikel (LV) sind die Anpassungsmöglichkeiten des RV deutlich erhöht. Eine um das 2-fache Vergrößerung der Kammer beeinträchtigt normalerweise nicht die Funktion (Dreyfus et al. 2015).

1.4 Klinische Symptome

Die klinischen Symptome einer TI sind die Konsequenz aus einer Minderung des Herzzeitvolumens und erhöhtem rechtsatrialem Druck. Die Symptome treten aber erst im vorgeschrittenen Stadium einer TI auf oder sind oft durch Erkrankung des linken Herzens nicht spezifisch. Eine hochgradige TI kann aber auch asymptomatisch sein. Am häufigsten beobachtet werden eine allgemeine Schwäche, periphere Ödeme, Orthopnoe, Belastungsdyspnoe, Herzrhythmusstörungen und Zeichen einer kardialen Kachexie, die als Folge einer Organ-Minderperfusion auftritt (Sonne 2016). Bei chronischer Stauung kommt es zur Lebervergrößerung und Entwicklung einer Lebererzirrhose mit Gerinnungsstörungen, die auch als Zirrhose cardiaque bezeichnet wird. Beobachtet werden vergrößerte und pulsierende Halsvenen. Es treten Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Ikterus und Aszites auf (Badano et al. 2013).

1.5 Diagnostik der Trikuspidalklappeninsuffizienz

1.5.1 EKG

Das EKG hat einen geringen Stellenwert in der Diagnostik einer TI. Als Hinweis auf eine Trikuspidalklappenerkrankung können Zeichen einer Rechtsherzbelastung, wie Verlagerung der elektrischen Herzachse nach rechts und Hinweis auf Rechtsherzhypertrophie (Sokolow-Lyon-Index: $RV_1 + SV_5 > 1,055 \text{ mV}$), auftreten. Ein Rechtsschenkelblock und Vorhofflimmern werden häufig beobachtet (Erdmann 2009).

1.5.2 Röntgen-Thorax

Die Röntgen-Untersuchung kann nur Hinweise auf das Vorliegen einer TI geben. Ein verbreitertes Mediastinum sowie eine Vergrößerung des RA und RV, sind als mögliche Hinweise einer hochgradigen Insuffizienz mit Rechtsherzbelastung zu interpretieren (Erdmann 2009; Badano et al. 2013).

1.5.3 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie bleibt der Goldstandard in der Untersuchung von Ursachen und Schweregrad der TI. In spezifischen Fällen, wie schlechte Schallbedingungen, Trikuspidalklappenendokarditis oder Infektion der

Schrittmachersonden kann die Diagnostik um eine transösophageale Echokardiographie erweitert werden (Sonne 2016). Gleichzeitig kann auch die RV-Funktion evaluiert werden. Die wichtigsten qualitativen, semiquantitativen und quantitativen Parameter für eine echokardiographische Evaluation der TI und des RV sind in der Tabelle 2 zusammengefasst. Viele Messungen entsprechen der echokardiographischen Analyse der Mitralklappe. Die andere Form der TK, die andere Funktion des RV und der unterschiedliche Aufbau des Klappenapparats müssen aber berücksichtigt werden. Mittels dieses Verfahrens kann zwischen einer leichter und mittelgradiger TI nicht differenziert werden (Dreyfus et al. 2015).

| Qualitativ | |
|--|---|
| Trikuspidalklappenmorphologie | Koaptation, Prolaps |
| TI-Jet (Farbdoppler) | Zentraler oder exzentrischer Jet |
| TI-Jet (CW-Doppler) | Jetmorphologie, frühzeitiger Peak bei hochgradiger TI |
| Semiquantitativ | |
| Vena contracta Breite | > 7 mm |
| PISA-Radius | > 9 mm |
| Lebervenenfluss | Systolischer Rückfluss |
| TK-Flussprofil | E-Wellen dominant |
| Quantitativ | |
| EROA | $\geq 40 \text{ mm}^2$ |
| Regurgitationsvolumen | $\geq 45 \text{ ml}$ |
| RV-Funktion | |
| TAPSE | 25,5 +/- 4,7 mm |
| FAC | 51 +/- 11 % |
| RV-EF (nach Simpson) | 46 +/- 7 % |
| Tabelle 2: Echokardiographische Parameter zur Graduierung einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz und Normalwerte für die Messung der rechtsventrikulären Funktion (Sonne 2016). TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; PISA, proximale Konvergenzzone; EROA, effektive Regurgitationsfläche; TAPSE, systolische Exkursion der | |

| |
|---|
| Trikuspidalklappenannulusebene; FAC, fraktionierte Änderung der Fläche; RV-EF, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion |
|---|

Durch die Echokardiographie können das Volumen, die anatomische Form, die Wandstruktur sowie regionale Wandbewegungsstörungen des RV beurteilt werden. Bei vergrößertem rechten Ventrikel kann mithilfe der Echokardiographie zwischen Druck- und Volumenüberladung differenziert werden (Glanowski M 2019). Quantitativ kann die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RV-EF) als zweidimensionale fraktionelle Veränderung der Fläche des RV zwischen Diastole und Systole gemessen werden. Das Ergebnis dieser Messung wird aber oft im Vergleich mit dreidimensionaler Echokardiographie und Kardio-Magnetresonanztomographie oft unterschätzt, zeigt aber bei Werten unter 35 % eine Korrelation mit schlechterer Prognose (Ghio et al. 2001). Da die Pumpfunktion des RV überwiegend durch eine längliche Verkürzung der Kammer generiert wird, kann die Funktion auch indirekt durch die Bewegung des Trikuspidalklappenannulus (TAPSE, Tricuspid annular plane systolic excursion) in der Echokardiographie gemessen werden. Die RV-EF korreliert mit dem TAPSE-Wert. Der Normwert liegt zwischen 16 und 26 mm. Bei einer TAPSE von 5 mm wird die RV-EF auf ca. 20 % geschätzt, bei 10 mm auf ca. 30 %, bei 15 mm auf ca. 40 % und bei 20 mm auf ca. 50 % (Glanowski M 2019; Kaul et al. 1984). Der systolische Druck im RV kann echokardiographisch durch Analyse des TI-Jets abgeschätzt werden. Die Ergebnisse der Messung korrelieren mit Werten, die durch eine invasive Messung mit Rechtsherzkatheter erhoben wurden (Greiner et al. 2014).

1.5.4 Rechtsherzkatheter

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung kann zur genauen Messung des rechtsatrialen und pulmonalarteriellen Drucks angewendet werden und dient einer Abklärung der Ätiologie einer TI (Tabelle 3). Das Verfahren wird aber bei vergleichbaren Ergebnissen zugunsten von nicht invasiven Methoden in der Diagnostik einer Pathologie der TK selten eingesetzt (Sonne 2016).

| Parameter | Normalwerte (mmHg) |
|---|---------------------------|
| Systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP) | 15 – 25 |
| Diastolischer pulmonalarterieller Druck (dPAP) | 8 – 15 |
| Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) | 4 – 12 |
| Lungenkapillarenverschlussdruck (PCWP) | 6 – 15 |
| Systolischer rechtsventrikulärer Druck (sRVP) | 15 – 25 |
| Enddiastolischer rechtsventrikulärer Druck (dRVP) | 3 – 12 |
| Rechtsatrialer Druck (RAP) | 0 – 7 |

Tabelle 3: Normalwerte der Drücke und Widerstände im Lungenkreislauf, modifiziert nach Sonne (Sonne 2016).

Im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung können typische Zeichen einer hochgradigen TI, die auch Venenpuls genannt wird, nachgewiesen werden. Bei bereits aufgetretener RV-Dilatation, infolge der Volumenbelastung, zeigt sich zusätzlich ein Anstieg des zentralenvenösen Druckes (ZVD) und eine Zunahme des Venenpulses in Inspiration (Kussmaul-Phänomen) (Willich Ch 2014).

1.5.5 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens erlaubt eine dreidimensionale Darstellung des Organs, und steht als nichtinvasives Verfahren für Diagnostik und wiederholte Verlaufskontrollen der rechtsventrikulären Pathophysiologie zur Verfügung. Die hämodynamischen Werte korrelieren mit den Werten aus den invasiven Rechtsherzkatheteruntersuchungen. Die dreidimensionalen Messungen sind vergleichbar mit Werten der dreidimensionalen Echokardiographie (Niemann et al. 2007).

1.6 Natürlicher Verlauf

Die Prognose der TI hängt von ihrem Schweregrad ab (Sonne 2016). Bei einer benignen Insuffizienz besteht kein signifikanter pulmonaler Hypertonus sowie eine gute biventrikuläre Pumpfunktion des Herzens. Eine hochgradige TI wirkt als unabhängiger Prädiktor der Mortalität mit Verminderung des einjährigen Überlebens auf 65 % im Vergleich zu Patienten ohne TI, unabhängig von der linksventrikulären Pumpfunktion, der RV-Dilatation und dem pulmonalarteriellen Druck (Nath et al. 2004). Bei einer mittel- bis hochgradigen Insuffizienz liegt die

Überlebenswahrscheinlichkeit 3 Jahre nach der Diagnose bei 40 % (Günther und Lange 2016). Andere Risikofaktoren wie Vorhofflimmern und rechtsventrikuläre Hypertrophie verschlechtern die Prognose (Sonne 2016). Das Risiko eines plötzlichen Herztodes steigt bei Patienten mit hochgradiger TI um den Faktor 3,5 im Vergleich zur gesunden Bevölkerung (Lange et al. 2017).

Es wird kein Rückgang einer bereits bestehenden Dilatation der TK bei funktioneller TI nach Korrektur des zugrunde liegend Vitiums beobachtet (Badano et al. 2013; Lange et al. 2017).

1.7 Epidemiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Eine TI wird häufig beobachtet. Eine leichtgradige TI wird in 80 % als Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten in der Echokardiographie festgestellt (Nath et al. 2004). Erst bei Anulusdilatation und Abflachung der Form der TK wird eine Regurgitation als relevant betrachtet (Badano et al. 2013). Bei erstmaliger echokardiographischer Abklärung einer Herzinsuffizienz wird eine leichtgradige TI in 10 %, eine mittelgradige in 4 % und eine hochgradige in 0,9 % diagnostiziert (Marciniak et al. 2017). Im Rahmen der Framingham-Populationsstudie wurde eine mittel- bis hochgradige TI bei 0,8 % der Erwachsenen beobachtet. Die Prävalenz steigt mit dem Alter an und liegt bei 0,3 – 0,5 % in der 5. Lebensdekade und bei 1,5 % bis 5,6 % bei den über 70-Jährigen. Das Vitium tritt 4,3 mal häufiger bei Frauen auf (Singh et al. 1999; Lange et al. 2017). Bei 14 % bleibt die Ursache unbekannt. Eine signifikante TI wird bei 30 bis 50 % von Patienten mit hochgradigem Mitralklappenitium diagnostiziert (Dreyfus et al. 2015). Nach Mitralklappenersatz wegen rheumatischer Klappendegeneration entwickelt sich bei bis zu 37 % der Patienten im weiteren Verlauf eine hochgradige TI (Badano et al. 2013).

1.8 Konservative Therapie

Eine medikamentöse Therapie der TI hat eine Reduktion der rechtsatrialen und rechtsventrikulären Volumenüberlastung und die Behandlung von assoziierten Herzrhythmusstörungen zum Ziel. Bei sekundärer TI muss auch die zugrundeliegende Pathologie behandelt werden (Sonne 2016; Taramasso et al. 2019).

Die Volumenüberlastung wird hauptsächlich mit einer Diuretikatherapie reduziert. Bei weiterer Progression der TI ist eine Steigerung der Dosis im Verlauf nötig. Bei vorliegender pulmonaler Hypertonie trägt der Einsatz von pulmonalen Vasodilatoren zur Milderung der TI bei (Sonne 2016).

Die symptomatische Therapie der TI wurde aber noch nicht in kontrollierten Studien evaluiert. Somit stehen auch keine Studien zur Verfügung, die sich mit der medikamentösen Therapie des rechtsventrikulären Remodelings und der Rechtsherzinsuffizienz als Folge einer chronischer TI befassen (Sonne 2016).

1.9 Chirurgische Therapie

Indikationen zur operativen Intervention finden sich in der aktuellen, seit 2021 geltenden, Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC). Der Zeitpunkt einer chirurgischen Therapie orientiert sich an Symptomen, soll aber auch, bei asymptomatischen Patienten einer irreversiblen Dysfunktion der RV Funktion vorbeugen (Vahanian et al. 2021).

Bei primärer TI besteht die Indikation zur Operation sowohl bei symptomatischer, hochgradiger Insuffizienz als auch bei asymptomatischen Patienten mit Dilatation des RV oder Verschlechterung der RV-Funktion in der Echokardiographie (Baumgartner et al. 2017; Vahanian et al. 2021).

Bei einer sekundärer TI empfehlen die Leitlinien gegebenenfalls die Erweiterung des Eingriffs um eine Trikuspidalklappenrekonstruktion bei einer geplanten operativen Versorgung eines linksseitigen Klappenvitiums. Eine relativ liberale Indikationsstellung konzentriert sich hauptsächlich auf die Dilatation des Klappenannulus auch bei einer nicht hochgradigen Insuffizienz der TK. Eine simultane Versorgung der TI erhöht das perioperative Risiko unwesentlich. Im Falle einer Re-Operation und Therapie der Insuffizienz im späteren Verlauf steigt aber das perioperative Risiko bedeutsam (Baumgartner et al. 2017; Vahanian et al. 2021). Ein TAPSE-Wert unter 17 mm ist mit einer schlechteren perioperativen Prognose verbunden, bildet aber keinen Cut-off-Punkt in der Indikationsstellung (Vahanian et al. 2021).

Wenn technisch durchführbar, bevorzugen die Leitlinien eine Rekonstruktion gegenüber einem Ersatz der Trikuspidalklappe. Eine minimalinvasive oder perkutane Therapie der TI erfassen die aktuell geltende Empfehlungen noch nicht (Baumgartner et al. 2017; Vahanian et al. 2021).

Die am häufigsten verwendeten Einteilung der TI aus chirurgischer Sicht ist die Klassifikation nach Carpentier (Tabelle 4). Als Typ I wird eine Klappendysfunktion bei normaler Segelbewegung, als Typ II der Prolaps von einem oder mehreren Segeln, als Typ IIIa eine restriktive Bewegung der Segel in der Diastole und als Typ IIIb eine restriktive Bewegung der Segel in der Systole bezeichnet (Carpentier et al. 2010; Sonne 2016).

| Typ der Dysfunktion | Ursache |
|---|--|
| Typ I: Klappendysfunktion bei normaler Segelbewegung | Anulusdilatation Anulusdeformation Segelperforation |
| Typ II: Prolaps | Papillarmuskelruptur Ruptur der Chordae Elongation der Chordae |
| Typ IIIa: Restriktive Bewegung der Segel in der Diastole | Myxomatöse Verdickung Verkalkung Fusion der Kommissuren Verdickung der Chordae |
| Typ IIIb: Restriktive Bewegung der Segel in der Systole | Rechtsventrikuläre Dilatation Rechtsventrikuläres Aneurysma Rechtsventrikuläre Fibrose |
| Tabelle 4: Klassifikation der Trikuspidalklappeninsuffizienz, modifiziert nach Carpentier (Carpentier et al. 2010). | |

Das Auftreten von sekundären Komplikationen bei einer TI, wie Rechtsherzversagen oder Leberzirrhose erhöht deutlich das perioperative Risiko (Badano et al. 2013).

Der Standardzugang für eine operative Versorgung ist die mediane Sternotomie, alternativ können auch eine rechts-anterolaterale Thorakotomie, partielle obere und partielle untere Sternotomie oder eine parasternale Inzision rechts verwendet werden (Lange et al. 2017). Der Eingriff benötigt den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, kann nach Ausschluss von anderen Vitiern am schlagendem Herzen erfolgen (Günther und Lange 2016). In 80 – 90 % der Fälle wird eine TI im Rahmen eines Kombinationseingriffes behandelt, in ca. 50 % wird die Mitralklappe mitbehandelt (Kilic et al. 2013; Guenther et al. 2008b).

Eine kathetergestützte Intervention an der TK kann nach aktueller Evidenz in erfahrenen Herzzentren nach Evaluation durch das interdisziplinäre Herz-Team bei ausgewählten Patienten erwogen werden (Empfehlungsklasse IIb) (Vahanian et al. 2021).

Die aktuellen Daten bezüglich Therapie einer sekundären TI beziehen sich auf Daten aus einigen randomisierten und mehreren nichtrandomisierten Studien (Evidenzgrad B). Die Empfehlungen zur operativen Versorgung der primären TI basieren auf Konsensusmeinungen von Experten, retrospektiven Studien und Registerdaten (Evidenzgrad C) (Vahanian et al. 2021).

1.9.1 Klappenrekonstruktion

1.9.1.1 Anuloplastie

Eine Anuloplastie ist aktuell die Methode der Wahl bei funktioneller TI mit Ringdilatation bei gesunder Morphologie von Klappensegeln und normaler RV-Funktion und wird aktuell während 90 % der Eingriffe an der TK verwendet. Das Ziel der Rekonstruktion ist das Erreichen einer verbesserten Segelkoaptation durch Verkleinerung des Anulus im Bereich des anterioren und des posterioren Segels (Badano et al. 2013; Günther und Lange 2016).

Die Anuloplastie kann durch unterschiedliche Nahttechniken oder mithilfe eines Anuloplastieringes durchgeführt werden. Die Technik von Kay und Maseli-Campagna resultiert in einer Bikuspidalisierung der TK und verwendet mehrere Einzelnähte, die das posteriore Segel ventrikulwärts plizieren (KAY et al. 1965). Die Methode von DeVega verwendet eine doppelte Nahttechnik von der anteroseptalen Kommissur entlang der Basis des anterioren und posterioren

Segels bis zur posteroseptalen Kommissur (Günther und Lange 2016). Bei einer Trikuspidalklappenrekonstruktion mithilfe eines Ringes verwendet man eine feste Halterung mit Öffnung im Bereich des AV-Knotens, die direkt am Klappenanulus mit Einzelknopfnähten fixiert wird. Die Ringe sind in ihrem Aufbau an die sattelartige Form des Trikuspidalklappenringes angepasst. Es stehen aber mehrere Ringtypen zur Verfügung, dabei kann sowohl zwischen rigiden, semirigiden und flexiblen Implantaten als auch zwischen planaren und 3-dimensionalen Ringen gewählt werden (Günther und Lange 2016).

1.9.1.2 Segelrekonstruktion

Eine isolierte Segelrekonstruktion wird selten durchgeführt. In bis zu 18 % der Fälle wird aber neben einer Anuloplastie auch eine Segelrekonstruktion vorgenommen. Zur Rekonstruktion einer Segelperforation oder nach Resektion einer endokarditischen Vegetation wird zum Aufbau eines Segels glutaraldehydfixiertes oder bovines Perikard verwendet. Bei restriktivem Segel kann auch mittels Perikard eine Segelaugmentation durchgeführt werden (Günther und Lange 2016). Ebenfalls kann bei Erkrankungen des subvalvulären Klappenapparates der Chordaersatz mit künstlichen Sehnenfäden aus Polytetrafluoroethylen (PTFE) erfolgen. Eingesetzt wird auch eine Edge-to-Edge Rekonstruktion mit Nahtverbindung von freien Rändern aller 3 Segel als Modifikation eines Alfieri-Stiches für die Mitralklappe (Günther und Lange 2016). Beschrieben wird auch eine totale Segelrekonstruktion in Form eines individuell genähten Zylinders aus extrazellulärer Matrix (ECM) nach Entfernung der Klappe bei Endokarditis in drogenabhängigen Patienten (Gerdisch et al. 2014).

1.9.2 Klappenersatz

Ein Klappenersatz ist Fällen mit schwer destrukturierter TK vorbehalten und wird bei 10 % der Eingriffe an der TK durchgeführt. Die häufigste Indikation ist eine Endokarditis. In 80 % der Fälle wird eine biologische Prothese implantiert (Günther und Lange 2016).

1.10 Ergebnisse der chirurgischen Therapie

Das Ergebnis einer operativen Therapie wird durch Alter, präoperativen klinischen Zustand des Patienten, Begleiterkrankungen, Ventrikelfunktion und

Dauer der Operation beeinflusst. Auch ein Kombinationseingriff oder eine Reoperation wirken sich auf das Resultat aus (Günther und Lange 2016). Die Daten werden überwiegend durch retrospektive Studien analysiert. Die operative Letalität liegt bei ca. 8,6 %. Eine residuelle TI ist bei 15 – 30 % der Patienten nachweisbar. Die 10-Jahres Überlebensrate beträgt bis 72 % nach Klappenrekonstruktion und bis 49 % nach Klappenersatz (Kilic et al. 2013). Beide Verfahren bergen das Risiko einer Re-Operation, die in 10 % der behandelten Patienten durchgeführt werden muss. In diesen Fällen steigt die operative Letalität bis auf 30 %. Durch eine Ringanuloplastie kann eine Freiheit von einer hochgradiger TI nach 15 Jahren in 82 % der Patienten erreicht werden und ist den Ergebnissen der Nahttechniken überlegen. Aktuell unentschieden ist die Frage, welcher Typ des Anuloplastieringes besser geeignet ist, da die Langzeitergebnisse eher vergleichbar sind und die neueren Modellen eine zu kurze Beobachtungszeitraum haben (Lange et al. 2017). Sowohl nach Klappenrekonstruktion als auch nach Klappenersatz ist bei bis zu 5 % der Patienten wegen eines postoperativen AV-Blockes eine Schrittmacherimplantation erforderlich (Guenther et al. 2008b; Moraca et al. 2009; Tang et al. 2006; Navia et al. 2010; Guenther et al. 2013). Eine postoperativ verbliebene pulmonale Hypertonie erhöht unabhängig von anderen Risikofaktoren die Gefahr für kardiovaskuläre Sterblichkeit in der Langzeitüberwachung um 8-fache (Chen et al. 2016).

1.11 Interventionelle Therapiemöglichkeiten der Trikuspidalklappeninsuffizienz
Ein erhöhtes präoperatives Risiko einer Trikuspidalklappenprozedur, das durch Faktoren wie Re-Operation und präoperativer Zustand des Patienten beeinflusst wird, führte zur Entwicklung einer katheterbasierten minimalinvasiven Methode zur Therapie einer TI. Unterschiedliche Verfahren befinden sich gerade in der Phase der tierexperimentellen Forschung. Es werden auch schon einzelne Implantationen experimentell als individuelle Heilversuche an Menschen durchgeführt. Die rekonstruktiven Therapieoptionen konzentrieren sich auf die Verbesserung der Koaptation, entweder durch indirekte Verkleinerung des Anulus der TK oder direkte Verbindung von Klappensegeln (Kolte und Elmariah 2020; Giannini und Colombo 2019).

Bereits im Jahr 2005 wurde die erste Studie des perkutanen Trikuspidalklappenersatzes am Schaf publiziert, wobei ein Nitinol-Stent mit in der Mitte eingenähter boviner Jugularvenenklappe orthotop am Trikuspidalklappenannulus implantiert wurde (Boudjemline et al. 2005). Die andere experimentelle Methode mit Einsatz einer semilunaren Perikardklappe, die auf einem Nitinol-Ring fixiert wurde und mittels Stent auch im Schaf eingesetzt wurde, stammen aus dem Jahr 2008 (Bai et al. 2010b). Von 2009 stammt der erste heterotope Einsatz einer perkutanen Implantation von 2 Klappenstents, jeweils in die VCS und VCI (Lauten et al. 2010). Zeitgleich zu tierexperimentellen Versuchen wurde im Jahr 2011 die Implantation einer im Stent fixierten Klappe in die VCI, als erste katheterbasierte Palliation einer hochgradigen TI bei einer multimorbiden 79-jähriger Patientin erfolgreich durchgeführt (Lauten et al. 2011).

1.11.1 MitraClip®

Im Jahr 2017 wurden von Nickenig et al. die Erfahrungen mit dem Einsatz bei dem für die Mitralklappe entwickelten MitraClip®-System (Abbott Vascular, Santa Clara, USA) zur Behandlung einer symptomatischen, mittel- bis hochgradigen TI veröffentlicht. Die eingeschlossenen Patienten wurden aufgrund des Risikos für eine operative Therapie abgelehnt. Es konnte eine erfolgreiche Implantation bei 97 % der Patienten durchgeführt werden. Klinisch verbesserten sich nach 30 Tagen die NYHA-Klasse und die 6-Minuten-Gehstrecke bei einem Drittel der behandelten Patienten (Nickenig et al. 2017). Im Gegensatz zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz kann die Implantation von Clips nicht zentral, sondern nur zwischen 2 Kommissuren erfolgen. Die Ergebnisse der Therapie hängen von der Lokalisation des Jets ab. Aufgrund der Größe des anterioren Segels werden die meisten Clips in der anteroseptalen Kommissur platziert. Die Ausschlusskriterien der MitraClip® Therapie sind ein Koaptationsdefekt von mehr als 2 cm und eine pulmonalarterielle Hypertonie mit systolischem Druck von mehr als 60 mmHg (Pfister und Baldus 2017; Kolte und Elmariah 2020).

1.11.2 PASCAL®

Das PASCAL®-Rekonstruktionssystem (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) besteht aus einer 10 mm großen Halterung, die als Füllung an den

Klappensegeln fixiert wird. Das System befindet sich gerade in klinischen Studien und aktuell existieren nur Einzelberichte über einen erfolgreichen Einsatz (Fam et al. 2021; Praz et al. 2017).

1.11.3 FORMA®

Das FORMA®-Rekonstruktionsverfahren (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) reduziert eine TI durch einen im Anulus der TK liegenden, mit Schaumstoff gefüllten Ballon, der direkt im Myokard des RV fixiert ist. Der Ballon dient als Platzhalter und unterstützt die Koaptation. In ersten klinischen Studien konnte eine relevante Reduktion einer Insuffizienz erreicht werden. Weitere klinische Versuche bezüglich Sicherheit und Langzeitergebnissen folgten und haben dazu geführt, dass das System zum aktuellen Zeitpunkt klinisch nicht mehr verwendet wird (Perlman et al. 2017; Puri und Rodés-Cabau 2018; Edel et al. 2017).

1.11.4 Cardioband®

Das Cardioband®-Gerät (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) ähnelt einen Anuloplastierung. Nach Befestigung an dem TK-Anulus kann der Ring unter echokardiographischer Kontrolle aktiv verkleinert werden. Der Durchmesser der TK kann durch dieses Verfahren um bis zu 70 % verkleinert werden. Die ersten klinischen Ergebnisse erbrachten eine Reduktion des Durchmessers der TK um 9 % sowie Verkleinerung des Insuffizienzjets um 28 % nach 6 Monaten. Weitere klinische Studien folgen (Nickenig et al. 2019; Messika-Zeitoun et al. 2019).

1.11.5 TriAlign®

Das TriAlign®-System (Mitralign Inc., Tewksbury, USA) ähnelt einer chirurgischen Anuloplastie nach Kai. Das posteriore Segel wird im Bereich der anteroposterioren und posterospetalen Kommissur fixiert und zusammengezogen mit resultierender Verkleinerung des Klappendurchmessers. Die ersten Implantationen waren in 80 % der Fälle technisch erfolgreich, weitere prospektive klinische Studien sind geplant (Kolte und Elmariah 2020; Besler et al. 2017).

1.11.6 TriCinch®

Das TriCinch®-System (4Tech Cardio Ltd, Galway, Ireland) wird an der anteroposterioren Kommissur der TK und gegenüber mit einem Stent in der VCI

fixiert. Durch den Zug verkleinert sich der Anulus der Klappe. Den wenigen Fallberichten folgen aktuell klinische Studien (Giannini und Colombo 2019; Mangieri et al. 2018).

1.12 Fragestellung

Im Vordergrund des Forschungsprojektes steht die Frage nach der Möglichkeit und Sicherheit einer minimalinvasiven Implantation einer heterotopen Trikuspidalklappenprothese im tierexperimentellen Modell. Im Rahmen der Studie sollen die hydrodynamischen Eigenschaften in-vivo untersucht werden.

Des Weiteren sollen die folgenden Fragen geklärt werden:

1. Kann ein reproduzierbares Tiermodell mit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz etabliert werden?
2. Ist es möglich, durch eine heterotope Trikuspidalklappenprothese eine Trikuspidalklappeninsuffizienz effektiv zu therapieren.

Das langfristige Ziel der Arbeit ist die Entwicklung einer perkutanen Therapie der hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Die in dieser Dissertation vorgestellten Daten wurden bereits in deutscher und englischer Sprache veröffentlicht und während der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) im Februar 2018 in einer Präsentation vorgestellt (Gryszkiewicz et al. 2019; Lausberg et al. 2017). Die Forschungsarbeit wurde im Jahr 2018 mit dem St. Jude Medical Preis der DGTHG ausgezeichnet.

2 Material und Methoden

2.1 Trikuspidalklappenprothese

Die Trikuspidalklappenprothese (Abbildung 3) besteht aus einem tubulären Stentgraft mit seitlicher Öffnung. Am Rand des Seitenloches ist eine bikuspidale Klappe fixiert. Das Grundgerüst des Stents wurde aus einem selbstexpandierenden Nitinolrohr (Gianturco®) durch die Firma NVT hergestellt (NVT GmbH, Hechingen, Deutschland, aktuell Teil der BlueSail Medical Company) und besitzt ein Gitternetz. Zur Stabilisierung und Orientierung der Klappenöffnung wurden hier 2 zusätzliche V-förmige Drähte verwendet. Die Klappensegel bestehen aus Schweineperikard und das Stentgerüst ist ebenso mit Schweineperikard von innen ausgekleidet. Radiologische Marker befinden sich an beiden Enden des Grundgerüsts und an der seitlichen Öffnung und sollen die Implantation unter Röntgen-Durchleuchtung (BV Pulsera, Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland) vereinfachen.

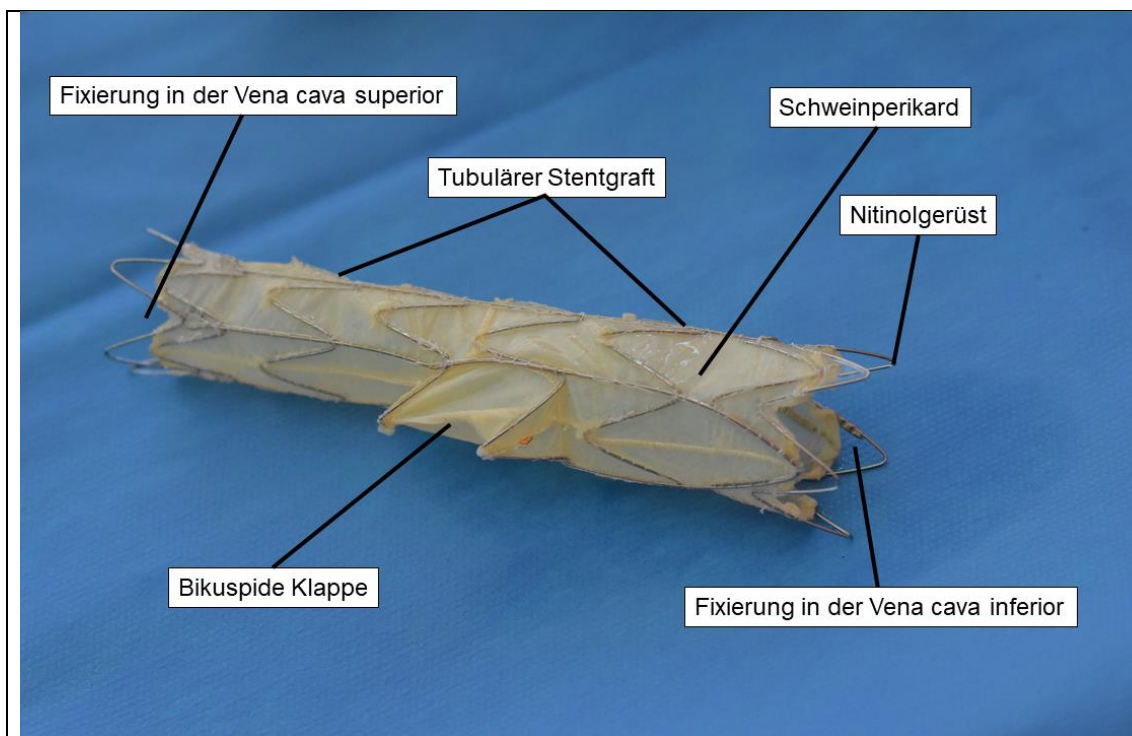


Abbildung 3: Die Trikuspidalklappenprothese.

Am distalen und proximalen Ende des Grundgerüsts befindet sich jeweils eine Reihe von freiliegenden Gittern, die eine sichere Fixierung in der VCS und der VCI ermöglichen.

Nitinol ist eine Nickel-Titan Legierung, die ein thermisches Formgedächtnis (sog. „memory effect“) besitzt. Die Kristallstruktur der Legierung ändert sich temperaturabhängig und kann sich in 2 Phasen befinden. In der Martensit-Phase nach Abkühlung unterhalb einer charakteristischen Temperatur ist das Material plastisch verformbar und kann in eine gewünschte Form gebracht werden. In der Austenit-Phase nach Wiedererwärmung bis auf Körpertemperatur nimmt der verformte Stent nach Freigabe einen vorher definierten Zustand ein (Pelton et al. 2000).

Die hämodynamischen Eigenschaften der Prothese wurden in einem Rechtsherzsimulator (ViVitro Pulse Duplicator, ViVitro Labs Inc., Victoria, Canada) mit Werten entsprechend einer hochgradigen TI getestet. Ebenso konnte die Langzeitfunktionalität und Haltbarkeit bereits vor dem Tierversuch untersucht werden (HiCycle tester, ViVitro Labs) (Lausberg et al. 2017).

2.2 Applikationssystem

Nach Abkühlung in sterilem Eiswasser wird die Klappenprothese auf einen 22 French (7 mm) Applikator direkt vor jeder Implantation geladen und fixiert. Das Applikationsgerät (NVT) besteht aus einem elastischen Applikationstubus, der die komprimierte Prothese während der transvenösen Passage schützt (Easy Plus, 22 Fr., Jotec, Hechingen, Deutschland). Eine konusförmige Kunststoffspitze gewährleistet einen gefäßschonenden Vorschub über den Führungsdraht (Amplatz super-stiff, Boston Scientific, Marlborough, USA). Das Applikator endet mit einem Handgriff, der das Drehen und die Entfaltung der Prothese durch das Zurückziehen des Applikationstubus ermöglicht. Ein zusätzlicher Port am Griff ermöglicht eine vollständige Entlüftung des Systems mit einer sterilen Kochsalzlösung (Abbildung 4).

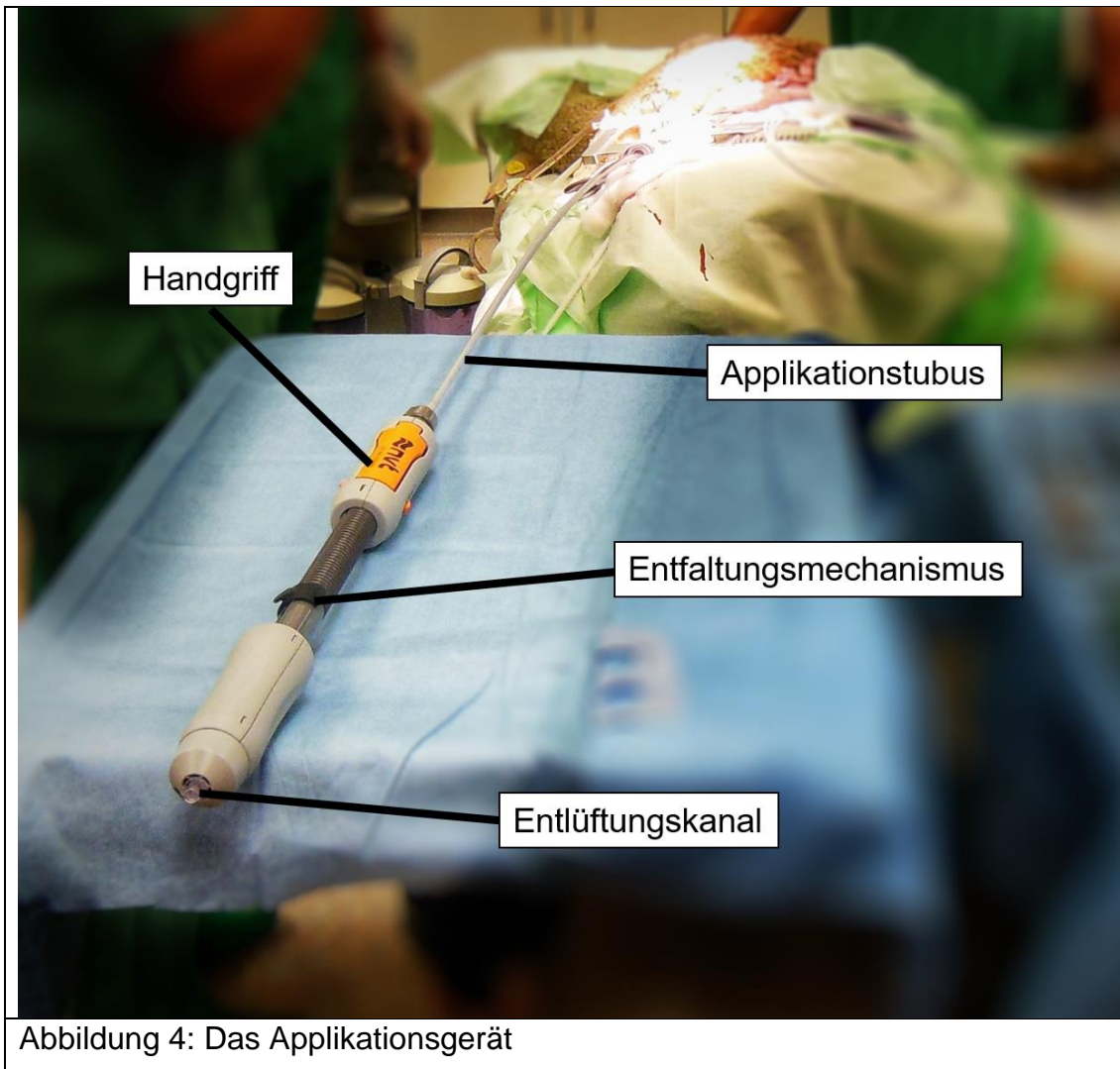


Abbildung 4: Das Applikationsgerät

2.3 Transösophageale Echokardiographie

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) ist eine Ultraschalluntersuchung des Herzens, bei der die Ultraschallsonde durch die Speiseröhre bis zum Magen eingeführt wird. Dadurch können die kardialen Strukturen und große herznahe Gefäße dank hoher Beschallungsfrequenz mit guter Auflösung dargestellt werden (Erdmann 2009). Mithilfe einer multiplanaren Echosonde mit Beschallungsfrequenz von 5 - 9 MHz kann eine live-3D-Darstellung durchgeführt werden (Philips CX50, Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland).

Während des Tierversuches diente die TEE zur Analyse der Klappenfunktion vor der Implantation, sowie zur Bestätigung der korrekten Lage und Funktion der Klappenprothese nach erfolgter Implantation.

2.4 Swan-Ganz-Katheter

Der Swan-Ganz-Katheter ist ein Ballonkatheter, der über eine Schleuse in die V. jugularis interna in die A. pulmonalis eingeführt wird. Der Ballon wird mit Luft gefüllt und folgt beim Vorschub den Blutstrom. Mithilfe des Katheters werden die Drücke in der VCS, dem rechten Vorhof, dem rechten Ventrikel und in der A. pulmonalis während des Tierversuchs gemessen (Erdmann 2009).

2.5 Fluoroskopie

Durch die Fluoroskopie können mithilfe einer Röntgen-Durchleuchtung die inneren Strukturen des Organismus kontinuierlich und in Echtzeit visualisiert werden. Durch eine im Vergleich zu biologischen Strukturen höheren Röntgendichte können die Implantate erkannt und korrekt platziert werden (Loose et al. 2005). Das integrierte System besteht aus einer Röntgenlampe, einem Bilddetektor, einer Bearbeitungseinheit und eines Bildschirms (BV Pulsera, Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland).

2.6 Tiermodell einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz beim Schaf

Die experimentellen Untersuchungen erfolgten in-vivo in einem Großtiermodell. Das Schaf wurde gewählt, weil es als Spezies mit guter Kreislaufstabilität bei kardialen Eingriffen bekannt ist (Willich Ch 2014). Insgesamt umfasste die Versuchsserie 7 Tiere und bildete die Grundlage der erhobenen Daten. Ein valides Tiermodell einer hochgradiger TI existiert nicht. Einzelne in der Literatur beschriebene Verfahren beziehen sich auf individuell entwickelte Methoden und sind nicht reproduzierbar (Hoppe et al. 2007; Lauten et al. 2010). In 4 von 7 Versuchstieren wurde eine akute strukturelle TI mithilfe einer Biopsiezange erfolgreich induziert (Abbildung 5).



Abbildung 5: Iatrogene Perforation (*) des anterioren Segels der Trikuspidalklappe zur Erzeugung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (Sektionsbefund, Tierversuch Nr. 7).

2.7 Beschreibung des tierexperimentellen Versuchsaufbaus

Zur Durchführung der Studie liegt die Genehmigung eines Tierversuchsvorhabens nach § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes vor (Anzeige Nr. C 4/14 beim Regierungspräsidium Tübingen).

2.7.1 Prämedikation und Anästhesie

Eine Woche nach Einstellung der Tiere in der Großtierhaltung der Experimentellen Medizin sowie nach 24-stündiger Nahrungskarenz wurden alle Versuchstieren mit 0,05 mg/kg Körpergewicht (KG) Atropin (Braun, Melsungen, Deutschland) intramuskulär und 4,0 mg/kg KG Azaperon (Stresnil, Janssen, Neuss, Deutschland) intramuskulär prämediziert. Als Narkoseinduktion wurden 0,2 - 1,0 mg/kg KG Midazolam (Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) und 8 - 14 mg/kg KG Ketamin (Ketavet®, Pfizer Pharmacia GmbH, Karlsruhe, Deutschland) auch intramuskulär verabreicht.

Anschließend wurden die Tiere in den Tier-OP, der sich im selben Gebäude befindet, verbracht. Nach Anlage eines peripheren Venenkatheters (PVK) in eine der Ohrvenen erfolgte die Vertiefung der Anästhesie mittels 5 mg/kg KG Propofol (Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) intravenös und eine endotracheale Intubation mit einem 9 mm Magill-Tubus (UnoFlex®, PFM Medical, Köln, Deutschland). Im Weiteren wurde die Allgemeinanästhesie durch 0,8 - 1,6 Vol% Isofluran (DeltaSelect GmbH, Dreiech, Deutschland) unter volumenkontrollierter Beatmung mit FiO₂ von 0,5 aufrechtgehalten (Dräger Zeus, Lübeck, Deutschland). Die intraoperative Analgesie erfolgte durch die kontinuierliche Infusion von Fentanyl (Janssen Pharmazeutica, Beerse, Belgien) mit einer Flussrate von 30 - 100 µg/kg KG/Std. Das oben beschriebene standardisierte Protokoll wurde durch den für die Narkose zuständigen Tierarzt individuell angepasst.

Nach erfolgter Narkoseeinleitung erfolgte die Anlage eines weiteren PVK zur Volumengabe im Rahmen einer gezielten Volumensubstitution mit NaCl 0,9 % (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland).

Das perioperative Monitoring umfasste eine kontinuierliche Überwachung der Körpertemperatur, Elektrokardiogramm, Pulsoxymetrie, invasive Blutdruckmessung und Messung des zentralen Venendrucks (IntelliVue MP5, Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland).

Vor Beginn der initialen Prozedur erfolgte die chirurgische Präparation der linken A. carotis und V. jugularis interna zur Anlage eines arteriellen Drückmesskatheters und eines zentralvenösen Zugangs.

Im Rahmen des Konzepts einer akuten Studie erhielten die Versuchstiere keine Antikoagulation vor der Untersuchung.

2.7.2 Chirurgische Präparation des transvenösen Zugangs

Vor Beginn der chirurgischen Maßnahmen wurde das Tier auf den Rücken mit einer 30° Rotation nach rechts gelagert. Die linke Hüfte wurde zusätzlich zur Verbesserung des Leistenzugangs nach extern rotiert und fixiert. Der transvenöse Zugang erfolgte nach chirurgischer Präparation der V. femoralis in

der linken Leiste direkt unterhalb des Leistenbandes. Das Gefäß wurde zirkulär freigelegt und sowohl nach proximal als auch nach distal mit 2 elastischen Bändern umgeschlungen. Anschließend wurde eine Tabaksbeutelnaht mit einem Durchmesser von ca. 8 mm vorgelegt (Prolene 5/0, Ethicon, Hamburg, Deutschland), um den späteren Verschluss der Gefäßöffnung ohne Blutverlust zu ermöglichen. Es folgte die systemische Gabe von Heparin mit einer Ziel-ACT (aktivierter Blutgerinnungszeit) von 250 Sekunden. Durch die Mitte der Tabaksbeutelnaht wurde ein dünner Führungsdraht (Radiofocus, Terumo, Leuven, Belgien) nach erfolgter Gefäßpunktion in Seldinger-Technik vorgelegt. Im Anschluss wurde eine 22 French Schleuse in der V. femoralis zur Sicherung des Zuganges gelegt (Abbildung 6). Der Draht wurde weiter unter Röntgen-Durchleuchtung weiter bis in die VCS vorgeschoben. Über den Draht konnte danach ein 5 French großer Pigtail-Katheter mit der Spitze auch in die VCS vorgeschoben werden. Bei korrekter Lage des Katheters wurde danach über diesen der steife Implantationsdraht gelegt, der Pigtail-Katheter entfernt, und der Führungsdraht an der Abdeckung fixiert, um eine Dislokation oder Gefäßverletzung zu vermeiden.

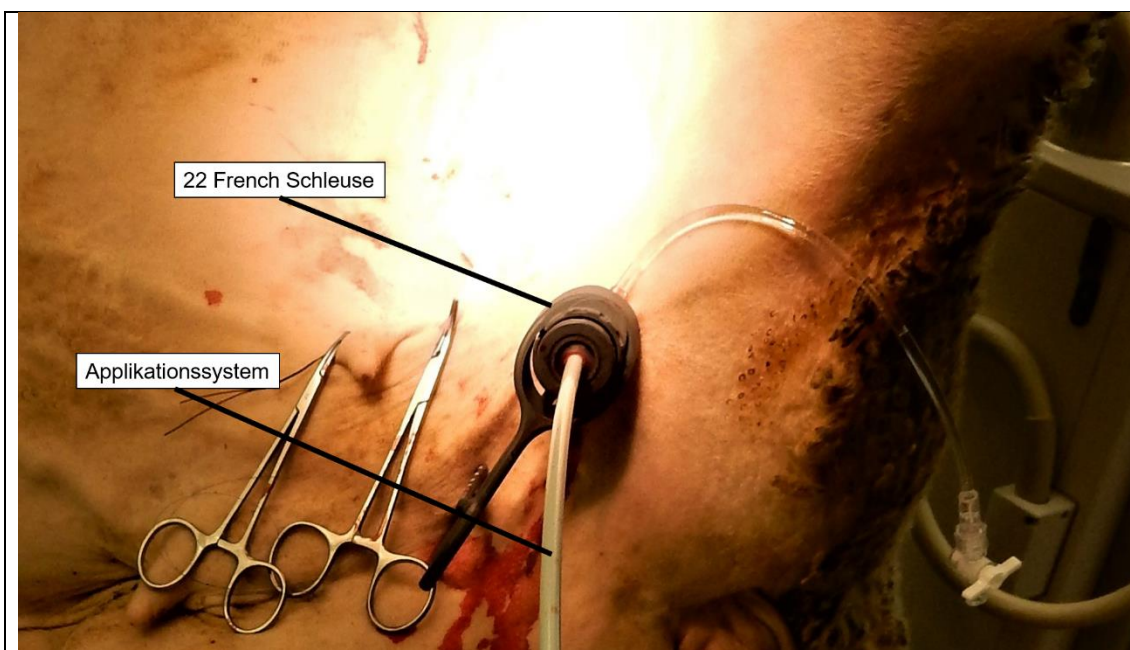


Abbildung 6: Chirurgisch gelegte 22 French Schleuse als Zugang in der linken Vena femoralis.

2.7.3 Implantation der Klappenprothese

Die Implantation erfolgte über einen steifen Führungsdraht unter Röntgendurchleuchtung. Das entlüftete Applikationssystem wurde bis in den rechten Vorhof vorgeschoben, die röntgendichten Markierungen halfen bei der Platzierung der Öffnung unterhalb von VCS und oberhalb der VCI in antero-posterioren Projektion und nach Drehen des Röntgen-Geräts um 90° in der sagittalen Projektion (Abbildung 7 und Abbildung 8). Durch Mikromanipulationen des Griffs konnte die Lage der Prothese bis zur vollständigen Entfaltung gesteuert und angepasst werden. Nach Sicherung unter Röntgen-Durchleuchtung wurde durch einen „squeeze-to-release“ Mechanismus die äußere Hülle zurückgezogen, wodurch sich die Prothese selbstständig entfaltete. Anschließend mussten der Führungsdraht und der Konus durch die entfaltete Prothese zurückgezogen werden (Abbildung 9). Die Lage der Prothese wurde im Anschluss angiographisch durch die Gabe eines Kontrastmittels (Ultravist, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) auf Dichtigkeit der Klappe und Vorhandensein einer paravalvulären Leckage in der VCS und VCI kontrolliert. Zusätzlich erfolgte eine transösophageale und transthorakale Echokardiographie zur Visualisierung des Blutflusses und der Funktion der neuen Herzklappe. Am Ende wurde die in der Vene liegende Schleuse entfernt und die Öffnung im Gefäß wurde mithilfe der bereits vorgelegten Tabaksbeutelnaht verschlossen.

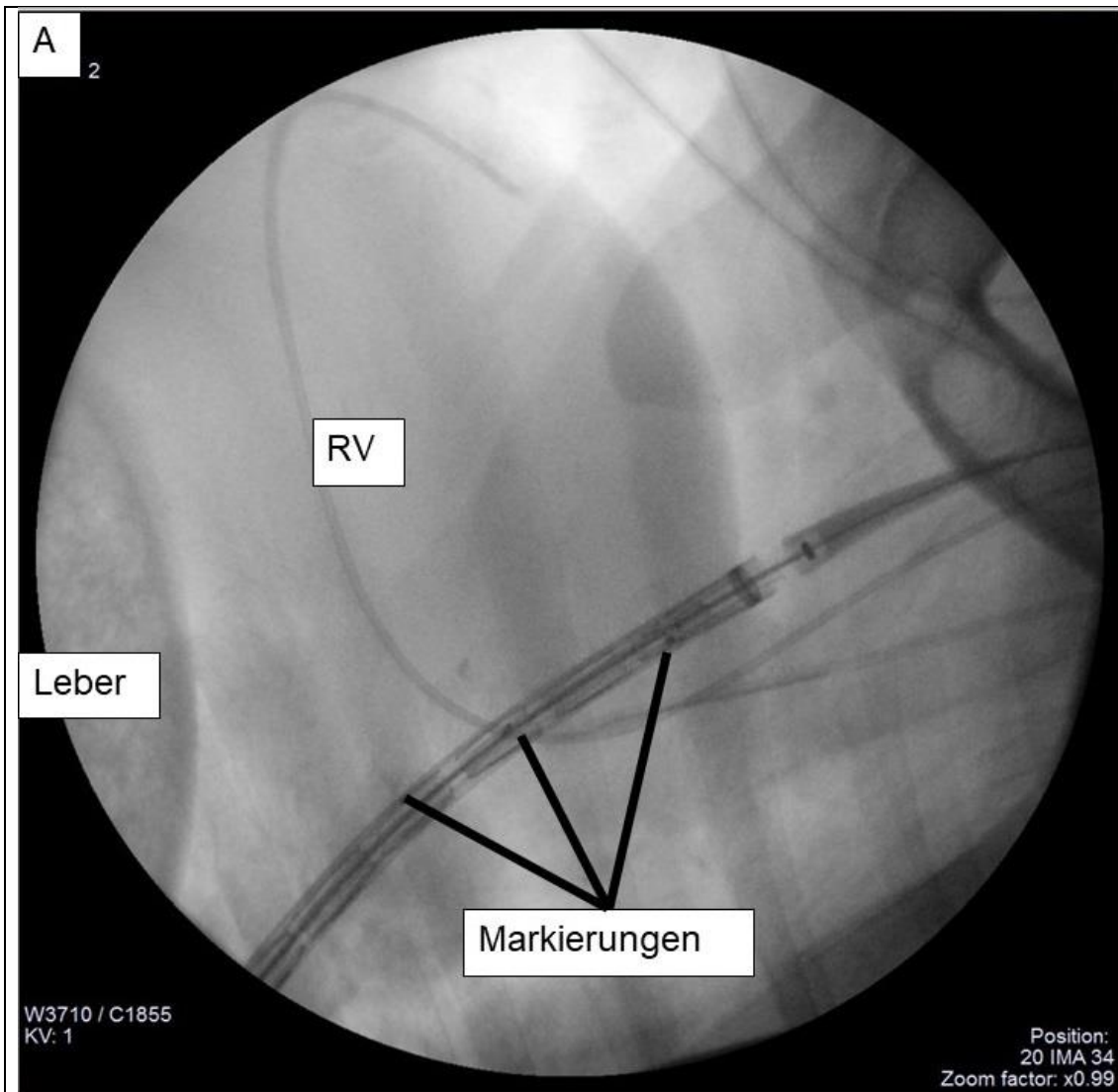


Abbildung 7: Platzierung der Klappenprothese unter Röntgen-Durchleuchtung in antero-posteriorer (A) Projektion. RV, rechter Ventrikel.

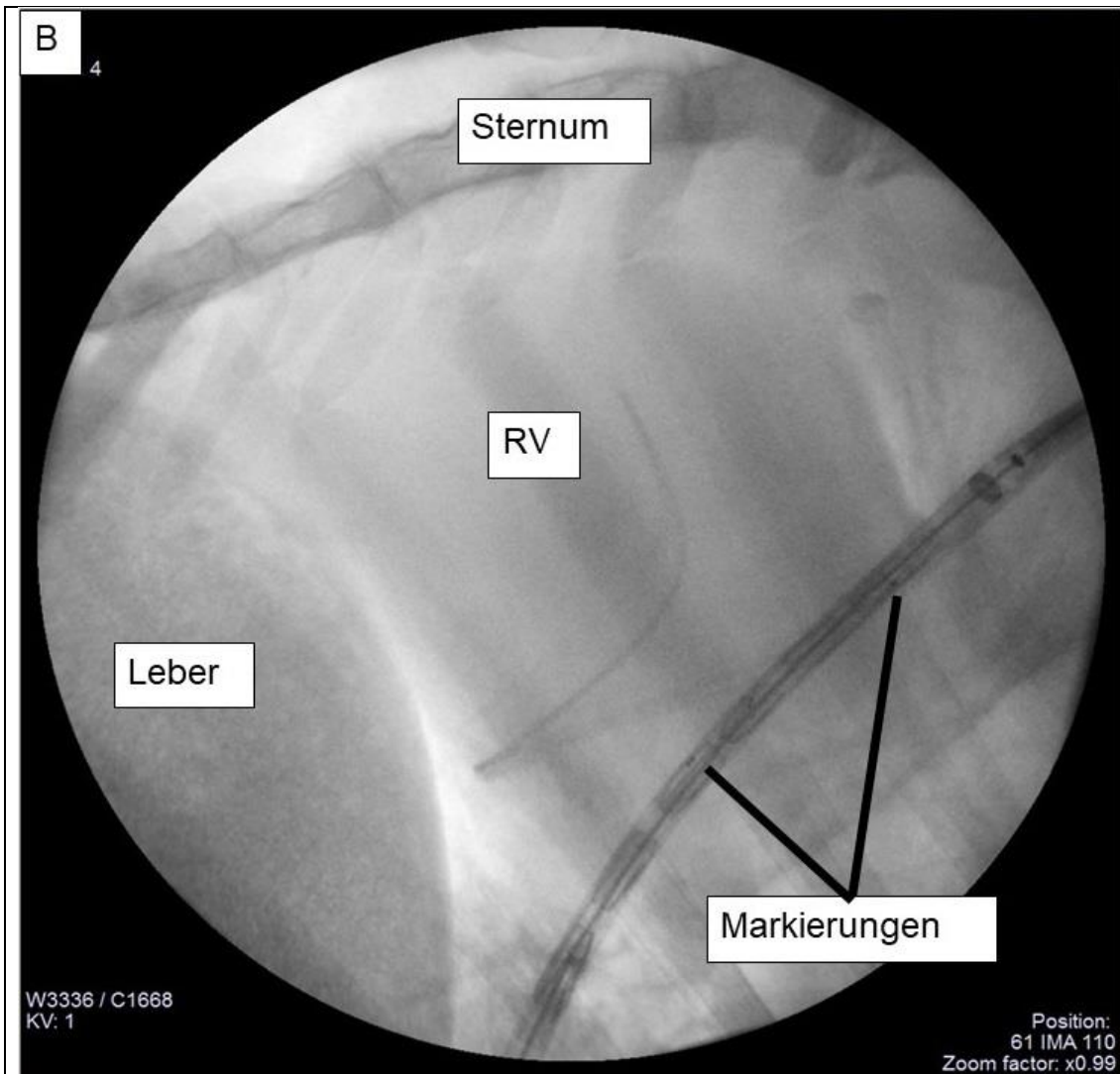


Abbildung 8: Platzierung der Klappenprothese unter Röntgen-Durchleuchtung in sagittaler (B) Projektion. RV, rechter Ventrikel.

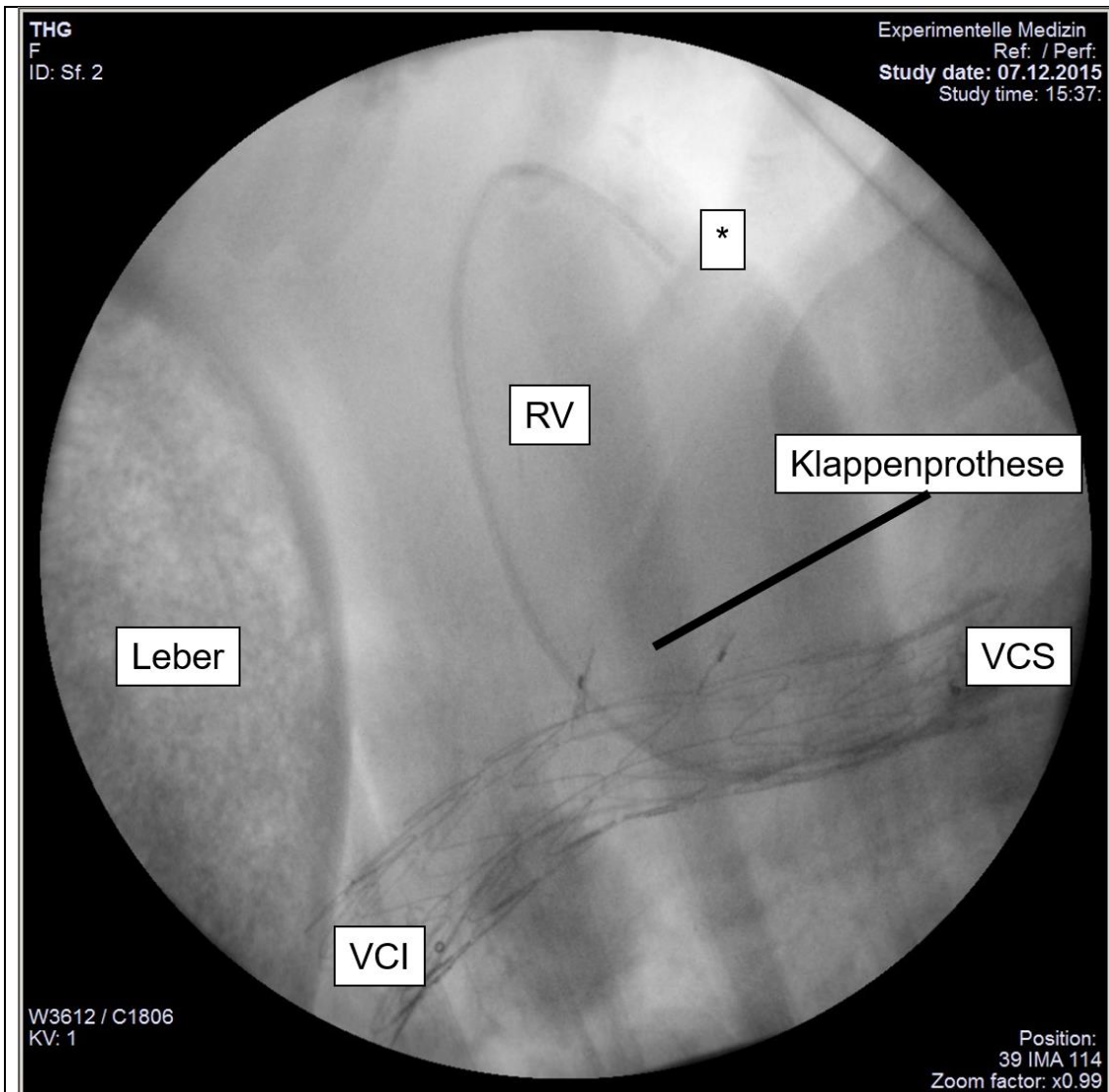


Abbildung 9: Entfaltete Trikuspidalklappenprothese. VCI, Vena cava inferior; VCS, Vena cava superior; RV, rechter Ventrikel. Die Spitze des Katheters (*) befindet sich im rechten Ventrikel.

2.7.4 Sektion der Versuchstiere

Nach jedem akuten Versuch wurde das Tier über 30 Minuten beobachtet und nach dieser Zeit nach Vertiefung der Anästhesie durch die Gabe einer letalen Dosis Kaliumchlorid getötet. Im Anschluss wurde die Sektion des Tieres zur Evaluation der Implantation sowie zur anatomischen Untersuchung auf das Vorhandensein von unbekanntem Viten durchgeführt. Das Herz-Lungen-Paket wurde heraus präpariert und danach wurden die Aorta und die Lungengefäße abgesetzt. Nach Eröffnung des Perikards wurde das Herz und die beiden

Hohlvenen auf mögliche Verletzungen untersucht. Der rechte Ventrikel und der rechte Vorhof wurden eröffnet, die Entfaltung und die Lage der Stentprothese wurden bewertet sowie die Funktionalität der neuen Klappe empirisch mit einer Wasserprobe untersucht. Das implantierte Material wurde danach komplett explantiert und auf die Präsenz von Materialfehlern untersucht. Danach folgte eine fotografische Dokumentation (Abbildung 10).

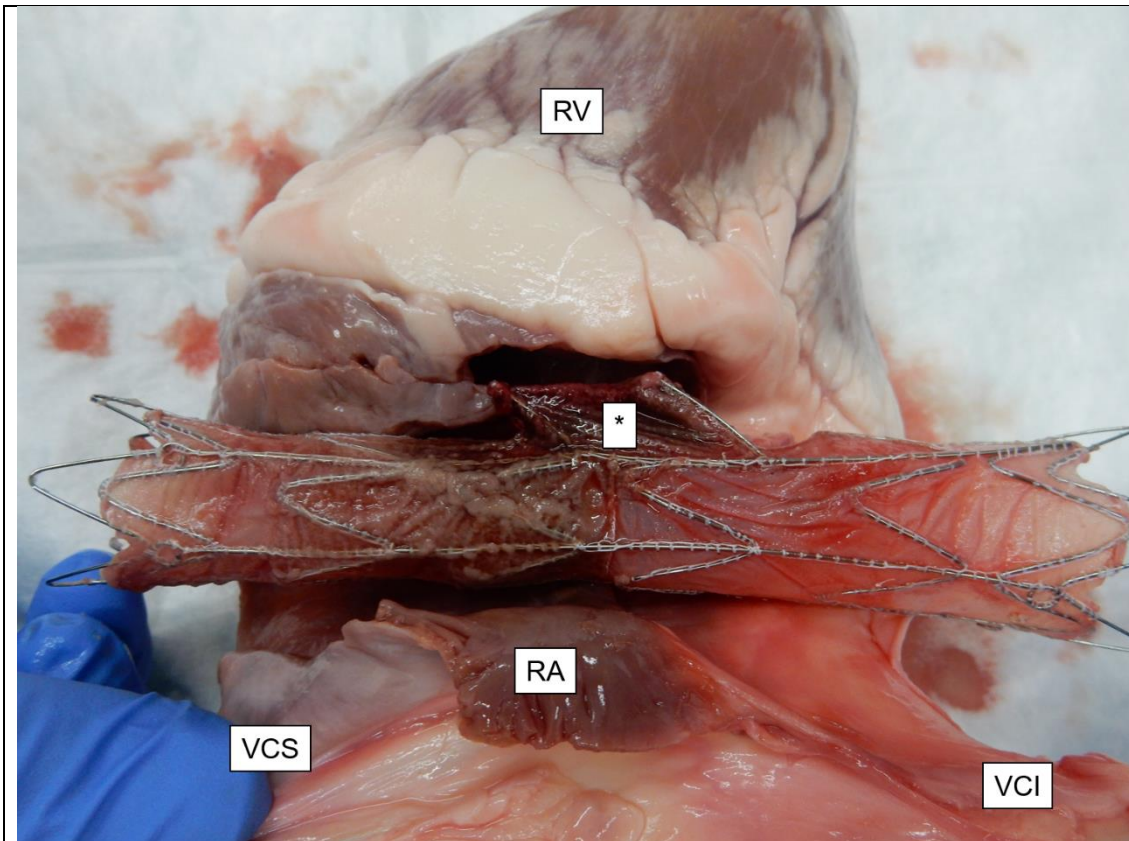


Abbildung 10: Sektionsbefund mit Darstellung einer korrekt implantierten Klappenprothese (*) nach Eröffnung des rechten Vorhofs (RA). RV, rechter Ventrikel; VCS, Vena cava superior; VCI, Vena cava inferior.

2.8 Datenanalyse

Die erhobenen Daten wurden unter Zuhilfenahme der Tabellenkalkulationssoftware Excel (Office 365, Microsoft GmbH, Verl, Deutschland) dokumentiert. Zur Analyse der Daten wurde eine Statistik-Software (SPSS Statistics 26, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte durch die Berechnung der Mittelwerte (MW) und der jeweiligen Standardabweichung (SD). Die Abbildungen wurde mit Hilfe der

Bildbearbeitungssoftware DxO OpticsPro 11 (DxO, Boulogne-Billancourt, Frankreich) und Canva 2.145.0 (Canva Pty Ltd., Sydney, Australien) erstellt.

3 Ergebnisse

Die Länge und der Durchmesser der Klappenprothesen wurden nach dem Gewicht des jeweiligen Versuchstiers angepasst. Die detaillierten Charakteristika der einzelnen Dimensionen sind in der Tabelle 5 zusammengefasst. Das mittlere Gewicht der Tiere betrug 75,3 (SD \pm 9,4) kg. Der implantierte Stent hatte einen oberen Durchmesser von 22 bis 28 mm und der untere Durchmesser lag zwischen 26 bis 33 mm. Die Länge des Stents betrug 110 bis 127 mm und die Länge der aus Schweinperikard bestehenden Abdichtung befand sich im Bereich von 93 bis 114 mm, entsprechend der Länge des Stents.

| Tier Nr. | Gewicht (kg) | Obere Durchmesser (mm) | Untere Durchmesser (mm) | Länge des Stents (mm) | Länge der Abdichtung (mm) |
|-----------------|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 85 | 22 | 26 | 110 | 93 |
| 2 | 64 | 22 | 26 | 125 | 110 |
| 3 | 93 | 22 | 28 | 127 | 114 |
| 4 | 77 | 22 | 28 | 127 | 110 |
| 5 | 75 | 22 | 28 | 121 | 107 |
| 6 | 69 | 28 | 33 | 121 | 107 |
| 7 | 64 | 22 | 28 | 125 | 110 |

Tabelle 5: Charakteristika der Versuchstiere und der implantierten Prothesen

Der gefäßchirurgische Zugang konnte ohne Auftreten von hämodynamisch relevanten Blutungen und ohne iatrogene Verletzungen der Vene bei allen 7 Versuchstieren durchgeführt werden. Während der Sondierung mit dem Draht und dem Verschieben des Applikationssystems durch die Schleuse und der VCI traten keine Blutungen und keine Rhythmusstörungen des Herzens auf. Das Applikationssystem konnte in allen Fällen korrekt platziert und entlang der langen Achse orientiert werden. Eine sichere Darstellung der gefalteten Prothese zur korrekten Orientierung konnte unter Fluoroskopie immer gewährleistet werden. Mechanische Störungen, insbesondere Knicks des Applikationssystems wurden

nicht beobachtet. Die Implantationszeit, definiert als Dauer der Positionierung der Prothese von Beginn des Vorschubens des Applikationssystems durch die Schleuse, bis zum Entfalten der Klappenprothese betrug zwischen 3 und 15 Minuten (MW: 8,1 (SD \pm 4,5) Minuten). Die Zeit von Beginn der Implantation mit Einführen des Applikationssystems bis zum Entfernen des Applikationssystems (Implantationszeit + Entfernungszeit) betrug zwischen 6 und 18 Minuten (MW: 12 (SD \pm 4,8) Minuten). Die detaillierten Zeitangaben sind in der Tabelle 6 zusammengefasst.

| Tier Nr. | Sondierungszeit (Min.) | Implantationszeit (Min.) | Entfernungszeit (Min.) | Liegedauer der Schleuse (Min.) |
|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| 1 | 15 | 3 | 3 | 21 |
| 2 | 18 | 14 | 4 | 36 |
| 3 | 15 | 10 | 5 | 30 |
| 4 | 60* | 5 | 3 | 68 |
| 5 | 48* | 15 | 1 | 64 |
| 6 | 50* | 5 | 1 | 56 |
| 7 | 35* | 5 | 10 | 50 |

Tabelle 6: Detaillierte Zeitangaben bei Implantation der Klappenprothesen. Sondierungszeit: Die Zeit von Anlage der Schleuse bis zum Erreichen der korrekten Lage des steifen Führungsdrahtes; Implantationszeit: Die Zeit von Beginn des Vorschubens des Applikationssystems bis zum Entfalten der Klappenprothese; Entfernungszeit: Die Zeit vom Entfalten der Klappenprothese bis zum Entfernen der Schleuse aus der V. femoralis. *Sondierungszeit verlängert durch iatrogene Verletzung der TK zum Verursachen einer TI

Unter Röntgen-Durchleuchtung konnte das regelrechte Öffnen und Schließen der Klappenprothese nach Entfalten der Klappe dargestellt werden. In der im Anschluss durchgeführten Angiographie wurde eine kompetente Klappenfunktion in 6 Fällen dokumentiert. Beim 3. Versuchstier ergab angiographisch eine Insuffizienz der neuen Prothese durch ein paravalvuläres Leck im Bereich der Abdichtung in der VCI. Die Funktion der Flügel der Klappe

blieb erhalten. Das Leck konnte durch das höchste Gewicht aus der ganzen Kohorte und der daraus resultierenden Vergrößerung der beiden Hohlvenen erklärt werden.

Nach stattgehabter Implantation konnte keine weitere Migration der Prothese festgestellt werden. Drehungen oder Knicken des Stentmaterials wurden nicht beobachtet.

Alle 7 Versuchstiere haben die Implantation und die postoperative Beobachtungszeit kreislaufstabil überstanden. Es traten weiterhin keine Rhythmusstörungen und Blutungen auf.

3.1 In-vivo Hämodynamik

Die Lage und Funktion der Prothese wurde durch Echokardiographie dargestellt und dokumentiert (Abbildung 11 und Abbildung 12). Mittels des Swan-Ganz Katheters konnten die Druckunterschiede zwischen RV, RA und durch die Klappenprothese gemessen werden (Abbildung 13). Die hämodynamischen Messungen ergaben weder einen Hinweis auf einen relevanten Druckgradienten noch einen Hinweis auf eine iatrogen verursachte Stenosierung des Anulus durch die neue Klappe.

In der Echokardiographie konnte im Beobachtungszeitraum auch keine Thrombosierung der neuen Prothese nach Implantation beobachtet werden.

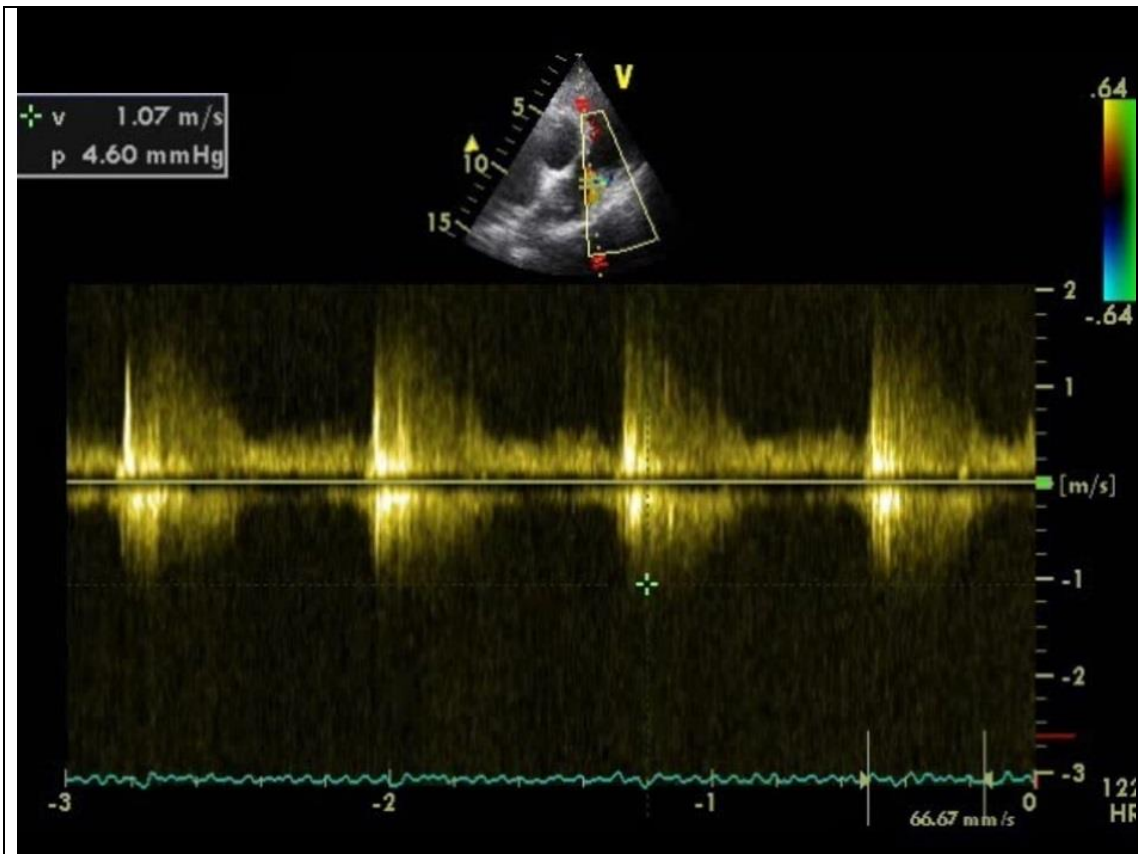


Abbildung 11: Die echokardiographische Untersuchung nach Implantation der Klappenprothese ergab keinen relevanten Druckgradienten (4,6 mmHg) über der neuen Klappe.

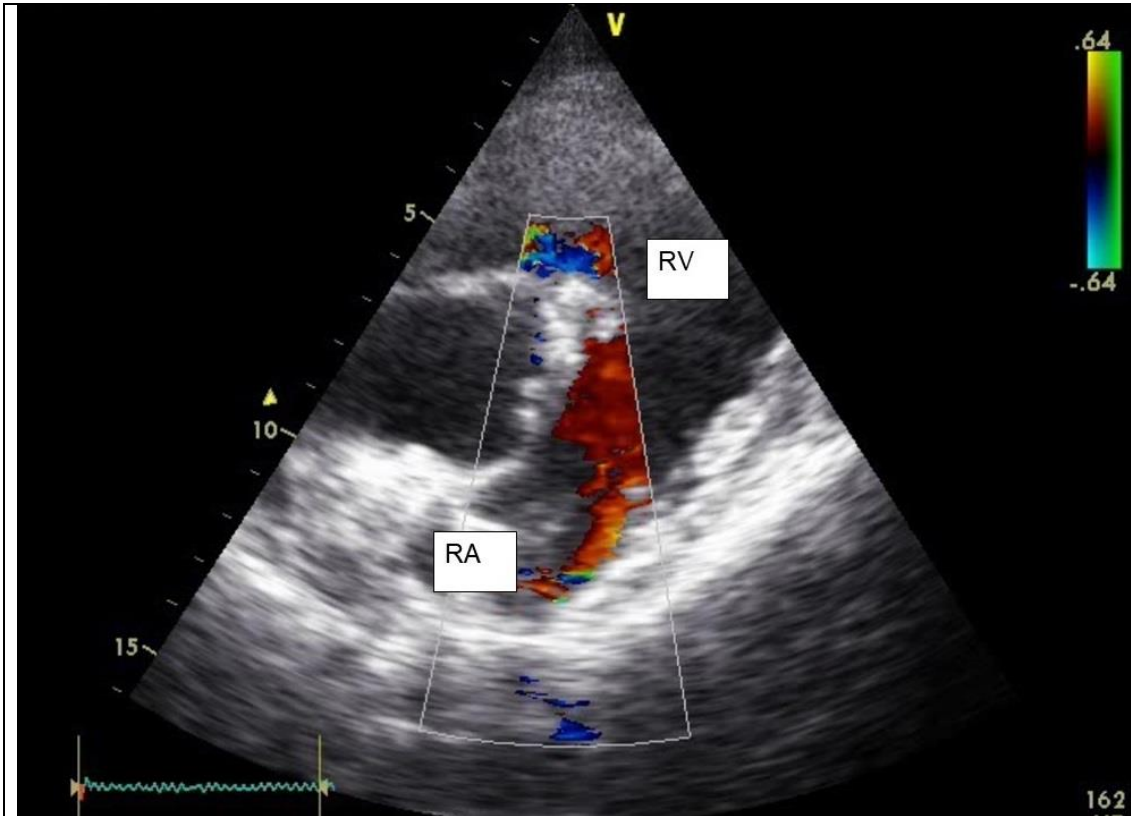
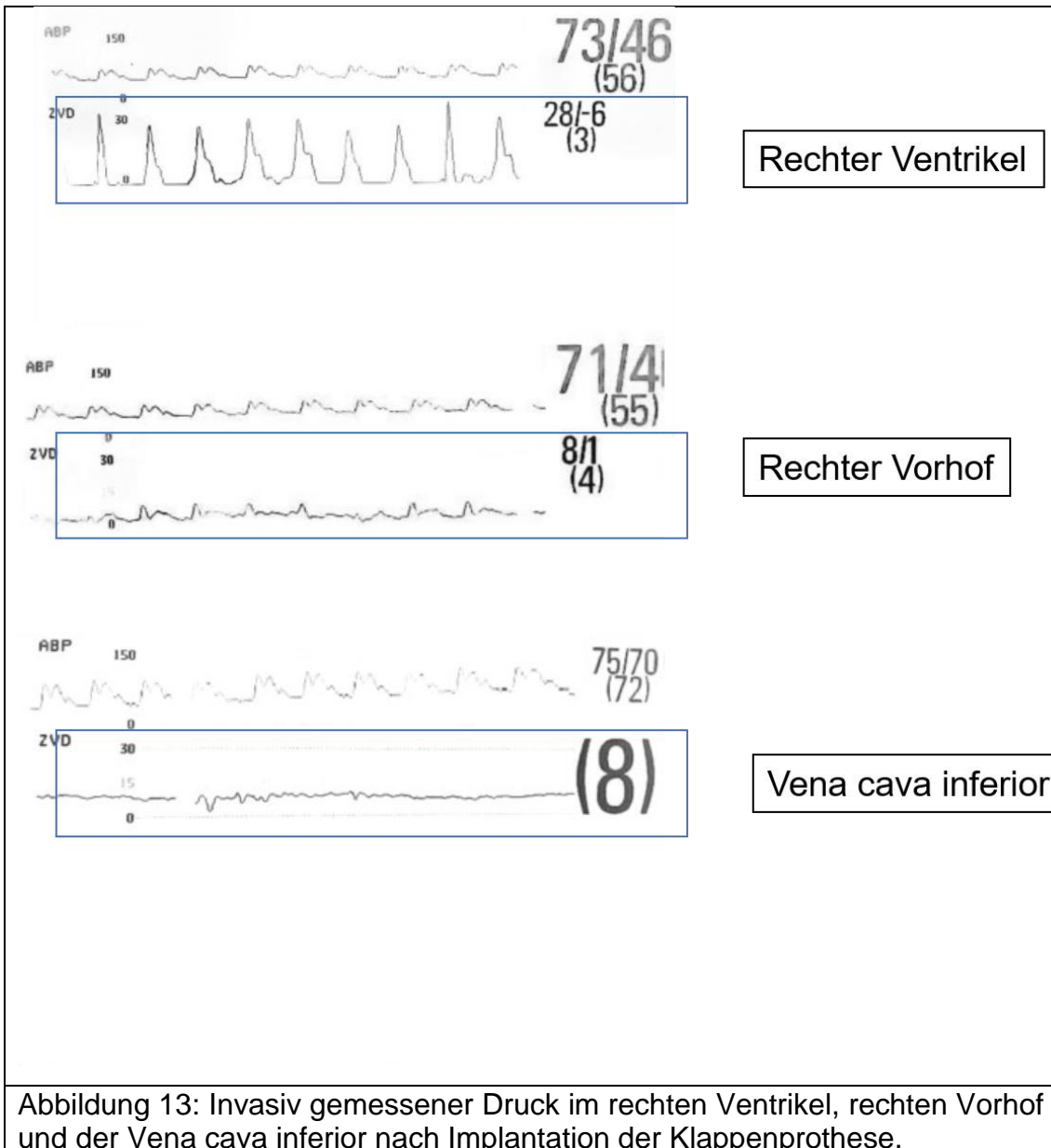


Abbildung 12: Die echokardiographische Untersuchung nach Implantation der Klappenprothese zeigt die Prothese mit einem antegraden Fluss ohne paravalvuläre Leckage. RV, rechter Ventrikel; RA, rechter Vorhof.



3.2 Sektionsbefunde

Die makroskopische Untersuchung der Herzen und der herznahen Gefäße ergab keinen Hinweis auf eine iatrogene Verletzung während der Implantation. Ein Perikarderguss wurde nicht beobachtet. In allen Akutversuchen konnte die regelrechte Position der Klappenprothese mit korrekter Orientierung des Klappensegments in allen Fällen bestätigt werden, bei 6 Tieren lag die implantierte Prothese in der gewünschten Position, in 1 Fall wurde die Prothese, wie bereits durch die Angiographie festgestellt wurde, zu weit kranial mit daraus resultierender Undichtigkeit des Stents in der VCI platziert (Abbildung 14). Eine

komplette Entfaltung der beiden Klappensegeln konnte in allen 7 Präparaten makroskopisch bestätigt werden. Eine Okklusion der nativen TK und des Koronarsinus wurden nicht festgestellt. Materialfehler im Sinne eines Stentbruchs oder einer Perforation des Perikards sind nicht beobachtet worden. Nach Eröffnung des RV konnte mittels Wasserprobe die Dichtigkeit der Prothese in allen 7 Herzen bestätigt werden.

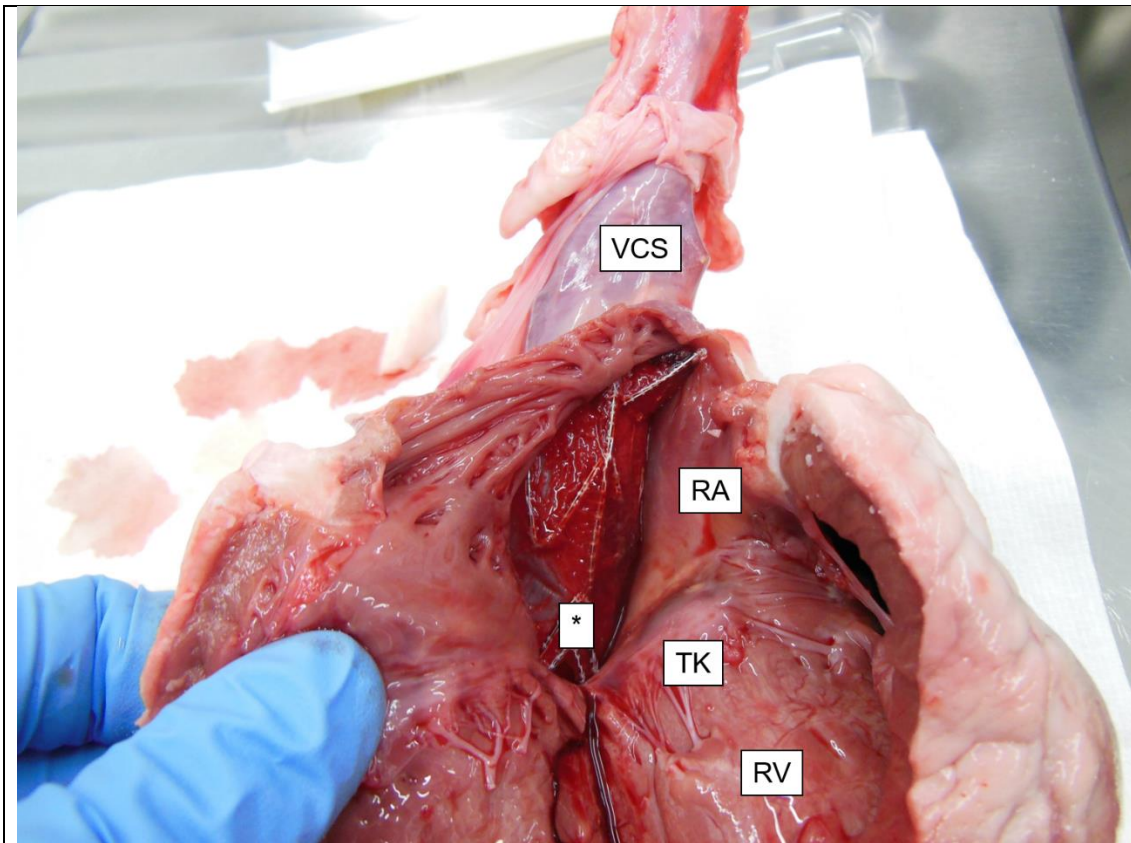


Abbildung 14: Sektionsbefund des Versuchstiers Nr. 3 mit Leckage im Bereich der Vena cava inferior (*). VCS, Vena cava superior; RA, rechter Vorhof; TK, Trikuspidalklappe; RV, rechter Ventrikel.

4 Diskussion

Als isolierte Prozedur ist die Trikuspidalklappenchirurgie mit einer höheren perioperativen Morbidität und Mortalität verbunden als ähnliche Prozeduren an anderen menschlichen Herzklappen (Zubarevich et al. 2020). Das Risiko steigt bei eingeschränkter links- und rechtsventrikulärer Pumpfunktion und RV-Dilatation (Dhoble et al. 2019). Die Analyse der demographischen Entwicklung mit einem prognostizierten Anteil der über 65-Jährigen von 34 % im Jahr 2060 bedeutet auch eine Zunahme von Patienten mit einer TI. Bereits zwischen 2008 und 2015 ist die Anzahl der isolierten Trikuspidalklappenoperationen in Deutschland von 372 auf 592 pro Jahr angestiegen (Lange et al. 2017).

4.1 Notwendigkeit für eine minimalinvasive Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die häufigste Ursache einer TI ist eine sekundäre Insuffizienz wegen einer Erkrankung des linken Herzens. Das Risiko für die Entwicklung einer hochgradigen TI steigt auch nach erfolgreicher operativer Versorgung des linksseitigen Klappenvitiums (Navia et al. 2012; Badano et al. 2013). Bereits 1 Jahr nach dem Eingriff wird eine zuvor als mittelgradig und nicht behandlungsbedürftig eingeschätzte TI bei bis zu 29 % der Patienten als hochgradig eingestuft (Benedetto et al. 2012; Yilmaz et al. 2011; Badano et al. 2013). Eine hochgradige TI ist verbunden mit einer Verkürzung der Überlebenswahrscheinlichkeit, die 3 Jahre nach Diagnosestellung 40 % beträgt (Nath et al. 2004; Günther und Lange 2016). Die Entwicklung einer hochgradigen TI ist aufgrund einer Ventrikeldilatation oft zusätzlich mit einer eingeschränkten RV-Funktion verbunden (Edel et al. 2017). Ein potenzielles, kathetergestütztes, minimalinvasives Verfahren könnte das perioperative Risiko einer Re-Operation in dieser Gruppe deutlich senken.

Patienten, die einer konventionellen Klappenoperation aufgrund des Risikos nicht zugänglich sind, hätten damit eine therapeutische Behandlungsoption. Bereits im Bereich der Aorten- und Mitralklappenchirurgie konnten die katheterbasierten Verfahren, bei mit konventioneller Technik inoperablen Patienten und Patienten mit hohem Operationsrisiko, erfolgreich als Standard eingeführt werden (Pfister und Baldus 2017). Nach erfolgreicher Therapie von linksseitigen Herzvitien bleibt

bis jetzt aber eine offene Chirurgie als einzige akzeptierte Therapieoption der TK. Eine katheterbasierte therapeutische Weiterbehandlung wäre in dieser Patientenkohorte sinnvoll.

Eine minimalinvasive Therapie der TI ist durch die komplexe und sehr variable Anatomie der Klappe im Vergleich zu anderen Herzklappen deutlich erschwert. Der Klappenring ist in seiner Form und Größe variabel, ändert sich dazu in seiner Fläche um bis zu 30 % während des Herzzyklus (Dahou et al. 2019). Nicht ohne Bedeutung bleibt der Winkel zwischen der VCS, der VCI und der TK, der eine sichere Passage des Katheters erschwert. Ein transapikaler Zugang könnte hier als mögliche Alternative gesehen werden. Allerdings ist die freie Wand des RV im Gegensatz zum LV deutlich dünner, im Lumen des Ventrikels befinden sich zudem zahlreiche Trabekulationen und multiple Chordae (Lausberg et al. 2017). Die Pathologie einer sekundären TI umfasst alle Komponenten der Klappe: die Segel, den Anulus, die Sehnenfäden, die Papillarmuskeln und das Myokard mit Veränderungen an allen Teilen in unterschiedlicherem Ausmaß (Edel et al. 2017). Die direkt anliegenden Strukturen, wie Aortenwurzel, Koronarsinus und AV-Knoten können sowohl während einer konventionellen aber besonders während einer minimalinvasiven Versorgung verletzt werden. Dazu muss bedacht werden, dass die Pathologie einer TI im Gegensatz zu anderen Herzklappenerkrankungen einen deutlich anderen Pathomechanismus aufweist. Im Anulus befinden sich keine Verkalkungen, das Gewebe ist fragil und nicht alle Klappenprothesen in der jeweils notwendiger Klappengröße können über bereits entwickelte Applikationssysteme transvenös implantiert werden (Lausberg et al. 2017; Taramasso et al. 2017).

In Anbetracht dieser anatomischen und physiologischen Schwierigkeiten wurden verschiedene katheterbasierte Methoden zur Verbesserung der Koaptation von Klappensegeln oder Verkleinerung des Ringes der TK entwickelt und in kleinen und selektierten Patientencohorten erfolgreich angewendet werden. Die Beobachtungszeit beträgt aber nur wenige Monate (Campelo-Parada et al. 2015; Latib et al. 2015; Schofer et al. 2015).

Als mögliche Palliation ist auch die Implantation einer herkömmlichen Prothese in die VCI und VCS vorgeschlagen worden. Mit solchen Verfahren sollte der Rückfluss des Blutes als Folge einer TI verhindert werden. Im Gegensatz zum Anulus einer Herzklappe haben die beide Hohlvenen eine eher elastische Struktur, was die Fixierung einer ringförmigen Klappenprothese erschwert und Dislokationen bewirken kann. Nach den ersten klinischen Erfahrungen konnten in kleinen Patientengruppen die Symptome einer TI verbessert werden, allerdings betrug die perioperative Mortalität bis zu 20 % (Laule et al. 2013; Rodés-Cabau et al. 2016).

4.2 Diskussion der Methodik

Die anatomischen Voraussetzungen für eine katheterbasierte Intervention der TK wurden durch Dahou et al. analysiert. Die VCI ist die größte Vene beim Menschen und bietet als Niederdruckgefäß einen sicheren natürlichen Zugang zur TK. Die Vene entsteht an der Mündung der beiden Iliacalvenen und verläuft durch den retroperitonealen Raum an der rechten Seite der Wirbelsäule. Als Alternativzugang könnte auch die VCS betrachtet werden. Das Gefäß verläuft aber durch das Mediastinum und befindet sich in der Nähe von wichtigen Strukturen wie Trachea und Aorta und hat oft einen irregulären Querschnitt. Die gründliche Analyse der patientenspezifischen Anatomie und Ursache der TI ist wesentlich für Aufbau und Implantation einer minimalinvasiven Klappenprothese (Dahou et al. 2019). Ein in seiner Größe und Form dynamischer sowie oft dilatierter Klappenring bietet eine schwache Stabilität im Gegensatz zu Mitralklappe und Aortenklappe. Eine Fixierung im Klappenring kann zusätzlich durch mögliche Verletzung von benachbarten Strukturen kompliziert werden. Asymmetrische Klappensegel mit unterschiedlicher Mobilität und unterschiedlicher Anzahl von Chordae erschweren im Gegensatz zu Mitralklappe eine Rekonstruktion durch das Zusammenraffen von 2 Segeln (edge-to-edge). Eine transvenöse Implantation und Fixierung der Prothese noch vor Eingang in das rechte Atrium bietet einen sicheren Zugang mit wenigen Strukturen, die bei einer Implantation verletzt werden könnten und macht den Prothesenaufbau weniger abhängig von der komplexen Anatomie der TK und den benachbarten Strukturen.

Die aus den Jahren 2005 und 2008 stammenden ersten Tierversuche von Boudjemline et al. und Bai et al. haben trotz einiger Komplikationen die Durchführbarkeit eines kathetergestützten Trikuspidalklappenersatzes am Tiermodell gezeigt (Bai et al. 2010b; Boudjemline et al. 2005).

Die Implantation der Klappenprothese erfolgte unter fluoroskopischer und echokardiographischer Kontrolle. Eine echokardiographische Darstellung allein ist für eine ausreichende Darstellung der TK nicht ausreichend. Die Gruppe um Pozzoli et al. beschrieb 2 fluoroskopische Projektionen zur sicheren Durchführung einer Implantation der Trikuspidalklappenprothese. Die erste Projektion orientiert sich an der langen Achse des RV und ist planar zum Klappenannulus. Die Darstellung kann auch als rechts anteriore oblique Projektion (RAO) beschrieben werden. So kann die Prothese in Bezug auf die TK orientiert werden. Die zweite Projektion orientiert sich senkrecht zu dem Anulus der TK und durchleuchtet das Herz von kaudal. Diese Darstellung kann als links anteriore oblique kaudale Projektion (LAO/CAU) beschrieben werden und ermöglicht eine direkte Navigation durch die TK (Pozzoli et al. 2017).

Die Möglichkeit einer minimalinvasiven Therapie der TI kann im Gegensatz zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) nicht auf eine Fixation der Prothese am Klappenring basieren. Der Anulus der TK bildet keine feste Struktur und die Erweiterung erfolgt asymmetrisch, dazu ändert sich ihre Form während des Herzzyklus. Wie durch Dreyfus et al. festgestellt wurde, entspricht ein präoperativer, mittels Echokardiographie gemessener Durchmesser der TK von 40 mm einem intraoperativ gemessenen Durchmesser von 70 mm (Dreyfus et al. 2005; Dreyfus et al. 2015). Somit sind die präoperative Planung und Auswahl der geeigneten Größe der Prothese erschwert. Zusätzlich wird die häufigste, sekundäre Form einer TI durch eine Anulusdilatation verursacht. Es besteht eine signifikante Assoziation zwischen Anulusfläche der TK und dem Schweregrad der Insuffizienz mit einer relevanten TI bereits ab einer 40 %igen Vergrößerung des Anulus (Edel et al. 2017). Eine hochgradige TI führt zu hämodynamischen Veränderungen und Anstieg des RA-Drucks und in Folge zur Vorhofdilatation, Dilatation von VCI und der Lebervenen sowie zur Verschiebung des intraatrialen Septums nach links (Edel et al. 2017). Eine Prothesenimplantation in der VCS

und VCI ist dagegen von diesen wechselnden Faktoren unabhängig und berücksichtigt hauptsächlich den Diameter der beiden Hohlvenen als Fixierungspunkte.

Eine effektive Anwendbarkeit des MitraClip®-Systems in der Therapie der TI ist verbunden mit einer kritischen Patientenselektion bezüglich klinischer, anatomischer und hämodynamischer Eigenschaften der erkrankten Klappe und konnte bisher nicht als vorteilhaftes Verfahren in randomisierten Studien nachgewiesen werden (Pfister und Baldus 2017; Rumpf und Ott 2017).

Das Vorhandensein eines steifen Ringes im Bereich des TK-Anulus macht die Interventionen direkt am Ring der Klappe möglich (McElhinney et al. 2019). Bei Patienten, die bereits einen chirurgischen Ersatz der TK mit einer biologischen Prothese erhalten haben, konnte nach Klappendegeneration der biologischen Prothese die Implantation einer neuen kathetergestützten Klappe in der alten Prothese („valve-in-valve“) erfolgreich durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Viotto et al. bestätigen die technischen Möglichkeiten und Sicherheit einer Klappenimplantation in der TK-Position 12,4 Jahre nach konventionellem Trikuspidalklappenersatz mit biologischer Prothese in 7 Patienten (Viotto et al. 2019). Die Gruppe von Aboulhosn et al. hat 2017 Ergebnisse von erfolgreichen Klappenimplantationen nach stattgehabter Trikuspidalklappenrekonstruktion mithilfe eines Ringes („valve-in-ring“) präsentiert. Hier konnte aus einer Gruppe von 22 Patienten mit hochgradiger TI, nach stattgehabter chirurgischer Ringanuloplastie der TK, in 20 Fällen eine Klappenprothese über einen transvenösen Zugang erfolgreich implantiert werden. Ein Patient ist während der 12-monatigen Beobachtungszeit verstorben (Aboulhosn et al. 2017).

4.3 Diskussion der experimentellen Ergebnisse

4.3.1 Das Tiermodell

Das Schaf dient als ein anerkanntes Großtiermodell in der kardiovaskulären experimentellen Forschung (Ali 1996; Meador et al. 2020). Im Gegensatz zum Schwein zeigt diese Spezies eine hohe Kreislaufstabilität bei kardialen Eingriffen (Malinowski et al. 2018; Willich Ch 2014; Nguyen-Truong et al. 2020). Ein valides

Tiermodell mit einer hochgradigen TI existiert nicht (Hoppe et al. 2007). Die Gruppe von Bai et al. veröffentlichte eine Arbeit, in welcher eine hochgradige Insuffizienz über einen transvenösen Zugang mittels Ausriss von Chordae am schlagenden Herzen beim Schaf herbeigeführt wurde. Die 7 Untersuchungstiere wurden über 6 Monate beobachtet und im Anschluss sektioniert. Der pathologische Befund konnte die iatrogene Verletzung der TK durch die Verletzung des Halteapparats des anterioren oder des posterioren Segels bestätigen. Trotz der Intervention im Bereich von Sehnenfäden haben die Autoren während der Beobachtungszeit keine Veränderungen der RV-Funktion festgestellt (Bai et al. 2010a). In einer Arbeit von Lauten et al. wurde eine hochgradige Insuffizienz durch Manipulationen mittels eines 0,07 Zoll großen katheterbasierten Messers unter Röntgen-Durchleuchtung herbeigeführt. In 9 Tieren konnte erfolgreich eine strukturelle Insuffizienz erzeugt werden (Lauten et al. 2010). Die Arbeitsgruppe von Malinowski et al. erreichte eine funktionelle TI als Resultat einer biventrikulären Dysfunktion in Folge einer elektrischen Überstimulation des rechten Herzens mit einer Frequenz von 200 – 240 Schlägen/Minute (Malinowski et al. 2021). In diesem Verfahren erfolgte aber die Schrittmacheranlage operativ und epikardial.

Zur Durchführung des in dieser Arbeit beschriebenen interventionellen Tierversuches wurde die initial kompetente Klappe iatrogen durch eine mechanische Segelperforation zerstört. Damit ist ein Verlust der Klappenfunktion entstanden, der direkt danach durch Echokardiographie und hämodynamische Messungen bestätigt werden konnte. Die dadurch verursachte akute TI entspricht aber nur einer primären (strukturellen) Ursache der TI und wird in Menschen in nur 10 – 25 % der Fälle beobachtet.

4.3.2 Der Zugang

Der Zugang erfolgte transvenös und bedurfte der Anlage einer 22 French großen Schleuse in der A. femoralis. Diese Methode wurde bereits in mehreren interventionellen kardiovaskulären Therapien erfolgreich angewendet und zeichnet sich durch eine niedrige Komplikationsrate aus (Sanon et al. 2019). Die Hauptrisiken bestehen in einer Venenperforation, Arrhythmien und Venenthrombosen. Die Erfahrungen beim interventionellen

Pulmonalklappenersatz zeigen, dass eine Vollnarkose nicht immer zwingend notwendig ist. Auch bei Interventionen in einer Vollnarkose konnten bis zu 85 % der Patienten am Ende der Implantation extubiert werden. Periinterventionelle Rhythmusstörungen mit der Notwendigkeit zu einer Defibrillation sind die häufigsten Komplikationen. Schmerzen treten nach transvenösem Zugang selten auf (Alkashkari et al. 2018; Witold et al. 2020; Georgiev et al. 2020).

4.3.3 Der Implantationsprozess

Der über den Führungsdraht und unter Röntgendurchleuchtung verlaufende Implantationsprozess entspricht dem Standard bei katheterbasierten Interventionen an Aorten-, Mitral- und Pulmonalklappe. Eine echokardiographische Steuerung der Implantation ist nicht zwingend notwendig, wird aber in Hinsicht auf die perioperative Überwachung bei jeder kardialen Intervention empfohlen (Arboleda Salazar et al. 2018; Sanon et al. 2019).

4.3.4 Das Endergebnis

Die gewünschte Lage der Prothese konnte in allen 7 Versuchen erreicht werden. Die fluoroskopische und echokardiographische Verlaufskontrolle konnte direkt im Anschluss der Implantation eine stabile Lage ohne Dislokation bestätigen. Ein Verdrehen oder ein Knicken der Prothese wurden nicht festgestellt. In 6 (86 %) Fällen war die neue Prothese in der abschließenden Angiographie dicht und funktionsfähig. In einem (14 %) Fall wurde eine paravalvuläre Leckage im Bereich des Stents in der VCS festgestellt, die Klappenfunktion blieb aber erhalten.

Eine paravalvuläre Leckage ist eine oft beschriebene Komplikation im Bereich der bereits klinisch etablierten kathetergestützten Therapie an der Aortenklappe (TAVI) und wird in bis zu 29 % der Patienten nach Implantation einer TAVI beobachtet und in 11,7 % führt dies zu einer hochgradigen Insuffizienz der neuen Klappe (Hagar et al. 2020; Maisano et al. 2015). Abhängig von der Symptomatik ist eine weitere Therapie notwendig. Diese erfolgt überwiegend interventionell (Wilczek et al. 2015).

Im Rahmen des Implantationsprozesses traten keine relevanten Herzrhythmusstörungen auf. Nach Entfalten der Prothese wurde während der Beobachtungszeit ein durchgehend bestehender Sinusrhythmus ohne Hinweis

auf AV-Blockierung beobachtet. Eine konventionelle Trikuspidalklappenchirurgie ist verbunden mit einem relevanten Risiko eines AV-Blocks mit der Notwendigkeit einer Herzschrittmacherimplantation in bis zu 6,5 % der operierten Patienten (Herrmann et al. 2021). Ein stabiler Rhythmus nach Intervention kann durch das Implantationsverfahren und Fixierung der Prothese im RA, in der VCS und VCI ohne direkten Kontakt zu den Strukturen des Reizleitungssystems des Herzes erklärt werden.

4.3.5 Die Einschränkungen der Studie

Das durchgeführte Experiment beinhaltete nur den Prozess der Implantation der katheterbasierten Klappenprothese. Die Eigenschaften wurden nur in einem Akutverfahren untersucht und können die Fragen nach der Haltbarkeit, der Antikoagulation, dem Remodelling des ventrikularisierten RA und der entlasteten Hohlvenen nicht beantworten. Die Stabilität des Herzrhythmus während der Implantation im Schaf darf ohne Bedenken nicht auf den Menschen übertragbar werden, da diese Spezies für die Stabilität des Rhythmus während verschiedener kardiologischer Prozeduren bekannt ist (Willich Ch 2014; Malinowski et al. 2018). Die Anpassung der Prothesengröße bezog sich auf das Gewicht der Versuchstiere und wie der Versuch Nr. 3 zeigte, war dieses Verfahren für eine Komplikation im Sinne eines Endoleaks anfällig. Bei Anwendung des Verfahrens an Menschen wird entsprechend eine individualisierte Klappenherstellung nach detaillierten Messungen beider Hohlvenen, des RA und Lokalisation der V. anonyma, V. Hemiazygos, Koronarsinus und Lebervenen notwendig sein.

4.4 Schlussfolgerungen

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Möglichkeit und Sicherheit einer minimalinvasiven Implantation einer heterotopen Trikuspidalklappenprothese im tierexperimentellen Modell. Langfristig dient der Tierversuch zur Entwicklung einer minimalinvasiven kathetergestützten Therapie der TI durch Klappenersatz mit einer Stentprothese.

Im Rahmen des Experiments konnte eine reproduzierbare Methode zur Implantation einer Klappenprothese in der TK-Position durch einen transvenösen Zugang etabliert werden. Die Machbarkeit und die Sicherheit der Prozedur wurde

in vivo nachgewiesen. Zusätzlich konnte ein tierexperimentelles Modell zur Erzeugung einer akuten TI entwickelt und nachfolgend durch den interventionellen Einsatz erfolgreich therapiert werden.

5 Zusammenfassung

Erkrankungen der Trikuspidalklappe (TK) werden häufig beobachtet. Eine leichtgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) wird in 80 % als Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten in der Echokardiographie festgestellt (Nath et al. 2004). Die häufigste Ursache einer TI ist eine sekundäre Insuffizienz wegen einer strukturellen Erkrankung der linken Herzklappen. Eine konventionelle Trikuspidalklappenoperation ist verbunden mit einer hohen perioperativen Morbidität und Letalität als isolierte Prozedur. Der Eingriff erfolgt oft als Reoperation, was das perioperative Risiko zusätzlich erhöht. Eine kathetergestützte Klappenchirurgie könnte vielen Patienten, die einer konventionellen Klappenoperation aufgrund des Risikos nicht zugänglich wären, eine therapeutische Behandlung ermöglichen.

Im Vordergrund der Dissertationsarbeit steht die Frage nach der Machbarkeit und Sicherheit einer minimalinvasiven, katheterbasierten Implantation einer heterotopen Trikuspidalklappenprothese im tierexperimentellen Modell am Schaf. Die Prozedur wurde als transvenöse Implantation einer gefalteten Prothese unter Vollnarkose und Röntgen-Kontrolle am schlagenden Herz konzipiert. Zusätzlich wurde im Rahmen des Versuchs eine hochgradige TI durch ein periinterventionelles Verfahren erzeugt.

Durch die experimentelle Studie konnte gezeigt werden, dass eine perkutane und interventionelle Implantation der kathetergestützten Trikuspidalklappenprothese möglich ist. Das etablierte Verfahren konnte erfolgreich an 7 Versuchstieren komplikationslos durchgeführt werden. In 6 (86 %) Fällen konnte die gewünschte Lage erreicht werden, in 1 (14 %) Fall wurde eine paravalvuläre Leckage bei kompetenter Klappenfunktion festgestellt. Iatrogene Verletzungen traten nicht auf, es wurden keine relevanten Rhythmusstörungen beobachtet. Langfristig dient der Tierversuch einer Entwicklung einer minimalinvasiven Therapie der TI durch Klappenersatz mit einer Stentprothese.

Im Rahmen des Experiments konnte eine reproduzierbare Methode zur Implantation einer Trikuspidalklappenprothese durch transvenösen Zugang etabliert werden.

6 Literaturverzeichnis

- Aboulhosn, Jamil/Cabalka, Allison K./Levi, Daniel S./Himbert, Dominique/Testa, Luca/Latib, Azeem/Makkar, Raj R./Boudjemline, Younes/Kim, Dennis W./Kefer, Joelle/Bleiziffer, Sabine/Kerst, Gunter/Dvir, Danny/McElhinney, Doff B. (2017). Transcatheter Valve-in-Ring Implantation for the Treatment of Residual or Recurrent Tricuspid Valve Dysfunction After Prior Surgical Repair. *JACC. Cardiovascular interventions* 10 (1), 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.10.036>.
- Ali, M. (1996). The sheep as an animal model for heart valve research. *Cardiovascular Surgery* 4 (4), 543–549. [https://doi.org/10.1016/0967-2109\(95\)00142-5](https://doi.org/10.1016/0967-2109(95)00142-5).
- Alkashkari, Wail/Alsubei, Amani/Hijazi, Ziyad M. (2018). Transcatheter Pulmonary Valve Replacement: Current State of Art. *Current cardiology reports* 20 (4), 27. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-0966-y>.
- Arboleda Salazar, Rafael/Heggie, Jane/Wolski, Piotr/Horlick, Eric/Osten, Mark/Meineri, Massimiliano (2018). Anesthesia for Percutaneous Pulmonary Valve Implantation: A Case Series. *Anesthesia and analgesia* 127 (1), 39–45. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002904>.
- Badano, Luigi P./Muraru, Denisa/Enriquez-Sarano, Maurice (2013). Assessment of functional tricuspid regurgitation. *European heart journal* 34 (25), 1875–1885. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs474>.
- Bai, Yuan/Chen, Hai-Yan/Zong, Gang-Jun/Jiang, Hai-Bing/Li, Wei-Ping/Wu, Hong/Zhao, Xian-Xian/Qin, Yong-Wen (2010a). Percutaneous establishment of tricuspid regurgitation: an experimental model for transcatheter tricuspid valve replacement. *Chinese medical journal* 123 (7), 806–809.
- Bai, Yuan/Zong, Gang-Jun/Wang, Hong-Ru/Jiang, Hai-Bing/Wang, Hui/Wu, Hong/Zhao, Xian-Xian/Qin, Yong-Wen (2010b). An integrated pericardial valved stent special for percutaneous tricuspid implantation: an animal feasibility study. *The Journal of surgical research* 160 (2), 215–221. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.10.029>.
- Baumgartner, Helmut/Falk, Volkmar/Bax, Jeroen J./Bonis, Michele de/Hamm, Christian/Holm, Per Johan/Iung, Bernard/Lancellotti, Patrizio/Lansac, Emmanuel/Rodriguez Muñoz, Daniel/Rosenhek, Raphael/Sjögren, Johan/Tornos Mas, Pilar/Vahanian, Alec/Walther, Thomas/Wendler, Olaf/Windecker, Stephan/Zamorano, Jose Luis (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal* 38 (36), 2739–2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>.
- Benedetto, Umberto/Melina, Giovanni/Angeloni, Emiliano/Refice, Simone/Roscitano, Antonino/Comito, Cosimo/Sinatra, Riccardo (2012). Prophylactic tricuspid annuloplasty in patients with dilated tricuspid annulus undergoing mitral valve surgery. *The Journal of thoracic and*

cardiovascular surgery 143 (3), 632–638.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.12.006>.

- Berdajs, Denis/Turina, Marko I. (2011). *Operative Anatomy of the Heart*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- Besler, Christian/Meduri, Christopher U./Lurz, Philipp (2017). Transcatheter Treatment of Functional Tricuspid Regurgitation Using the Trialign Device. *Interventional Cardiology Review* 13 (01), 8.
<https://doi.org/10.15420/icr.2017:21:1>.
- Boudjemline, Younes/Agnoletti, Gabriella/Bonnet, Damien/Behr, Luc/Borenstein, Nicolas/Sidi, Daniel/Bonhoeffer, Philipp (2005). Steps toward the percutaneous replacement of atrioventricular valves an experimental study. *Journal of the American College of Cardiology* 46 (2), 360–365. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.063>.
- Campelo-Parada, Francisco/Perlman, Gidon/Philippon, François/Ye, Jian/Thompson, Christopher/Bédard, Elisabeth/Abdul-Jawad Altisent, Omar/Del Trigo, Maria/Leipsic, Jonathon/Blanke, Philipp/Dvir, Danny/Puri, Rishi/Webb, John G./Rodés-Cabau, Josep (2015). First-in-Man Experience of a Novel Transcatheter Repair System for Treating Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 66 (22), 2475–2483. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.068>.
- Carpentier, Alain/Adams, David Harold/Filsoufi, Farzan (2010). *Carpentier's reconstructive valve surgery. From valve analysis to valve reconstruction*. Maryland Heights, Mo, Saunders/Elsevier.
- Chen, Yan/Liu, Ju-Hua/Chan, Daniel/Sit, Ko-Yung/Wong, Chun-Ka/Ho, Kar-Lai/Ho, Lai-Ming/Zhen, Zhe/Lam, Yui-Ming/Lau, Chu-Pak/Au, Wing-Kok/Tse, Hung-Fat/Yiu, Kai-Hang (2016). Prevalence, Predictors and Clinical Outcome of Residual Pulmonary Hypertension Following Tricuspid Annuloplasty. *Journal of the American Heart Association* 5 (7).
<https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003353>.
- Cohn, Lawrence H./Bryne, John (2011). *Cardiac Surgery in the Adult, Fourth Edition*. 4. Aufl. Blacklick, McGraw-Hill Publishing.
- Dahou, Abdellaziz/Levin, Dmitry/Reisman, Mark/Hahn, Rebecca T. (2019). Anatomy and Physiology of the Tricuspid Valve. *JACC. Cardiovascular imaging* 12 (3), 458–468. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.032>.
- Dhoble, Abhijeet/Zhao, Yelin/Vejpongsa, Pimprapa/Loghin, Catalin/Smalling, Richard W./Estrera, Anthony/Nguyen, Tom C. (2019). National 10-year trends and outcomes of isolated and concomitant tricuspid valve surgery. *The Journal of cardiovascular surgery* 60 (1), 119–127.
<https://doi.org/10.23736/S0021-9509.18.10468-X>.
- Dreyfus, Gilles D./Corbi, Pierre J./Chan, K. M. John/Bahrami, Toufan (2005). Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *The Annals of thoracic surgery* 79 (1), 127–132.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.06.057>.

- Dreyfus, Gilles D./Martin, Randolph P./Chan, K. M. John/Dulguerov, Filip/Alexandrescu, Clara (2015). Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *Journal of the American College of Cardiology* 65 (21), 2331–2336. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.011>.
- Edel, C./Erbel, R./Budde, T. (2017). Hämodynamik im Wechselspiel zwischen Trikuspidalklappe und rechtem Ventrikel. *Herz* 42 (7), 622–628. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4614-x>.
- Erdmann, Erland (2009). *Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 7. Aufl. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- Fam, Neil P./Ali, Faez M./Hassanin, Magdi/Ong, Geraldine (2021). Transcatheter Tricuspid Valve Repair with the Modified TriClip/MitraClip G4 System. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-20-01295>.
- Fiebig, A./Kutschka, I./Baraki, H. (2016). Trikuspidalklappenchirurgie. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 30 (5), 299–308. <https://doi.org/10.1007/s00398-016-0102-5>.
- Georgiev, Stanimir/Ewert, Peter/Eicken, Andreas/Hager, Alfred/Hörer, Jürgen/Cleuziou, Julie/Meierhofer, Christian/Tanase, Daniel (2020). Munich Comparative Study: Prospective Long-Term Outcome of the Transcatheter Melody Valve Versus Surgical Pulmonary Bioprosthesis With Up to 12 Years of Follow-Up. *Circulation. Cardiovascular interventions* 13 (7), e008963. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008963>.
- Gerdisch, Marc W./Boyd, W. Douglas/Harlan, John L./Richardson, John B./Flack, Joseph E./Palafox, Brian A./Johnson, William E./Sun, Benjamin/Lee, Richard/Guy, T. Sloane/Gang, Gyu I./Cox, James L./Rao, Vivek (2014). Early experience treating tricuspid valve endocarditis with a novel extracellular matrix cylinder reconstruction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 148 (6), 3042–3048. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.06.092>.
- Ghio, Stefano/Gavazzi, Antonello/Campana, Carlo/Inserra, Corinna/Klersy, Catherine/Sebastiani, Roberta/Arbustini, Eloisa/Recusani, Franco/Tavazzi, Luigi (2001). Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 37 (1), 183–188. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01102-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01102-5).
- Giannini, Francesco/Colombo, Antonio (2019). Percutaneous treatment of tricuspid valve in refractory right heart failure. *European Heart Journal Supplements : Journal of the European Society of Cardiology* 21 (Suppl B), B43-B47. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz031>.

- Glanowski M (2019). Untersuchung der Ergebnisse und Lebensqualität nach Reparatur der Trikuspidalklappe. Universität Würzburg.
- Greiner, Sebastian/Jud, Andreas/Aurich, Matthias/Hess, Alexander/Hilbel, Thomas/Hardt, Stefan/Katus, Hugo A./Mereles, Derliz (2014). Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *Journal of the American Heart Association* 3 (4). <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001103>.
- Gryszkiewicz, R./Lausberg, H. F./Kuetting, M./Baumgaertner, M./Centola, M./Wendel, H. P./Nowak-Machen, M./Krüger, T./Schlensak, C. (2019). Kathetergestützter Trikuspidalklappenersatz mit innovativer klappentragender Stent-Prothese. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 33 (2), 135–138. <https://doi.org/10.1007/s00398-018-0279-x>.
- Guenther, Thomas/Mazzitelli, Domenico/Noebauer, Christian/Hettich, Ina/Tassani-Prell, Peter/Voss, Bernhard/Lange, Ruediger (2013). Tricuspid valve repair: is ring annuloplasty superior? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 43 (1), 58-65; discussion 65. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs266>.
- Guenther, Thomas/Noebauer, Christian/Mazzitelli, Domenico/Busch, Raymonde/Tassani-Prell, Peter/Lange, Ruediger (2008a). Tricuspid valve surgery: a thirty-year assessment of early and late outcome. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 34 (2), 402-9; discussion 409. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.05.006>.
- Guenther, Thomas/Noebauer, Christian/Mazzitelli, Domenico/Busch, Raymonde/Tassani-Prell, Peter/Lange, Ruediger (2008b). Tricuspid valve surgery: a thirty-year assessment of early and late outcome. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 34 (2), 402-9; discussion 409. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.05.006>.
- Günther, Thomas/Lange, Rüdiger (2016). Chirurgische Behandlung von Trikuspidalklappenerkrankungen. *CardioVasc* 16 (2), 51–56. <https://doi.org/10.1007/s15027-016-0873-3>.
- Hagar, Abdullah/Li, Yijian/Wei, Xin/Peng, Yong/Xu, Yuanning/Ou, Yuanweixiang/Wang, Zijie/Wang, Xi/Shah, Jageshwar-Prasad/Sihag, Vivendar/Chen, Mao/Feng, Yuan (2020). Incidence, Predictors, and Outcome of Paravalvular Leak after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of Interventional Cardiology* 2020, 8249497. <https://doi.org/10.1155/2020/8249497>.
- Hammerstingl, C. (2017). Echokardiographische Bildgebung der Trikuspidalklappe. *Herz* 42 (7), 629–633. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4610-1>.

- Harlan, Bradley J./Starr, Albert (1983). Chirurgie der Trikuspidalklappe. In: Richard H. Egdahl/Bradley J. Harlan/Albert Starr et al. (Hg.). *Manual der Herzchirurgie*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 232–241.
- Herrmann, Florian Ernst Martin/Graf, Helen/Wellmann, Petra/Sadoni, Sebastian/Hagl, Christian/Juchem, Gerd (2021). Atrioventricular Block after Tricuspid Valve Surgery. *International heart journal* 62 (1), 57–64. <https://doi.org/10.1536/ihj.20-278>.
- Hoppe, Hanno/Pavcnik, Dusan/Chuter, Tim A./Tseng, Elaine/Kim, Man Deuk/Bernat, Ivo/Uchida, Barry/Keller, Frederick S./Rösch, Josef (2007). Percutaneous technique for creation of tricuspid regurgitation in an ovine model. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 18 (1 Pt 1), 133–136. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2006.10.009>.
- Kalra, Ankur/Uberoi, Angad S./Latib, Azeem/Khera, Sahil/Little, Stephen H./Bhatt, Deepak L./Reardon, Michael J./Kleiman, Neal S./Barker, Colin M. (2017). Emerging Transcatheter Options for Tricuspid Regurgitation. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal* 13 (3), 120–125. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-3-120>.
- Kaul, Sanjiv/Tei, Chuwa/Hopkins, James M./Shah, Pravin M. (1984). Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *American Heart Journal* 107 (3), 526–531. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90095-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(84)90095-4).
- KAY, J. H./MASELLI-CAMPAGNA, G./TSUJI, K. K. (1965). SURGICAL TREATMENT OF TRICUSPID INSUFFICIENCY. *Annals of Surgery* 162 (1), 53–58. <https://doi.org/10.1097/00000658-196507000-00009>.
- Kilic, Arman/Saha-Chaudhuri, Paramita/Rankin, J. Scott/Conte, John V. (2013). Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in North America: an analysis of more than 50,000 patients from the Society of Thoracic Surgeons database. *The Annals of thoracic surgery* 96 (5), 1546-52; discussion 1552. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.06.031>.
- Kolte, Dhaval/Elmariah, Sammy (2020). Current state of transcatheter tricuspid valve repair. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 10 (1), 89–97. <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.09.11>.
- Lange, R./Piazza, N./Günther, T. (2017). Trikuspidaklappenoperation : Indikationen und Techniken. *Herz* 42 (7), 653–661. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4603-0>.
- Latib, Azeem/Agricola, Eustachio/Pozzoli, Alberto/Denti, Paolo/Taramasso, Maurizio/Spagnolo, Pietro/Juliard, Jean-Michel/Brochet, Eric/Ou, Phalla/Enriquez-Sarano, Maurice/Grigioni, Francesco/Alfieri, Ottavio/Vahanian, Alec/Colombo, Antonio/Maisano, Francesco (2015). First-in-Man Implantation of a Tricuspid Annular Remodeling Device for Functional Tricuspid Regurgitation. *JACC. Cardiovascular interventions* 8 (13), e211-4. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.06.028>.

- Laule, Michael/Stangl, Verena/Sanad, Wasiem/Lembcke, Alexander/Baumann, Gert/Stangl, Karl (2013). Percutaneous transfemoral management of severe secondary tricuspid regurgitation with Edwards Sapien XT bioprosthesis: first-in-man experience. *Journal of the American College of Cardiology* 61 (18), 1929–1931. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.070>.
- Lausberg, Henning F./Gryszkiewicz, Rafal/Kuetting, Maximilian/Baumgaertner, Moritz/Centola, Marcos/Wendel, Hans-Peter/Nowak-Machen, Martina/Schibilsky, David/Kruger, Tobias/Schlensak, Christian (2017). Catheter-based tricuspid valve replacement: first experimental data of a newly designed bileaflet stent graft prosthesis. *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardiothoracic Surgery* 52 (1), 189–196. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx084>.
- Lauten, Alexander/Ferrari, Markus/Hekmat, Khosro/Pfeifer, Ruediger/Dannberg, Gudrun/Ragoschke-Schumm, Andreas/Figulla, Hans R. (2011). Heterotopic transcatheter tricuspid valve implantation: first-in-man application of a novel approach to tricuspid regurgitation. *European heart journal* 32 (10), 1207–1213. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr028>.
- Lauten, Alexander/Figulla, Hans R./Willich, Christoph/Laube, Adrian/Rademacher, Wilma/Schubert, Harald/Bischoff, Sabine/Ferrari, Markus (2010). Percutaneous caval stent valve implantation: investigation of an interventional approach for treatment of tricuspid regurgitation. *European heart journal* 31 (10), 1274–1281. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp474>.
- Loose, R./Busch, H. P./Wucherer, M. (2005). Digitale Radiographie und Fluoroskopie Technische Grundlagen, Abbildungseigenschaften und Anwendungen. *Der Radiologe* 45 (8), 743-54; quiz 755. <https://doi.org/10.1007/s00117-005-1255-5>.
- Maisano, Francesco/Taramasso, Maurizio/Nietlispach, Fabian (2015). Prognostic influence of paravalvular leak following TAVI: is aortic regurgitation an active incremental risk factor or just a mere indicator? *European heart journal* 36 (7), 413–415. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu410>.
- Malinowski, Marcin/Jazwiec, Tomasz/Ferguson, Haley/Bush, Jared/Rausch, Manuel K./Timek, Tomasz A. (2021). Tricuspid leaflet kinematics after annular size reduction in ovine functional tricuspid regurgitation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.104>.
- Malinowski, Marcin/Proudfoot, Alistair G./Eberhart, Lenora/Schubert, Hans/Wodarek, Jeremy/Langholz, David/Rausch, Manuel K./Timek, Tomasz A. (2018). Large animal model of acute right ventricular failure with functional tricuspid regurgitation. *International journal of cardiology* 264, 124–129. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.072>.

- Mangieri, Antonio/Lim, Scott/Rogers, Jason H./Latib, Azeem (2018). Percutaneous Tricuspid Annuloplasty. *Interventional cardiology clinics* 7 (1), 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.08.006>.
- Marciniak, Anna/Glover, Keli/Sharma, Rajan (2017). Cohort profile: prevalence of valvular heart disease in community patients with suspected heart failure in UK. *BMJ open* 7 (1), e012240. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012240>.
- McElhinney, Doff B./Aboulhosn, Jamil A./Dvir, Danny/Whisenant, Brian/Zhang, Yulin/Eicken, Andreas/Ribichini, Flavio/Tzifa, Aphrodite/Hainstock, Michael R./Martin, Mary H./Kornowski, Ran/Schubert, Stephan/Latib, Azeem/Thomson, John D. R./Torres, Alejandro J./Meadows, Jeffery/Delaney, Jeffrey W./Guerrero, Mayra E./Salizzoni, Stefano/El-Said, Howaida/Finkelstein, Ariel/George, Isaac/Gewillig, Marc/Alvarez-Fuente, Maria/Lamers, Luke/Cheema, Asim N./Kreutzer, Jacqueline N./Rudolph, Tanja/Hildick-Smith, David/Cabalka, Allison K. (2019). Mid-Term Valve-Related Outcomes After Transcatheter Tricuspid Valve-in-Valve or Valve-in-Ring Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 73 (2), 148–157. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.051>.
- Meador, William D./Mathur, Mrudang/Sugerman, Gabriella P./Jazwiec, Tomasz/Malinowski, Marcin/Bersi, Matthew R./Timek, Tomasz A./Rausch, Manuel K. (2020). A detailed mechanical and microstructural analysis of ovine tricuspid valve leaflets. *Acta biomaterialia* 102, 100–113. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.11.039>.
- Meester, Pieter de/van de Bruaene, Alexander/Herijgers, Paul/Voigt, Jens-Uwe/Delcroix, Marion/Budts, Werner (2013). Geometry of the right heart and tricuspid regurgitation to exclude elevated pulmonary artery pressure: new insights. *International journal of cardiology* 168 (4), 3866–3871. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.031>.
- Messika-Zeitoun, David/Nickenig, Georg/Latib, Azeem/Kuck, Karl-Heinz/Baldus, Stephan/Schueler, Robert/La Canna, Giovanni/Agricola, Eustachio/Kreidel, Felix/Huntgeburth, Michael/Zuber, Michel/Verta, Patrick/Grayburn, Paul/Vahanian, Alec/Maisano, Francesco (2019). Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes. *European heart journal* 40 (5), 466–472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy424>.
- Moraca, Robert J./Moon, Marc R./Lawton, Jennifer S./Guthrie, Tracey J./Aubuchon, Kristen A./Moazami, Nader/Pasque, Michael K./Damiano, Ralph J. (2009). Outcomes of tricuspid valve repair and replacement: a propensity analysis. *The Annals of thoracic surgery* 87 (1), 83-8; discussion 88-9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.10.003>.
- Nath, Jayant/Foster, Elyse/Heidenreich, Paul A. (2004). Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *Journal of the American College of Cardiology* 43 (3), 405–409. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.036>.

- Navia, Jose L./Brozzi, Nicolas A./Klein, Allan L./Ling, Lee Fong/Kittayarak, Chanapong/Nowicki, Edward R./Batizy, Lillian H./Zhong, Jiansheng/Blackstone, Eugene H. (2012). Moderate tricuspid regurgitation with left-sided degenerative heart valve disease: to repair or not to repair? *The Annals of thoracic surgery* 93 (1), 59-67; discussion 68-9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.08.037>.
- Navia, Jose L./Nowicki, Edward R./Blackstone, Eugene H./Brozzi, Nicolas A./Nento, Daniel E./Atik, Fernando A./Rajeswaran, Jeevanantham/Gillinov, A. Marc/Svensson, Lars G./Lytle, Bruce W. (2010). Surgical management of secondary tricuspid valve regurgitation: annulus, commissure, or leaflet procedure? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 139 (6), 1473-1482.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.02.046>.
- Nguyen-Truong, Michael/Liu, Wenqiang/Boon, June/Nelson, Brad/Easley, Jeremiah/Monnet, Eric/Wang, Zhijie (2020). Establishment of adult right ventricle failure in ovine using a graded, animal-specific pulmonary artery constriction model. *Animal models and experimental medicine* 3 (2), 182–192. <https://doi.org/10.1002/ame2.12124>.
- Nickenig, Georg/Kowalski, Marek/Hausleiter, Jörg/Braun, Daniel/Schofer, Joachim/Yzeiraj, Ermela/Rudolph, Volker/Friedrichs, Kai/Maisano, Francesco/Taramasso, Maurizio/Fam, Neil/Bianchi, Giovanni/Bedogni, Francesco/Denti, Paolo/Alfieri, Ottavio/Latib, Azeem/Colombo, Antonio/Hammerstingl, Christoph/Schueler, Robert (2017). Transcatheter Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation With the Edge-to-Edge MitraClip Technique. *Circulation* 135 (19), 1802–1814. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024848>.
- Nickenig, Georg/Weber, Marcel/Schueler, Robert/Hausleiter, Jörg/Näbauer, Michael/Bardeleben, Ralph S. von/Sotiriou, Efthymios/Schäfer, Ulrich/Deuschl, Florian/Kuck, Karl-Heinz/Kreidel, Felix/Juliard, Jean-Michel/Brochet, Eric/Latib, Azeem/Agricola, Eustachio/Baldus, Stephan/Friedrichs, Kai/Vandrangi, Prashanthi/Verta, Patrick/Hahn, Rebecca T./Maisano, Francesco (2019). 6-Month Outcomes of Tricuspid Valve Reconstruction for Patients With Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 73 (15), 1905–1915. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.062>.
- Niemann, Petra S./Pinho, Luiz/Balbach, Thomas/Galuschky, Christian/Blankenhagen, Michael/Silberbach, Michael/Broberg, Craig/Jerosch-Herold, Michael/Sahn, David J. (2007). Anatomically oriented right ventricular volume measurements with dynamic three-dimensional echocardiography validated by 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 50 (17), 1668–1676. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.031>.

- Pelton, A. R./Stöckel, D./Duerig, T. W. (2000). Medical Uses of Nitinol. *Materials Science Forum* 327-328, 63–70.
<https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/MSF.327-328.63>.
- Perlman, Gidon/Praz, Fabien/Puri, Rishi/Ofek, Hadass/Ye, Jian/Philippon, Francois/Carrel, Thierry/Pibarot, Philippe/Attinger, Adrian/Htun, Nay Min/Dvir, Danny/Moss, Robert/Campelo-Parada, Francisco/Bédard, Elisabeth/Reineke, David/Moschovitis, Aris/Lauck, Sandra/Blanke, Philipp/Leipsic, Jonathon/Windecker, Stephan/Rodés-Cabau, Josep/Webb, John (2017). Transcatheter Tricuspid Valve Repair With a New Transcatheter Coaptation System for the Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation: 1-Year Clinical and Echocardiographic Results. *JACC. Cardiovascular interventions* 10 (19), 1994–2003.
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.06.036>.
- Pfister, R./Baldus, S. (2017). MitraClip® zur Therapie der Trikuspidalinsuffizienz. *Herz* 42 (7), 644–650.
<https://doi.org/10.1007/s00059-017-4602-1>.
- Pozzoli, Alberto/Maisano, Francesco/Kuwata, Shingo/Guidotti, Andrea/Plass, André/Zuber, Michel/Russo, Marco/Nietlispach, Fabian/Taramasso, Maurizio (2017). Fluoroscopic anatomy of the tricuspid valve: Implications for Transcatheter procedures. *International journal of cardiology* 244, 119–120. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.048>.
- Praz, Fabien/Spargias, Konstantinos/Chrissoheris, Michael/Büllesfeld, Lutz/Nickenig, Georg/Deuschl, Florian/Schueler, Robert/Fam, Neil P./Moss, Robert/Makar, Moody/Boone, Robert/Edwards, Jeremy/Moschovitis, Aris/Kar, Saibal/Webb, John/Schäfer, Ulrich/Feldman, Ted/Windecker, Stephan (2017). Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *The Lancet* 390 (10096), 773–780.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31600-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31600-8).
- Puri, Rishi/Rodés-Cabau, Josep (2018). The FORMA Repair System. *Interventional cardiology clinics* 7 (1), 47–55.
<https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.08.007>.
- Rodés-Cabau, Josep/Hahn, Rebecca T./Latib, Azeem/Laule, Michael/Lauten, Alexander/Maisano, Francesco/Schofer, Joachim/Campelo-Parada, Francisco/Puri, Rishi/Vahanian, Alec (2016). Transcatheter Therapies for Treating Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 67 (15), 1829–1845. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.063>.
- Rogers, Jason H./Bolling, Steven F. (2009). The tricuspid valve: current perspective and evolving management of tricuspid regurgitation. *Circulation* 119 (20), 2718–2725.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842773>.

- Rommel, Karl-Philipp/Besler, Christian/Noack, Thilo/Blazek, Stephan/Roeder, Maximilian von/Fengler, Karl/Ender, Joerg/Gutberlet, Matthias/Desch, Steffen/Borger, Michael Andrew/Thiele, Holger/Lurz, Philipp (2019). Physiological and Clinical Consequences of Right Ventricular Volume Overload Reduction After Transcatheter Treatment for Tricuspid Regurgitation. *JACC. Cardiovascular interventions* 12 (15), 1423–1434. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.02.042>.
- Rumpf, P. M./Ott, I. (2017). Perkutane „Edge-to-edge“-Reparatur bei Trikuspidal- und Mitralklappenregurgitation. *Herz* 42 (7), 651–652. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4625-7>.
- Sanon, Saurabh/Cabalka, Allison K./Babaliaros, Vasilis/Rihal, Charanjit/Gafoor, Sameer/Webb, John/Latib, Azeem (2019). Transcatheter Tricuspid Valve-in-Valve and Valve-in-Ring Implantation for Degenerated Surgical Prosthesis. *JACC. Cardiovascular interventions* 12 (15), 1403–1412. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.05.029>.
- Schofer, Joachim/Bijuklic, Klaudija/Tiburtius, Claudia/Hansen, Lorenz/Groothuis, Adam/Hahn, Rebecca T. (2015). First-in-human transcatheter tricuspid valve repair in a patient with severely regurgitant tricuspid valve. *Journal of the American College of Cardiology* 65 (12), 1190–1195. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.025>.
- Singh, Jagmeet P./Evans, Jane C./Levy, Daniel/Larson, Martin G./Freed, Lisa A./Fuller, Deborah L./Lehman, Birgitta/Benjamin, Emelia J. (1999). Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology* 83 (6), 897–902. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)01064-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)01064-9).
- Sonne, Carolin (2016). Diagnostik und konservative Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz. *CardioVasc* 16 (2), 45–51. <https://doi.org/10.1007/s15027-016-0745-x>.
- Tang, Gilbert H. L./David, Tirone E./Singh, Steve K./Maganti, Manjula D./Armstrong, Susan/Borger, Michael A. (2006). Tricuspid valve repair with an annuloplasty ring results in improved long-term outcomes. *Circulation* 114 (1 Suppl), I577-81. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001263>.
- Taramasso, Maurizio/Benfari, Giovanni/van der Bijl, Pieter/Alessandrini, Hannes/Attinger-Toller, Adrian/Biasco, Luigi/Lurz, Philipp/Braun, Daniel/Brochet, Eric/Connelly, Kim A./Bruijn, Sabine de/Denti, Paolo/Deuschl, Florian/Estevez-Loureiro, Rodrigo/Fam, Neil/Frerker, Christian/Gavazzoni, Mara/Hausleiter, Jörg/Ho, Edwin/Juliard, Jean-Michel/Kaple, Ryan/Besler, Christian/Kodali, Susheel/Kreidel, Felix/Kuck, Karl-Heinz/Latib, Azeem/Lauten, Alexander/Monivas, Vanessa/Mehr, Michael/Muntané-Carol, Guillem/Nazif, Tamin/Nickening, Georg/Pedrazzini, Giovanni/Philippon, François/Pozzoli, Alberto/Praz,

- Fabien/Puri, Rishi/Rodés-Cabau, Josep/Schäfer, Ulrich/Schofer, Joachim/Sievert, Horst/Tang, Gilbert H. L./Thiele, Holger/Topilsky, Yan/Rommel, Karl-Philipp/Delgado, Victoria/Vahanian, Alec/Bardeleben, Ralph Stephan von/Webb, John G./Weber, Marcel/Windecker, Stephan/Winkel, Mirjam/Zuber, Michel/Leon, Martin B./Hahn, Rebecca T./Bax, Jeroen J./Enriquez-Sarano, Maurice/Maisano, Francesco (2019). Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 74 (24), 2998–3008. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.028>.
- Taramasso, Maurizio/Pozzoli, Alberto/Guidotti, Andrea/Nietlispach, Fabian/Inderbitzin, Devdas T./Benussi, Stefano/Alfieri, Ottavio/Maisano, Francesco (2017). Percutaneous tricuspid valve therapies: the new frontier. *European heart journal* 38 (9), 639–647. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv766>.
- Tei, C./Pilgrim, J. P./Shah, P. M./Ormiston, J. A./Wong, M. (1982). The tricuspid valve annulus: study of size and motion in normal subjects and in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 66 (3), 665–671. <https://doi.org/10.1161/01.cir.66.3.665>.
- Vahanian, Alec/Beyersdorf, Friedhelm/Praz, Fabien/Milojevic, Milan/Baldus, Stephan/Bauersachs, Johann/Capodanno, Davide/Conradi, Lenard/Bonis, Michele de/Paulis, Ruggero de/Delgado, Victoria/Freemantle, Nick/Gilard, Martine/Haugaa, Kristina H./Jeppsson, Anders/Jüni, Peter/Pierard, Luc/Prendergast, Bernard D./Sádaba, J. Rafael/Tribouilloy, Christophe/Wojakowski, Wojtek (2021). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>.
- Viotto, Guilherme/Paim, Leonardo/Souza, Renato/Aprígio, Joaquim/Lacerda, Lucas/Pomerantzeff, Pablo/Jatene, Marcelo B./Palma, José Honório/Jatene, Fabio B. (2019). Early outcomes of transcatheter tricuspid valve-in-valve implantation: a case series. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 29 (1), 59–63. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy362>.
- Wilczek, Krzysztof/Bujak, Kamil/Reguła, Rafał/Chodór, Piotr/Osadnik, Tadeusz (2015). Risk factors for paravalvular leak after transcatheter aortic valve implantation. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska = Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 12 (2), 89–94. <https://doi.org/10.5114/kitp.2015.52848>.
- Willich Ch (2014). Der perkutane Trikuspidalklappenersatz: Untersuchung eines minimal-invasiven Verfahrens zur Behandlung der Trikuspidalinsuffizienz. Universität Jena.
- Witold, Rużyło/Biernacka, Elżbieta K./Woźniak, Olgierd/Kowalski, Mirosław/Śpiewak, Mateusz/Cicha-Mikołajczyk, Alicja/Szczęsny, Aleksander/Kuśmierczyk, Mariusz/Hoffman, Piotr/Demkow, Marcin (2020). Transcatheter pulmonary valve implantation in 100 patients: a 10-year

single-center experience. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej = Advances in Interventional Cardiology* 16 (3), 235–243.
<https://doi.org/10.5114/aic.2020.99257>.

Yilmaz, Oguz/Suri, Rakesh M./Dearani, Joseph A./Sundt, Thoralf M./Daly, Richard C./Burkhart, Harold M./Li, Zhuo/Enriquez-Sarano, Maurice/Schaff, Hartzell V. (2011). Functional tricuspid regurgitation at the time of mitral valve repair for degenerative leaflet prolapse: the case for a selective approach. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 142 (3), 608–613. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.10.042>.

Ziemer, Gerhard/Haverich, Axel (2010). *Herzchirurgie. Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Zubarevich, Alina/Szczechowicz, Marcin/Brcic, Andreas/Osswald, Anja/Tsagakis, Konstantinos/Wendt, Daniel/Schmack, Bastian/Sá, Michel Pompeu B. O./van den Eynde, Jef/Ruhparwar, Arjang/Zhigalov, Konstantin (2020). Tricuspid valve repair in isolated tricuspid pathology: a 12-year single center experience. *Journal of cardiothoracic surgery* 15 (1), 330. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01369-8>.

7 Erklärung zum Eigenanteil an der wissenschaftlichen Arbeit

Die Idee zu der vorliegenden experimentellen Arbeit hatten Herr Prof. Dr. Dr. h.c. Schlensak und Herr Prof. Dr. Wendel, durch sie erfolgte auch die wissenschaftliche Betreuung des Gesamtprojektes und der vorliegenden Dissertationsschrift.

Herr Dr. Lausberg, R. Berger und Mitarbeiter der Firma NVT GmbH konzipierten und planten die Studie, hierbei entfallen relevante Anteile der konkreten Planung des Studienablaufs auf Herrn R. Berger.

Die Durchführung der Analysen erfolgte durch Herrn R. Berger.

Die Publikation *Catheter-based tricuspid valve replacement: first experimental data of newly designed bileaflet stent graft prosthesis (Lausberg et al. 2017)* wurde geschrieben von Herrn Dr. Lausberg unter Mithilfe von Herrn R. Berger; hierbei entfallen relevante Anteile des Textes auf Herrn R. Berger.

Der Beitrag *Kathetergestützter Trikuspidalklappenersatz mit innovativer klappentragender Stent-Prothese* wurde von Herrn R. Berger im Rahmen der Verleihung von *St. Jude Medical Preis* der Deutschen Gessellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie selbstständig erfasst (Gryszkiewicz et al. 2019).

Die vorliegende Dissertation wurde ausschließlich angefertigt von Herrn R. Berger. Die Literaturrecherche zu vorliegender Dissertation wurde angefertigt von Herrn R. Berger.

Die Abbildungen dieser Arbeit wurden für diese Arbeit individuell und unter Berücksichtigung von angegebenen Quellen durch Herrn R. Berger erstellt, die fotografische Aufnahmen wurden selbstständig durch Herrn R. Berger gemacht und bearbeitet.

gez. R. Berger

8 Wissenschaftliche Veröffentlichungen

1. Lausberg, Henning F.; Gryzkiewicz, Rafal; Kuetting, Maximilian; Baumgaertner, Moritz; Centola, Marcos; Wendel, Hans-Peter et al. (2017): Catheter-based tricuspid valve replacement: first experimental data of a newly designed bileaflet stent graft prosthesis. In *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 52 (1), pp. 189–196. DOI: 10.1093/ejcts/ezx084.
2. Gryzkiewicz, R.; Lausberg, H. F.; Kuetting, M.; Baumgaertner, M.; Centola, M.; Wendel, H. P. et al. (2019): Kathetergestützter Trikuspidalklappenersatz mit innovativer klappentragender Stent-Prothese. In *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 33 (2), pp. 135–138. DOI: 10.1007/s00398-018-0279-x.

9 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Schlensak, Ärztlicher Direktor der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie und Ordinarius für Herzchirurgie an der Universitätsklinik Tübingen, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat diese Arbeit durchzuführen.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wendel und Herrn Dr. Lausberg für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung der Arbeit sowie Ihre ständige Hilfsbereitschaft. Die freundschaftliche Zusammenarbeit während der experimentellen Tierversuche mit Ihnen war ausgesprochen lehrreich und furchtbar.

Danken möchte ich auch meinem Kollege, Herrn Dr. Mustafi, für die sachkundige Unterstützung beim Erstellen der Dissertation.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Storf für seine Unterstützung und fachsprachliche Korrekturen.

Am Ende möchte ich insbesondere meiner Familie danken, der diese Doktorarbeit gewidmet ist und die mich fortlaufend motiviert hat, meine Dissertation zu vollenden.