

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg

**Einfluss der kathetergestützten edge-to-edge
Trikuspidalklappenreparatur auf den rechten Ventrikel und
die prognostische Aussagekraft von 3D-Echokardiografie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stefanie Herrmann

aus
Bogen

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Orban

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Fabian Kari

Prof. Dr. Daniel Braun

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2024

**Einfluss der kathetergestützten
edge-to-edge
Trikuspidalklappenreparatur
auf den rechten Ventrikel und
die prognostische Aussagekraft von
3D-Echokardiografie**

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	6
2	Abstract.....	8
3	Abbildungsverzeichnis.....	10
4	Tabellenverzeichnis.....	11
5	Abkürzungsverzeichnis.....	12
6	Einleitung.....	14
6.1	Epidemiologie, Ätiologie, Pathophysiologie und Symptomatik der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	14
6.2	Diagnostik der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	15
6.3	Relevanz und Behandlungsmöglichkeiten.....	16
6.4	Fragestellung.....	18
7	Material und Methoden.....	20
7.1	T-TEER.....	20
7.2	Patientenkollektiv.....	20
7.3	Untersuchungsmethoden.....	21
7.3.1	Datenerhebung vor T-TEER (Ausgangslage).....	21
7.3.2	Durchführung T-TEER.....	22
7.3.3	Datenerhebung während der Nachsorge nach T-TEER.....	22
7.3.4	Retrospektive Auswertung des Bildmaterials.....	23
7.4	Statistik.....	27
8	Ergebnisse.....	29
8.1	Deskriptive Daten.....	29
8.1.1	Patientencharakteristika vor Therapie.....	29
8.1.2	Echokardiografische Ausgangslage.....	31
8.1.3	Prozedurale Merkmale und klinischer Verlauf nach Therapie.....	33
	35
8.1.4	Veränderungen des rechten Ventrikels im Nachsorgeverlauf.....	35
8.2	Ergebnisse der Endpunktauswertungen.....	38
8.2.1	Überlebenskurven.....	38
8.2.2	Vorhersagewerte für den primären Endpunkt.....	40
8.2.3	Vorhersagewerte für den kombinierten Endpunkt.....	46
8.3	Charakterisierung und klinische Ergebnisse von Patienten mit unterschiedlicher präprozeduraler 3D-RVEF.....	49

8.3.1	Vergleich der beiden Gruppen bezüglich klinischer und echokardiografischer Parameter vor der Intervention	49
8.3.2	Klinische Ergebnisse nach Therapie	52
8.4	Vergleich von Patienten mit und ohne 3D-RVEF Abfall	55
8.4.1	Vergleich der beiden Gruppen bezüglich klinischer und echokardiografischer Parameter vor der Intervention	55
8.4.2	Klinische Veränderungen mit und ohne 3D-RVEF-Abfall.....	58
8.4.3	Überleben mit und ohne postprozeduralen Abfall der RV-Funktion.....	61
8.4.4	Ereignisfreies Überleben mit und ohne postprozeduralen Abfall der RV-Funktion 62	
8.5	Inter- und Intraobserver Variabilität	63
9	Diskussion.....	64
9.1	Zusammenfassung der Arbeit.....	64
9.2	Diskussion der Methoden.....	65
9.3	Diskussion der Ergebnisse	68
9.3.1	Deskriptive Ergebnisse.....	68
9.3.2	Prädiktoren der Mortalität und des ereignisfreien Überlebens.....	70
9.3.3	Einfluss der 3D-RVEF auf das klinische Outcome.....	74
9.3.4	Einfluss eines postinterventionellen 3D-RVEF-Abfalls auf das Outcome	75
9.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	76
10	Literaturverzeichnis	79
11	Danksagung.....	83
12	Hinweis auf Publikation und Eigenanteil der Co-Autorenschaft.....	84
13	Affidavit.....	85
14	Lebenslauf.....	86
15	Publikationsliste.....	86

1 Zusammenfassung

In dieser Doktorarbeit wurde mittels dreidimensionaler (3D) Echokardiographie die Entwicklung des rechten Ventrikels nach kathetergestützter edge-to-edge Trikuspidalklappenreparatur, sowie der prognostische Stellenwert der erhobenen 3D-Echoparamter, beurteilt.

Dafür wurden die Daten von insgesamt 75 Patienten, die sich der isolierten Reparatur (ohne gleichzeitige Behandlung einer anderen Klappe) unterzogen, bzgl. klinischer und echokardiografischer Parameter analysiert und letztere mit Hilfe einer 3D-Analysesoftware ausgewertet. Zudem wurden Überlebenszeitanalysen, bezogen auf das Auftreten von klinischen Ereignissen (Tod, Hospitalisierung, herzchirurgischer Eingriff) innerhalb von 12 Monaten nach Prozedur durchgeführt. Mittels Cox-Regressionsanalysen wurde die Assoziation von den erhobenen Parametern mit den klinischen Ereignissen bestimmt.

Während vor der Behandlung nahezu alle Patienten (97,4%) mindestens New York Heart Association (NYHA) Klasse III aufwiesen, betrug dieser Anteil einen Monat nach der Prozedur 21,4 % ($p < 0,001$). Zudem verbesserte sich auch die Lebensqualität (erfasst durch standardisierte Fragebögen: Minnesota Living with Heart Failure Questioner [MLHFQ], Abnahme der Punktzahl zeigt Verbesserung an) und die Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest (6MWD) signifikant (-12P im MLHFQ, +65m im 6MWD, je $p < 0,001$).

Die Abmessungen und Volumina des rechten Ventrikels reduzierten sich bereits nach einem Monat (u.a. prozentuale Abnahme 3D enddiastolischer Volumenindex [3D-EDVi] -25,5%, $p < 0,001$; 3D endsystolischer Volumenindex [3D-ESVi] -20,1%, $p = 0,02$). Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) nahm ab (u.a. 3D-EF absolute Abnahme: -4,7% $p < 0,001$ nach einem Monat, -5,9% $p < 0,001$ nach sechs Monaten). Trotz der Abnahme der Ejektionsfraktion konnten wir aber eine Zunahme des linksventrikulären Stroke-Volume Index nachweisen ($p = 0,003$).

Bezüglich Mortalität zeigte sich vor allem eine niedrigere Sterblichkeit bei Patienten mit einer präprozeduralen 3D-EF $> 44\%$ ($p = 0,001$). Bezogen auf die Ereignisfreiheit konnte sich ein 3D-rechtsventrikulärer endsystolischer

Volumenindex $<70,6\text{ml/m}^2$ als Vorteil beweisen ($p=0,003$). Eine NYHA-Klasse IV konnte als Parameter mit Assoziation für beide klinische Endpunkte identifiziert werden.

Sowohl die Patienten mit einer präprozeduralen 3D-RVEF $>44\%$, als auch die mit 3D-RVEF $<44\%$ profitierten symptomatisch von der Intervention (je $p<0,001$ bzgl. Abnahme der NYHA-Klasse auf NYHA ≤ 2), zwischen den Gruppen bestand nach Intervention aber kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Ausmaßes der Verbesserung. Im Vergleich der Patientengruppen mit und ohne postprozeduralem Abfall der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion konnten beide eine symptomatische Verbesserung erfahren (NYHA Reduktion, je $p<0,001$). Zudem ergab sich durch den Abfall kein erhöhtes Auftreten von Todesfällen oder klinischen Ereignissen. Die Ergebnisse waren gut reproduzierbar, was durch gute Übereinstimmungswerte bei der Intra- und Interobserver Variabilitätsanalyse bewiesen werden konnte (je $p<0,001$).

Die Ergebnisse der Arbeit belegen eine Verbesserung der Symptomatik, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten durch die Intervention, indem vermutlich ein reverse-remodeling innerhalb des ersten Monats induziert wird. Zudem konnte sich die 3D-Echokardiographie als gut geeignete und reproduzierbare Methode zur Quantifizierung beweisen, wobei zusätzlich neben der NYHA-Klasse IV auch zwei prognostisch relevante 3D-echokardiografische Parameter (3D-RVEF und RVESVi) herausgearbeitet werden konnten.

2 Abstract

This doctoral thesis used three-dimensional (3D) echocardiography to assess the development of the right ventricle after catheter-based edge-to-edge tricuspid valve repair, as well as the prognostic value of the 3D echo parameters obtained.

For this purpose, the data of a total of 75 patients who underwent isolated repair (without simultaneous treatment of another valve) were analyzed with regard to clinical and echocardiographic parameters and the latter were evaluated using 3D analysis software. In addition, survival analyses were performed with regard to the occurrence of clinical events (death, hospitalization, cardiac surgery) within 12 months after the procedure. Cox regression analyses were used to determine the association between the parameters recorded and the clinical events.

While almost all patients (97.4%) had at least New York Heart Association (NYHA) III before treatment, this proportion was 21.4% one month after the procedure ($p<0.001$). In addition, quality of life (measured by standardized questionnaires: Minnesota Living with Heart Failure Questioner [MLHFQ], decrease in score indicates improvement) and performance in the 6-minute walk test (6MWD) also improved significantly (-12P in MLHFQ, +65m in 6MWD, both $p<0.001$).

The dimensions and volumes of the right ventricle were already reduced after one month (e.g. percentage decrease 3D enddiastolic volume index [3D-EDVi] -25.5%, $p<0.001$; 3D endsystolic volume index [3D-ESVi] -20.1%, $p=0.02$). The right ventricular ejection fraction (EF) decreased (e.g. 3D-EF absolute decrease: -4.7% $p<0.001$ after one month, -5.9% $p<0.001$ after six months). Despite the decrease in ejection fraction, however, we were able to demonstrate an increase in the left ventricular stroke volume index ($p=0.003$).

In terms of mortality, patients with a pre-procedural 3D-EF $>44\%$ had a lower mortality rate ($p=0.001$). In terms of freedom from events, a 3D right ventricular endsystolic volume index $<70.6\text{ml/m}^2$ proved to be an advantage ($p=0.003$). NYHA class IV was identified as a parameter with association for both clinical endpoints.

Both patients with a pre-procedural 3D RVEF $>44\%$ and those with 3D RVEF $<44\%$ benefited symptomatically from the intervention ($p<0.001$ each with regard

to reduction in NYHA class to NYHA ≤ 2), but there was no significant difference in the extent of improvement between the groups after the intervention. When comparing the patient groups with and without a post-procedural decrease in right ventricular ejection fraction, both groups experienced a symptomatic improvement (NYHA reduction, $p < 0.001$ each). In addition, there was no increased incidence of death or clinical events due to the drop. The results were well reproducible, which was demonstrated by good agreement values in the intra- and interobserver variability analysis ($p < 0.001$ each).

The results of the study demonstrate an improvement in symptoms, performance and quality of life of the patients as a result of the intervention, presumably by inducing reverse remodeling within the first month. In addition, 3D echocardiography proved to be a suitable and reproducible method for quantification, with two prognostically relevant 3D echocardiographic parameters (3D-RVEF and RVESVi) being identified in addition to NYHA class IV.

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiel Analyse mit der TOMTEC-Software.....	25
Abbildung 2: Flow-Chart des Studienablaufs und Patientenkollektivs	26
Abbildung 3: NYHA-Entwicklung (Ausgangslage BL – früheste Nachsorge FU).....	34
Abbildung 4: Entwicklung 6MWD und MLHFQ (Ausgangslage BL – frühester Nachsorgetermin FU).....	35
Abbildung 5: Diuretika-Dosis im Verlauf.....	35
Abbildung 6: Veränderungen des rechten Ventrikels im Nachsorgeverlauf über einen und sechs Monate.....	38
Abbildung 7: Verlauf des annulären Indexes der Trikuspidalklappe (Ausgangslage, 1M und 6M) und des linksventrikulären Stroke-Volumen-Index (Ausgangslage, Entlassung (DC) und früheste Nachsorge).....	38
Abbildung 8: Überleben und ereignisfreies Überleben innerhalb eines Jahres	39
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Mortalität in Abhängigkeit der 3D-RVEF \leq 44%	45
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die Mortalität in Abhängigkeit der 3D-RVEF-terzile	45
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für das ereignisfreie Überleben mit 3D-ESVi \leq 70,6 ml/m ²	48
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für das ereignisfreie Überleben mit 3D-RVEF \leq 44%.....	48
Abbildung 13: Vergleich der Veränderung der NYHA-Klassen von der Ausgangslage zur frühesten Nachsorge zwischen Patienten mit 3D-RVEF $>$ oder $<$ 44%	53
Abbildung 14: 6MWD im Verlauf von der Ausgangslage zur frühesten Nachsorge bei Patienten mit 3D-RVEF $>$ oder $<$ 44%	54
Abbildung 15: MLHFQ im Verlauf von der Ausgangslage zur frühesten Nachsorge bei Patienten mit 3D-RVEF $>$ 44% oder $<$ 44%.....	54
Abbildung 16: Entwicklung NYHA-Klasse (Ausgangslage BL – früheste Nachsorge FU) bei Patienten mit und ohne Abfall der 3D-EF.....	59
Abbildung 17: 6MWD und MLHFQ Verlauf (Ausgangslage BL – früheste Nachsorge FU) für Patienten mit/ohne Abfall der 3D-RVEF	60
Abbildung 18: Vergleich von Patienten mit/ohne TI-Reduktion um mind. zwei Grade und auf TI-Grad 1 hinsichtlich des postprozeduralen Abfalls der 3D-RVEF	60

Abbildung 19: Überlebenskurven für den Vergleich von Patienten mit/ohne 3D-RVEF-Abfall anhand der Ausprägung der Echo-Parameter.....	61
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für ereignisfreies Überleben zum Vergleich von Patienten mit/ohne 3D-RVEF-Abfall anhand der Ausprägung der Echo-Parameter.....	62

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika vor Therapie (n=75).....	30
Tabelle 2: Echokardiografische Parameter Ausgangslage (n=75).....	32
Tabelle 3: Prozedurale Charakteristika (n=75).....	34
Tabelle 4: Univariate Cox-Analyse für den primären Endpunkt.....	41
Tabelle 5: Bivariate Cox-Regressionen für den primären Endpunkt.....	43
Tabelle 6: uni- und multivariate Cox-Analyse für den kombinierten Endpunkt.....	47
Tabelle 7: Vergleich klinischer und echokardiografischer Ausgangsparameter der Patient mit 3D-RVEF > bzw. < 44%.....	50
Tabelle 8: Vergleich klinischer und echokardiografischer Parameter der Patient mit und ohne Abfall der 3D-RVEF.....	56

5 Abkürzungsverzeichnis

- 3D	=	dreidimensional
- 2D	=	zweidimensional
- T-TEER	=	TTVR
	=	kathetergestützte <i>edge-to-edge</i> Trikuspidalklappenreparatur
- M-TEER	=	kathetergestützte <i>edge-to-edge</i> Mitralklappenreparatur
- TI	=	Trikuspidalinsuffizienz
- MI	=	Mitralinsuffizienz
- TV	=	Trikuspidalklappe
- RV	=	rechter Ventrikel
- LV	=	linker Ventrikel
- EF	=	Ejektionsfraktion
- EDV	=	enddiastolisches Volumen
- ESV	=	endsystolisches Volumen
- SV	=	Schlagvolumen
- RVLS freewall	=	rechtsventrikulärer longitudinaler Strain der freien Wand
- RV base	=	rechtsventrikulärer basaler Durchmesser
- RV mid	=	rechtsventrikulärer mittlerer Durchmesser
- RV length	=	rechtsventrikuläre Basis-Apex-Länge
- TAPSE	=	tricuspid annular plane systolic excursion
- FAC	=	fractional area change
- EROA	=	effective regurgitation orifice area
- VC	=	vena contracta
- RA	=	rechter Vorhof
- LA	=	linker Vorhof
- EDD	=	enddiastolischer Diameter
- ESD	=	endsystolischer Diameter
- Echo-sPAP	=	echokardiografischer systolischer pulmonalarterieller Druck
- EDVi	=	enddiastolischer Volumen-Index
- 1M	=	ein Monat
- 3M	=	drei Monate

- 6M	=	sechs Monate
- 12M	=	zwölf Monate
- BL	=	Baseline (Ausgangslage)
- FU	=	Follow-up (Nachsorge)
- DC	=	Entlassung aus dem Krankenhaus
- IQR	=	Interquartil-Ränge
- HR	=	Hazard Ratio
- TTE	=	transthorakale Echokardiographie
- TÖE	=	transösophageale Echokardiographie
- Kardio-MRT	=	Magnetresonanztomographie des Herzens
- NYHA	=	New York Heart Association
- 6MWD	=	Six Minute Walk Difference
- MLHFQ	=	Minnesota Living with Heart Failure Questioner
- GFR	=	glomeruläre Filtrationsrate
- NTproBNP	=	N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide
- COPD	=	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- TAVI	=	Transcatheter Aortic Valve Implantation
- ACE	=	Angiotensin Converting Enzyme
- ESC	=	European Society of Cardiology
- LMU	=	Ludwig-Maximilians-Universität München

6 Einleitung

6.1 Epidemiologie, Ätiologie, Pathophysiologie und Symptomatik der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) ist eine häufige und zunehmende kardiovaskuläre Erkrankung in einer alternden Gesellschaft. In den USA leiden ca. 1,6 Millionen Menschen an einer mittel- oder hochgradigen TI. Die TI ist des weiteren mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet (1, 2). Die Symptome entsprechen einer Rechtsherzinsuffizienz mit u.a. Ödemen, Aszites, Hepatosplenomegalie, sowie Leistungsminderung (3, 4). Jedoch kann auch ein Vorwärtsversagen mit konsekutiver Linksherzinsuffizienz auftreten, sodass durch den reduzierten kardialen Auswurf auch Endorgandysfunktionen entstehen können. Zudem ist durch die eingeschränkte Belastbarkeit auch mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität im Verlauf zu rechnen (5).

Ätiologisch lassen sich zwei Gruppen der TI unterscheiden: primär und sekundär. Bei einer primären TI liegt ein struktureller Schaden der Klappen-Segel vor. Die Gründe für eine primäre TI sind sehr vielseitig und können angeboren oder erworben sein. So ist sie u.a Folge von infektiösen Endokarditiden, rheumatischen Herzerkrankungen, Karzinoid-Syndromen oder kongenitalen Klappendysplasien, um nur Einige zu nennen (6, 7). Eine in Zukunft zunehmende Ursache der primären TI sind zudem Defibrillator- und Schrittmachersonden, die die Beweglichkeit der Segel einschränken. Insgesamt hat die primäre TI lediglich einen Anteil von ca. 8-10% unter allen TIs (2).

Weitaus häufiger ist die sekundäre TI, die meist im Rahmen einer Linksherzerkrankung, eines erhöhten pulmonalvaskulären Druckes oder einer RV-Dysfunktion (beispielsweise ischämischer Genese) entsteht. Unter idiopathische Ursachen fällt zudem das Vorhofflimmern, welches häufig zu einer sekundären, isolierten TI führt. Eine weitere Untergruppe der sekundären TI kann auf anatomische Gründe zurückzuführen sein. Dazu zählen unter anderem Veränderungen der Zugkraft der Chordae tendineae beziehungsweise Aufspannung der Segel, eine Fehlplatzierung der Papillarmuskulatur, eine rechtsventrikuläre

Dysfunktion oder eine Dilatation des Annulus/des rechten Atriums. Bei der sekundären TI weisen dabei die Klappensegel selbst in der Regel keine strukturellen Abweichungen auf (6, 7).

Pathophysiologisch kommt es auf Grund von Druck- oder Volumenüberladung (letztere beispielsweise durch terminale Niereninsuffizienz) zu einer rechtsventrikulären Dysfunktion mit daraus resultierender Annulusdilatation. Der Annulus weitet sich dabei vor allem Richtung posterolateral aus, da er im Septumbereich fest in das fibröse Skelett des Herzens verankert ist. Im Verlauf kommt es dann, neben einer Dilatation des rechten Vorhofes, später auch zur Dilatation des rechten Ventrikels. Dadurch wird auch die Segeladaptation weiter verschlechtert, da unter anderem die Chordae tendineae bei einer Vergrößerung des rechten Ventrikels den regelrechten Klappenschluss verhindern, da sie ihre Länge nicht anpassen können. Dies wiederum resultiert in einer Zunahme der TI und unterhält die Dilatation des rechten Ventrikels (6, 7).

Anatomisch besteht die Trikuspidalklappe in der Regel aus drei Segeln, allerdings gibt es zahlreiche anatomische Varianten, wie eine bikuspidale Klappe. Die drei Segel sind nach ihrer Lokalisation benannt: septal, inferior und anterior. Letzteres ist das größte, längste und beweglichste Segel (6, 7).

6.2 Diagnostik der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Bei entsprechendem klinischem Verdacht wird die Diagnose einer relevanten TI durch die transthorakale Echokardiografie (TTE) gestellt. Die Echokardiografie ermöglicht die Quantifizierung der TI und Erfassung begleitender Klappenvitien und Pumpfunktionsstörungen. Insbesondere die zusätzliche Durchführung einer transösophagealen Echokardiografie (TÖE) ermöglicht die Unterscheidung von primärer, sekundärer oder gemischter Ätiologie, da speziell bei ersterer auch der zugrunde liegenden Segeldefekt genau erkannt werden kann. Die TTE ist eine einfache, gut zugängliche und nicht-invasive, bzw. im Falle der TÖE eine risikoarme, Untersuchung. In Hinblick auf die Beurteilung der sekundären TI sollte in der Echokardiografie dann, entsprechend der Leitlinienempfehlung, unter anderem das Ausmaß der Annulusdilatation, die rechtsventrikulären Abmessungen

und Funktionen, der geschätzte pulmonalarterielle Druck sowie der Grad der TI erfasst werden (6).

Allerdings besteht auf Grund der komplexen Konfiguration des rechten Ventrikels oft eine schwierige Beurteilbarkeit mittels ein- oder zweidimensionaler Methoden, weshalb die 3D-Echokardiografie immer mehr in den Fokus rückt. Zwar gilt aktuell die kardiale Magnetresonanztomografie (Kardio-MRT) als Goldstandard für die Bestimmung der Funktion und Größe des rechten Herzens, aber die 3D-Echokardiografie liefert vergleichbar präzise Messwerte (6, 8, 9).

6.3 Relevanz und Behandlungsmöglichkeiten

Die sekundäre TI ist ein relevantes, sehr wahrscheinlich behandlungsbedürftiges Problem (Wang et al. (10)). Es existiert ein Zusammenhang zwischen TI und erhöhter Gesamtsterblichkeit, erhöhter kardialer Mortalität und höheren Hospitalisierungsraten auf Grund von Herzinsuffizienz. Dabei ist auch hervorzuheben, dass mit Zunahme des Grades der TI auch das Mortalitätsrisiko steigt und daher eine exakte echokardiografische Schweregradbestimmung auch prognostische Relevanz haben kann (2, 10).

Die adäquate Behandlung ist zum jetzigen Zeitpunkt herausfordernd: die aktuelle Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt eine operative Behandlung der Trikuspidalklappe, wenn eine schwere TI besteht. Bei geringeren Schweregraden kann auch operiert werden, so denn Hinweise auf eine Rechtsherzinsuffizienz oder eine Trikuspidalannulusdilatation vorliegen (11). Letztere Konstellation soll jedoch nur bei gleichzeitig vorhandener Indikation für eine linksseitige Klappen-Operation zur Therapie der TI führen, oder wenn merkliche Symptome (ohne rechts-/linksventrikuläre Dysfunktion oder pulmonalen Hypertonus) vorhanden sind. Es ergab sich mit dieser Kombination der Eingriffe keine Erhöhung des operativen Risikos und der rechte Ventrikel verkleinerte sich nachweislich postoperativ (12, 13). Von chirurgischer Seite sollte die Reparatur dem Ersatz vorgezogen werden, wobei randomisierte Daten für diese Empfehlung fehlen. Entsprechend wird für die sekundäre TI vor allem die Ring-Annuloplastie empfohlen.

Trotz dieser Empfehlungen ist die hochgradige TI untertherapiert. Die konservative Behandlung basiert hauptsächlich auf einer chronischen Diuretika-Therapie (6). Interessanterweise ist die optimale medikamentöse Therapie der insbesondere isolierten hochgradigen TI und der oft begleitenden Rechtsherzinsuffizienz, im Gegensatz zur Linksherzinsuffizienz, unklar (11, 14).

Die isolierte operative Versorgung der TI wird zwar in den letzten Jahren zunehmend, aber im Vergleich zu Linksherzklappen-Operationen immer noch selten durchgeführt und ist mit einer erheblichen Mortalität assoziiert (intra-hospitale Sterblichkeit zwischen 8,8% und 10% (15-18)). Auch für den optimalen Durchführungszeitpunkt des Eingriffes gibt es aktuell keine klare Empfehlung bzw. Evidenz (6, 11). Zudem gibt es Hinweise, dass die isolierte Operation der TI wahrscheinlich nur einen geringen Überlebensvorteil im Vergleich zur medikamentösen Therapie erbringt (1).

Die empfohlene medikamentöse Therapie verbessert wahrscheinlich nicht die Prognose, zudem ist meist im Verlauf mit einer notwendigen Steigerung der Diuretikadosis zu rechnen (19), was wiederum mit einer Zunahme der Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht. Jedoch gab es bis vor ein paar Jahren insbesondere bei älteren Patienten mit hohem Operationsrisiko keine zusätzliche Therapie jenseits einer medikamentösen Einstellung.

Auf Grund der oben genannten Problematik der selektiven oder risikoreichen operativen Versorgung und der hohen Anzahl an inoperablen Patienten (aufgrund des fast regelhaft hohen Alters und damit verbundenen Komorbiditäten), wurden in den letzten Jahren vermehrt minimalinvasive Behandlungsmöglichkeiten erforscht. Eine Vielzahl von verschiedenen Konzepten ist aktuell in der Erprobung, z.B. kathetergestützte Annuloplastieverfahren und orthotope/heterotope Klappenerstanzverfahren (20, 21).

Die bisher am häufigsten eingesetzte Methode, mit der aktuell besten Evidenz, stellt die kathetergestützte *edge-to-edge* Reparatur dar. Im Bereich der Mitralklappenreparatur wurde dieses Verfahren etabliert und ist auch unter dem Namen Clipping-Therapie bekannt. In beiden Fällen werden die Segelränder mit Hilfe eines, über einen Katheter eingebrachten, Clips adaptiert und damit die Regurgitationsöffnung reduziert. Dadurch kommt es folglich zu einer Reduktion

der Insuffizienz (22-24). Dieser Ansatz konnte erfolgreich auf die Behandlung der sekundären TI übertragen werden und hat sich in Studien bereits als sichere und effektive Methode bewährt. Daher scheint dieses Verfahren für Patienten mit einem sehr hohen Operationsrisiko eine Alternative zu sein (25-27). Im Folgenden wird die Methode der kathetergestützten *edge-to-edge* Reparatur der Trikuspidalklappe als T-TEER bezeichnet.

Allerdings gibt es auch innerhalb des mit T-TEER behandelten Patientenkollektives große Unterschiede hinsichtlich Sterblichkeit und klinischem Verlauf. Daher scheinen die Betroffenen in unterschiedlichem Maße von der T-TEER zu profitieren. In mehreren Publikationen konnten patienten-spezifische Faktoren wie Vorerkrankungen (z.B. pulmonale Hypertonie, fortgeschrittene Niereninsuffizienz) und prozedurale Faktoren (Reduktion der TI) als entscheidend für die Prognose nach T-TEER identifiziert werden (28, 29). Im Gegensatz dazu waren, bei Beginn dieser Arbeit, keine echokardiografischen Faktoren der rechtsventrikulären Funktion oder Dimension identifiziert worden, die von großer prognostischer Bedeutung für den weiteren Verlauf nach erfolgreicher T-TEER sind. Anders als beim Mitralclipping Verfahren, bei dem beispielsweise die linksventrikuläre Funktion sehr relevant für den klinischen Verlauf ist (11), konnte für T-TEER mit den bisherigen Methoden kein Einfluss der rechtsventrikulären Funktion nachgewiesen werden. Zum anderen könnte der Verlauf des reversen Remodellings nach erfolgreicher T-TEER, also die Verkleinerung des dilatierten RVs unter Therapie, mit 3D Methoden präziser dargestellt werden. Beide Aspekte könnten durch den Einsatz der deutlich sensitiveren und präziseren 3D-Echokardiografie entscheidend vorangetrieben werden.

6.4 Fragestellung

Das Ziel dieser Doktorarbeit war den Stellenwert der präprozeduralen 3D-Echokardiografie für die Prognoseabschätzung hinsichtlich Mortalität und Hospitalisierung nach erfolgter T-TEER bei Patienten mit hochgradiger TI und Rechtsherzinsuffizienz zu bestimmen. Damit könnte man möglicherweise anhand von Grenzwerten für bestimmte RV-Parameter zur Therapieempfehlung beitragen, bei welcher insbesondere auch prognostische Faktoren einfließen. Des Weiteren

sollte mittels 3D-Echokardiografie eine Verlaufsbeurteilung und Quantifizierung der RV-Größe und -Funktion zu verschiedenen Zeitpunkten nach T-TEER erfolgen und zuletzt sollte auch die Überlegenheit gegenüber 2D-Messungen hinsichtlich des prognostischen Wertes untersucht werden.

7 Material und Methoden

7.1 T-TEER

Beim T-TEER Verfahren handelt es sich um das Pendant zur bereits seit Jahren für die Mitralinsuffizienz zugelassenen kathetergestützten edge-to-edge Reparatur (*mitral valve transcatheter edge-to-edge repair* – M-TEER; auch Mitralclipping genannt). Es ist ein zur Behandlung der TI zugelassenes Verfahren für vor allem schwer vorerkrankte Patienten, bei denen ein offener chirurgischer Ersatz der Klappe zu riskant wäre. Dabei wird das Gerät (im weiteren Verlauf *Clip* genannt) mittels Führungskatheter über die Vena femoralis ins rechte Herz eingebracht und bis zur Trikuspidalklappe vorgeschoben. Dort können dann je 2 Segel mittels Clips adaptiert werden. Die Anzahl der benötigten Clips richtet sich dabei nach der Schwere der TI und ihrer jeweiligen Reduktion durch jeden gesetzten Clip, sowie nach der Segelstruktur. Die gesamte Intervention findet in der Regel unter Allgemeinanästhesie statt und wird mittels transösophagealer Echokardiografie überwacht (26).

7.2 Patientenkollektiv

Für unsere Studie wurden Patienten mit vorherrschender höhergradiger TI untersucht, die aufgrund von Vorerkrankungen und entsprechendem hohem Operationsrisiko durch ein interdisziplinäres Herzteam (*heart team*) als geeignete Kandidaten für T-TEER eingeschätzt wurden. Der Zeitraum der Interventionen am LMU Klinikum lag zwischen Februar 2017 und Juli 2019. Es wurden ausdrücklich nur Patienten mit isolierter T-TEER Prozedur betrachtet (d.h. keine zusätzliche gleichzeitige Therapie der Mitral- oder Aortenklappe), welche die unten genannten Voraussetzungen erfüllten.

Alle Patienten erhielten präprozedural die maximal tolerierbare Dosis an Diuretika (z.B. Schleifendiuretika, Thiazide) als leitlinienempfohlene Therapie. Da der TI-Grad, sowie die rechtsventrikulären Parameter stark vom Volumenstatus abhängig

sind, diente die Diuretikatherapie auch dem Zweck, möglichst vergleichbare Bedingungen zwischen den Patienten zu schaffen. Aufgrund der klinischen Erfahrung unseres Zentrums wurde auch im Verlauf nach T-TEER darauf geachtet, die Diuretikadosis bis zu den Nachsorgeuntersuchungen stabil zu halten. Insbesondere für die ersten sechs Monate wurde dieser Ansatz empfohlen. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Diuretikadosis wurde, gemäß internationalen Vorgaben, 10mg Torasemid per os als gleichwertig mit 20mg Furosemid per os angesehen (30).

Alle Studienteilnehmer gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme. Des Weiteren entsprach die retrospektive Auswertung der Parameter den Anforderungen der Deklaration von Helsinki und wurde vom ansässigen Ethik-Komitee genehmigt.

7.3 Untersuchungsmethoden

7.3.1 Datenerhebung vor T-TEER (Ausgangslage)

Bei allen in Frage kommenden Patienten, wurde eine Echokardiografie vor der T-TEER Prozedur als sogenannte Ausgangslage-Erfassung durchgeführt. Diese erfolgte bis zu 60 Tage vor T-TEER. Teil der Echokardiografie war eine TTE sowie transösophageale Untersuchung mit 1D-, 2D-, und 3D-Bilderfassung. Die TI wurde genau quantifiziert und deren Schwere in mild (Grad 1), moderat (Grad 2), schwer (Grad 3) und massiv (Grad 4) eingeteilt. Durch die Echokardiografie wurde auch beurteilt, ob die Durchführung der T-TEER möglich war. Die echokardiografischen Untersuchungen wurden dafür im Rahmen der klinischen Routine von den Ärzten des Echokardiographielabors durchgeführt.

Ausschlusskriterien für die T-TEER waren: zu große, mit dem Clip unüberwindbare Abstände zwischen den Segeln; jegliche Trikuspidalklappen-Stenose; schlechte echokardiografische Sicht beim TÖE; transtrikuspidale Sonden (z.B. eines Schrittmachers), die den Klappenschluss deutlich behindern und damit den Hauptgrund für die TI darstellten.

Außerdem wurden diverse klinische Parameter, Laborwerte (GFR, NTproBNP) und klinische Punktzahlen (*Scores*) erhoben, u.a. New York Heart Association functional class‘ (NYHA class), 6-Minuten Gehstest (6MWD) und die Lebensqualität anhand des ‚Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire‘ (MLHFQ).

7.3.2 Durchführung T-TEER

Bei Eignung des Patienten erfolgte dann die Durchführung der Intervention in Allgemeinanästhesie. Intraoperativ bestimmte der Operateur die Anzahl der eingesetzten Clips, sowie deren Position, um ein möglichst optimales Ergebnis zu erzielen. Ein optimales Ergebnis wäre dabei eine möglichst starke Reduktion der TI (mindestens um einen Grad bzw. wenn möglich auf TI Grad ≤ 2) zu erreichen, ohne eine iatrogene Stenose hervorzurufen. Der mittlere diastolische Einstromgradient über der Trikuspidalklappe sollte dafür bei ≤ 3 mmHg verbleiben.

Beim verwendeten Material handelte es sich entweder um das MitraClip-System (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) oder das PASCAL-System (Edwards, Irvine, CA, USA). Die Implantation erfolgte transfemorale über die Leistenvenen unter fluoroskopischer, transösophagealer und transthorakaler echokardiografischer Kontrolle.

7.3.3 Datenerhebung während der Nachsorge nach T-TEER

Nach Durchführung der T-TEER Prozedur wurden die Patienten zur routinemäßigen Nachsorge nach einem Monat, sechs Monaten und zwölf Monaten, eingeladen. Hierbei wurden jeweils erneut eine Echokardiografie durchgeführt und die bereits erwähnten klinischen Daten erfasst. Es wurden im Verlauf, sowie speziell zum Zeitpunkt des Nachsorgetermin nach 12 Monaten alle Hospitalisierungen und stattgehabte Todesfälle erfasst. Diese Informationen wurden entweder persönlich beim Besuch der Patienten erhoben oder durch telefonische Weitergabe durch die Patienten selbst und ihrer Familienangehörigen, oder gemäß externer Arztberichte erfasst.

Die klinischen Endpunkte wurden vorab festgelegt. Die Gesamtmortalität innerhalb des ersten Jahres nach T-TEER stellte den primären Endpunkt dar. Der kombinierte sekundäre Endpunkt enthielt die folgenden Variablen: 1-Jahresgesamtmortalität, Hospitalisierung auf Grund von dekompensierter Herzinsuffizienz, erneute T-TEER Prozedur oder Herztransplantation. Für die Kaplan-Meier Analysen des kombinierten Endpunktes wurde dabei immer das zuerst aufgetretene Ereignis gewertet.

7.3.4 Retrospektive Auswertung des Bildmaterials

Das echokardiografisch erfasste Bildmaterial wurde nachträglich mit Hilfe einer 3D Analyse Software (4D RV-Funktion, Image Arena, TOMTEC Imaging Systems, Unterschleissheim Germany) ausgewertet.

Dafür wurden zunächst die Patienten ohne ausreichendes 3D-Bildmaterial und mit zu geringen Bildfrequenzen bzw. technischem Versagen bei der Bilderhebung ausgeschlossen. Anschließend wurden die Bilddateien noch bezüglich ihrer Qualität beurteilt. Wichtig war dabei vor allem die Erfassung der freien Wand des RV im 4-Kammer-Blick. Sofern das Endokard der freien Wand während der Enddiastole nicht vollständig abgebildet war, konnte keine suffiziente Auswertung der Ventrikelfunktion erfolgen. Insgesamt mussten die Ventrikलगrenzen deutlich erkennbar sein, um die Ventrikलगröße möglichst exakt abgrenzen zu können. Schließlich war mindestens ein korrekt erfasster Herzzyklus mit angelegtem EKG notwendig, damit das Programm die Modelle des Ventrikells entsprechend generieren konnte (Beispielauswertung siehe Abbildung 1).

Waren alle diese Voraussetzungen erfüllt, wurden die Bilddateien ins Programm geladen. Dort wurden im ersten Schritt vom Programm die wichtigsten Landmarken markiert. Dazu zählten u.a die Trikuspidalklappenebene, die Länge des RV von der Basis bis zum Apex und die Aortenklappe sowie der linke Ventrikel. Die Position der Landmarken wurden bei ungenauer Platzierung durch den Anwender korrigiert.

Im nächsten Schritt erhielt man von der Software einen Vorschlag über den Verlauf der Ventrikलगrenzen, den man manuell noch korrigieren konnte, sollten diese nicht richtig erkannt worden sein (siehe Abbildung 1). Mit Hilfe der Abgrenzungen in

Systole bzw. Diastole und des Herzzykluses errechnete die Software schließlich ein bewegtes 3D-Modell des rechten Ventrikels und man erhielt folgende Messwerte: enddiastolisches Volumen (3D-RVEDV), endsystolisches Volumen (3D-RVESV), Schlagvolumen (3D-RVSV), Ejektionsfraktion (3D-RVEF), longitudinaler Strain der freien Wand ($RVLS_{\text{freewall}}$), basaler Durchmesser (RV base), mittlerer Durchmesser (RV mid), Basis-Apex-Länge (RV length), *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) und *fractional area change* (FAC). Die beiden letzten Parameter sind eigentlich 1D bzw. 2D Messungen, die in einer Rekonstruktion des 3D Modells gemessen werden. In unserem Fall wurden im Anschluss die Volumina noch ins Verhältnis zu Körperoberfläche des Patienten gesetzt. Die Körperoberfläche wurde anhand der Formel nach Mosteller wie folgt errechnet (31):

$$KOF [m^2] = \sqrt{\frac{\text{Körpergröße [cm]} \times \text{Körpergewicht [kg]}}{3600}}$$

Im letzten Schritt bietet die Software noch die Möglichkeit nochmals manuelle Messungen in einer multiplanaren Rekonstruktion, z.B. den Durchmesser der Trikuspidalklappe, zu erheben.

Bei fehlenden o.g. Anforderungen an die Bildqualität in der Ausgangsdatenerhebung wurden die Patienten ausgeschlossen.

Insgesamt ergab sich somit eine Patientenzahl von $n=75$ für die weitere Studie.

Im Verlauf wurden auch die Bilddateien der Nachsorgeuntersuchungen mittels dieses Verfahrens ausgewertet. Da dieselben Ausschlusskriterien angewendet wurden und nicht alle Patienten regelmäßig zu den Nachsorgeterminen erschienen, konnte nicht bei allen eine lückenlose 3D Untersuchung zu allen Zeitpunkten, erhoben werden. Insgesamt wiesen $n=58$ Patienten mindestens zu einem Zeitpunkt ein Nachsorgeechokardiogramm auf (siehe Abbildung 2).

Da die oben beschriebenen Nachjustierungen eventuell von verschiedenen Personen unterschiedlich durchgeführt worden wären, wurden die retrospektiven Messungen mit der 3D-Software immer von der gleichen Person vorgenommen. Bei der echokardiografischen Untersuchung selbst war dies jedoch aufgrund der Praktikabilität im Klinikalltag im Rahmen der routinemäßigen Untersuchungen

nicht möglich. Die Echokardiografie wurde von den durchführenden Ärzten nach den aktuell geltenden Standards und Leitlinien vorgenommen.

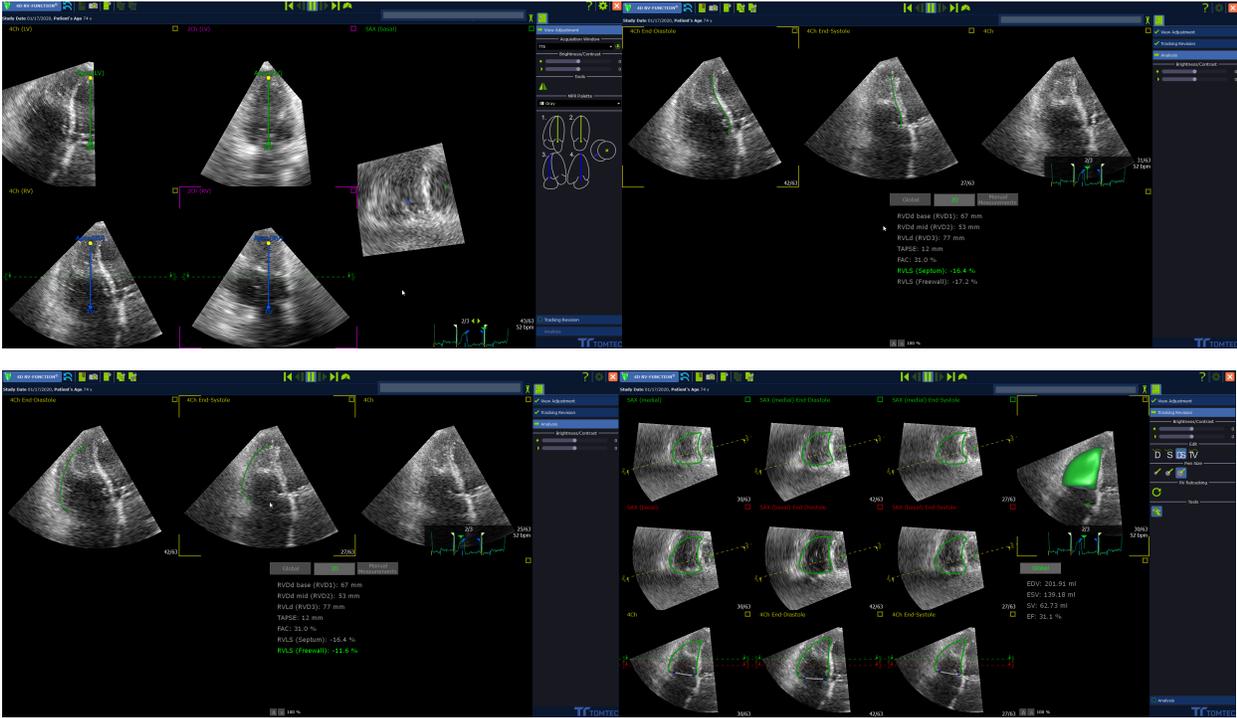


Abbildung 1: Beispiel Analyse mit der TOMTEC-Software

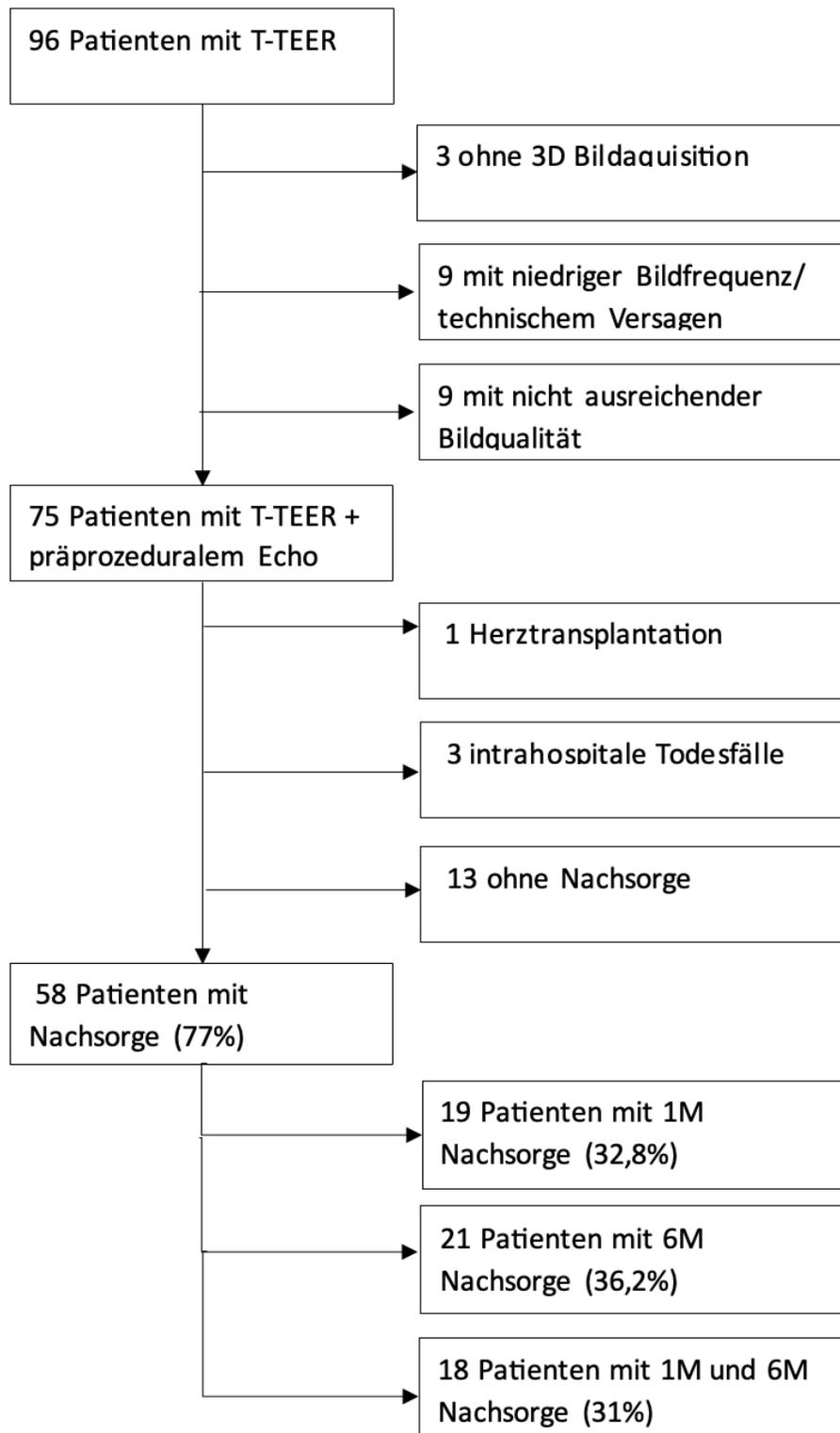


Abbildung 2: Flow-Chart des Studienablaufs und Patientenkollektivs

7.4 Statistik

Die Daten werden mit Mittelwert und Standardabweichung bei Normalverteilung oder, falls keine Normalverteilung vorlag, durch den Median mit Interquartilenabstand (*interquartile range* - IQR) angegeben. Zum Vergleich der Variablen wurden folgende Tests verwendet:

- ungepaarte, kategoriale Variablen: Chi-Quadrat-Test
- ungepaarte, kontinuierliche, normal verteilte Variablen: t-Test
- ungepaarte, kontinuierliche, nicht normal verteilte Variablen: Mann-Whitney-U-Test
- gepaarte, kontinuierliche, normal verteilte Variablen: t-Test
- gepaarte, kontinuierliche, nicht normal verteilte Variablen: Wilcoxon-Test

Für die Überlebenszeitanalysen wurden Kaplan-Meier Kurven und Log-Rank-Tests benutzt. Um die echokardiografischen Parameter als dichotomisierte Variable in den Überlebenszeitanalysen zu verwenden, wurde jeweils mittels Youden-Index-Analyse ein Grenzwert bestimmt. Anschließend wurden zwei Gruppen gebildet (größer und kleiner gleich Grenzwert). Die klinischen Endpunkte der Gruppen wurden dann mit Kaplan-Meier-Kurven verglichen.

Um unabhängige Prädiktoren für den primären und sekundären Endpunkt zu bestimmen, wurden die Hazard Ratios bei Vorhandensein eines Parameters in bi- bzw. multivariablen Analysen mithilfe des Cox proportional Hazard Models berechnet. Dafür fügten wir in die bi- bzw. multivariate Analyse alle Variablen ein, die zuvor in einer univariaten Analyse einen p-Wert von $<0,1$ erzielen konnten. Für die bivariaten Analysen wurde der als signifikant anzusehende p-Wert mittels Bonferroni-Korrektur auf $<0,025$ reduziert.

Schließlich führten wir noch eine *intra-* und *interobserver* Variabilitätsanalyse mit Hilfe des Intraklassenkorrelationskoeffizienten durch, um die Untersucherabhängigkeit der Messungen zu bestimmen. Ab einem Wert von 0,75 wurde die Korrelation nach Koo et al., als gut angesehen (32).

Insgesamt wurde ein p-Wert $<0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Sämtliche statistischen Berechnungen wurden mit SPSS (IBM, Version 26) und Prism (Graph Pad Software, Version 8) durchgeführt. Die Grafiken wurden mit SPSS (IBM, Version 26) generiert.

8 Ergebnisse

8.1 Deskriptive Daten

8.1.1 Patientencharakteristika vor Therapie

Insgesamt konnten von allen 75 Patienten die Referenzdaten erhoben werden. Das mittlere Alter unserer Studienpopulation betrug dabei 77 Jahre (IQR 74-82) und der Männeranteil 42,7%. Die meisten Patienten befanden sich in der NYHA-Klasse III mit 74,7%, gefolgt von der NYHA-Klasse IV mit 22,7%. Nahezu alle Patienten wurden vorab mit Diuretika behandelt (98,6%). Dabei betrug die mediane Furosemid-Äquivalenzdosis 60mg mit einem großem Interquartilsabstand von 20 bis 150mg. Die Prävalenz von Vorhofflattern/-flimmern oder arterieller Hypertonie war im Patientenkollektiv sehr häufig (je 85,3%). Der mediane MLHFQ-Score betrug 40 Punkte (IQR 27,5 bis 51,0) und die mittlere 6MWD $218,6 \pm 104,4$ m. Für die weiteren Parameter wird auf Tabelle 1 verwiesen.

Tabelle 1: Patientencharakteristika vor Therapie (n=75)

Alter, Jahre (IQR)	77 (74-82)
Männer, n (%)	32 (42,7)
Körperoberfläche, m² (IQR)	1,8 (1,6-2,0)
Euro Score II, % (IQR)	4,5 (3,3-6,7)
NYHA IV, n (%)	17 (22,7)
NYHA III, n (%)	56 (74,7)
6MWD, m ± SD	218,6 ± 104,4
MLHFQ, Punkte (IQR)	40 (27,5-51,0)
Vorhofflimmern, -flattern, n (%)	64 (85,3)
Schlaganfall, n (%)	7 (9,3)
Diabetes, n (%)	14 (18,7)
Arterielle Hypertonie, n (%)	64 (85,3)
COPD, n (%)	9 (12,0)
GFR, ml/min ± SD	48,9 ± 26,2
Chronische Dialyse, n (%)	4 (5)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	36 (48,0)
Vorherige perkutane koronare Intervention oder Koronararterienbypass, n (%)	26 (34,7)
Vorherige linksseitige Klappenoperation/TAVI, n (%)	20 (26,7)
Transtrikuspidale Sonde, n (%)	21 (28,0)
ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Blocker, n (%)	35 (46,7)
Aldosterone-Antagonist, n (%)	38 (50,7)
Beta-Blocker, n (%)	63 (84,0)
Diuretika, n (%)*	70 (98,6)
Furosemid-Äquivalenzdosis, mg (IQR)*	60 (20-150)

*ohne Patienten mit chronischer Dialyse

8.1.2 Echokardiografische Ausgangslage

Alle Patienten wiesen mindestens eine schwere Trikuspidalinsuffizienz auf (TI Grad 3: 48%; TI Grad 4: 52%). Die Ätiologie der TI war in 82,7% der Fälle sekundär (bzw. funktionell) und somit die Folge einer anderweitigen Pathologie im kardiovaskulären System. Der rechte Ventrikel zeigte sich im Mittel deutlich dilatiert, mit einem rechtsventrikulären basalen Durchmesser von $44,5 \pm 9,4$ mm (Norm: 25-41mm) und einem Durchmesser der RV-Mitte von $49,1 \pm 10,1$ mm (Norm: 19-35mm). Auch die rechtsventrikulären Volumina im Verhältnis zur Körperoberfläche präsentierten sich im Vergleich zur Norm vergrößert: 3D-RVEDVi mit $87,9 \text{ ml/m}^2$ (IQR 67,6 – 118,1) und 3D-RVESVi mit $50,5 \text{ ml/m}^2$ (IQR 37,2 – 67,9). Bezüglich der rechtsventrikulären Pumpfunktion ließ sich eine Einschränkung der mittleren TAPSE mit $15,3 \pm 5,6$ mm (Norm >17 mm) und der 3D-RVEF mit $41,0 \pm 7,8$ % (Norm >45 %) erkennen. Die FAC hingegen war mit einem Wert von $35,5 \pm 8,2$ % als grenzwertig normal anzusehen (Norm >35 %). Ähnlich verhielt es sich mit dem $\text{RVLS}_{\text{freewall}}$ mit $-20,4 \pm 7,0$ % (Norm < -20 % bei 2D-Messungen).

Die EROA mit $0,5 \text{ cm}^2$ (IQR 0,39–0,68) und die Vena contracta mit 11mm (IQR 8,2–13,3) korrespondierten mit einer hochgradigen TI. Das Regurgitationsvolumen mit im Median 38,0ml (IQR 30,8 – 46,3) war ebenso pathologisch erhöht.

Sowohl die Abmessungen des linken Ventrikels als auch die LV-EF mit 55,0% (IQR 49,9 – 62,4) präsentierten sich innerhalb der Norm.

Für weitere Parameter verweisen wir auf Tabelle 2.

Tabelle 2: Echokardiografische Parameter Ausgangslage (n=75)

3D-RVEDVi , ml/m ² (IQR)	87,9 (67,6 – 118,1)
3D-RVESVi , ml/m ² (IQR)	50,5 (37,2 – 67,9)
Globales 3D-RVSV , ml/m ² (IQR)	36,4 (26,6 – 47,8)
3D-RVEF , % ± SD	41,0 ± 7,8
RVLS_{freewall} , % ± SD	-20,4 ± 7,0
TAPSE , mm ± SD	15,3 ± 5,6
FAC , % ± SD	35,5 ± 8,2
RV diameter base , mm ± SD	44,5 ± 9,4
RV diameter mid , mm ± SD	49,1 ± 10,1
RV length , mm (IQR)	79,4 (71,7 – 88,3)
TV annular diameter , mm ± SD	47,4 ± 6,8
RA-ESV , ml (IQR)	142 (108,9 – 223,7)
TI Grad 3+ , n (%)	36 (48)
TI Grad 4+ , n (%)	39 (52)
Ätiologie	
• Primäre TI , n (%)	7 (9,3)
• Sekundäre TI , n (%)	62 (82,7)
• Gemischte TI , n (%)	6 (8,0)
Vena contracta , mm (IQR)	11,0 (8,2 – 13,3)
EROA , cm ² (IQR)	0,50 (0,39 – 0,68)
Regurgitationsvolumen , ml (IQR)	38,0 (30,8 – 46,3)
Echo-sPAP , mmHg ± SD	40,5 ± 13,3
LV EDD , mm ± SD	48,3 ± 8,7
LV ESD , mm (IQR)	34,0 (29,0 – 40,5)
LV EDV , ml (IQR)	84,2 (61,3 – 121,8)
LV ESV , ml (IQR)	38,5 (25,0 – 55,8)
LV EF , % (IQR)	55,0 (49,9 – 62,4)
LA Volumen , ml (IQR)	107,0 (86,8 – 157,6)
SVi , ml/m ² ± SD	26,0 ± 8,7

8.1.3 Prozedurale Merkmale und klinischer Verlauf nach Therapie

Insgesamt wurde eine Gesamtzahl von 163 Clips implantiert, dabei erhielten 89,3% das MitraClip System und 10,7% das PASCAL System. Es wurden 55,8% der Clips in der anteroseptalen Position, 42,9% in der posteroseptalen und 1,2% in der anteroposterioren Position der Klappe implantiert. Pro Patienten wurden im Durchschnitt 2,2 Clips verwendet. Unmittelbar durch die Intervention konnte bei 64 Patienten der Grad der TI auf ≤ 2 gesenkt werden, bei 10 Patienten ergab sich ein Grad von 3 und lediglich 1 Patient hatte auch nach der Behandlung noch einen Grad von 4. Die TI ließ sich, gemessen an quantitativen Parametern, insgesamt postprozedural auf ein moderates Level senken (EROA: 0,23cm, IQR 0,13 – 0,36; Vena Contracta: 6,0mm, IQR 4,3 – 8,2). Die prozeduralen Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Von den zu Beginn 75 Patienten konnten anschließend bei 58 Nachsorgeuntersuchungen (nach einem Monat und/oder sechs Monaten) erfasst werden. Die Symptomatik verbesserte sich im Verlauf deutlich. War vor Therapie kein Patient in der NYHA Klasse I oder II, lag der Anteil nach Therapie bei 78,5% ($p < 0,001$) (vgl. Abbildung 3).

Auch die 6MWD steigerte sich um 65m und die Lebensqualität verbesserte sich, gemessen als eine Abnahme des MLHFQ um 12 Punkte (je $p < 0,001$) (vgl. Abbildung 4).

Die verabreichte Diuretikadosis verändert sich kaum (vgl. Abbildung 5).

Tabelle 3: Prozedurale Charakteristika (n=75)

MitraClip System, n (%)	67 (89,3)
PASCAL System, n (%)	8 (10,7)
Gesamtzahl Clips, n	163
Clips pro Patient, Mittelwert ± SD	2,2 ± 0,6
Position Clips:	
• anteroseptal, n (%)	91 (55,8)
• posteroseptal, n (%)	70 (42,9)
• anteroposterior, n (%)	2 (1,2)
Postprozeduraler trikuspidaler Insuffizienzgrad:	
• 1+, n (%)	32 (42,6)
• 2+, n (%)	32 (42,6)
• 3+, n (%)	10 (13,3)
• 4+, n (%)	1 (1,3)
Postprozedurale Vena Contracta, mm (IQR)	6,0 (4,3 – 8,2)
Postprozedurale EROA, cm² (IQR)	0,23 (0,13 – 0,36)

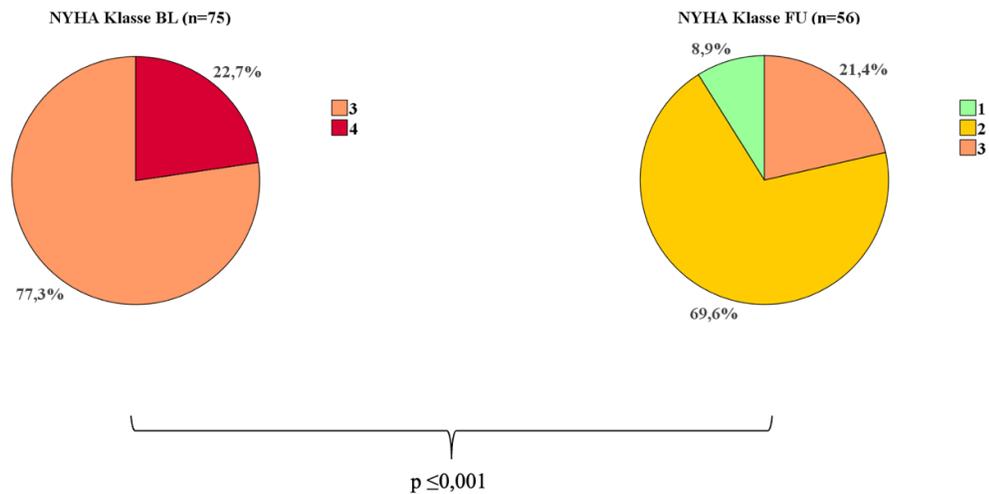


Abbildung 3: NYHA-Entwicklung (Ausgangslage BL – früheste Nachsorge FU)

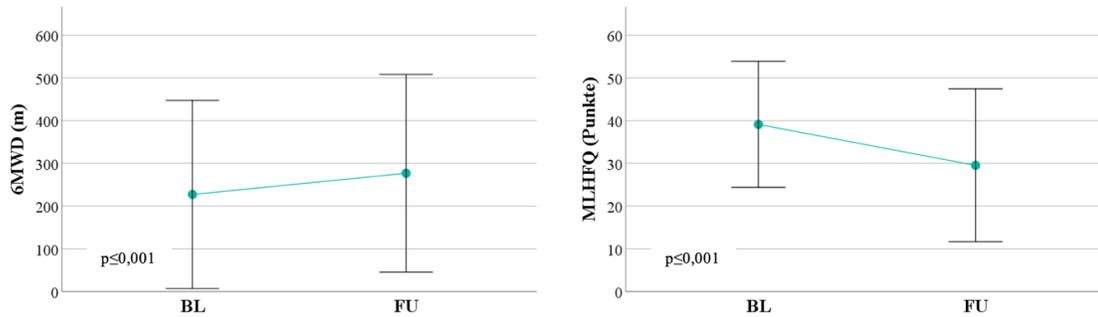


Abbildung 4: Entwicklung 6MWD und MLHFQ (Ausgangslage BL – frühester Nachsorgetermin FU)

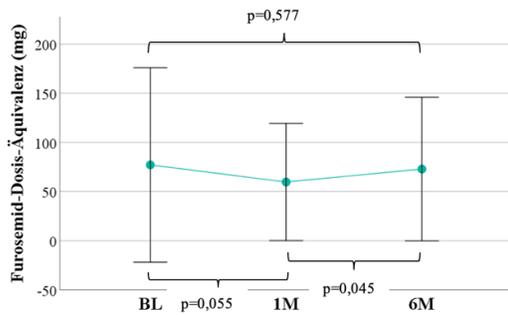


Abbildung 5: Diuretika-Dosis im Verlauf

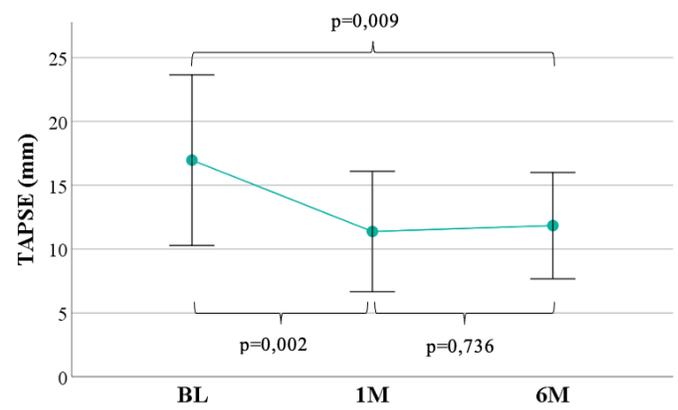
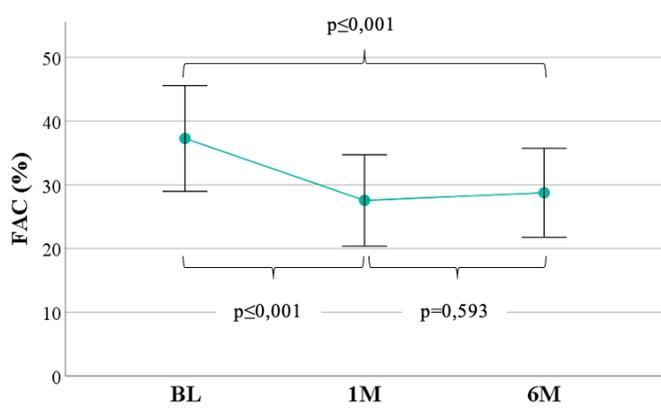
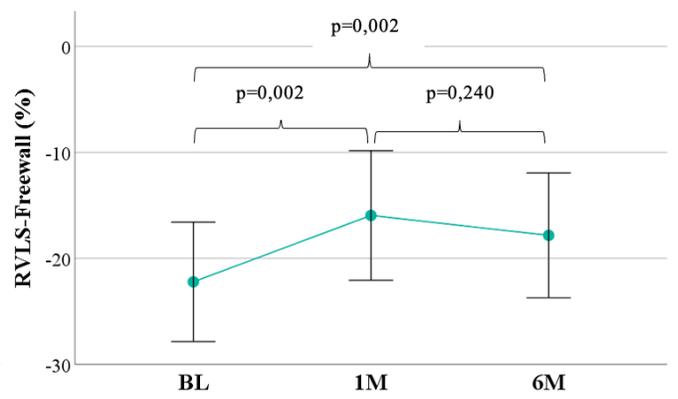
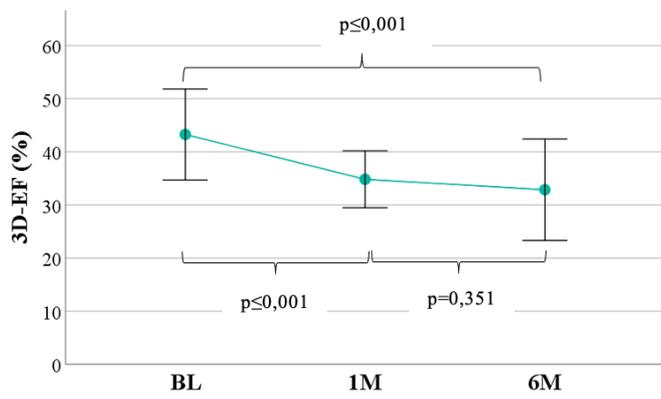
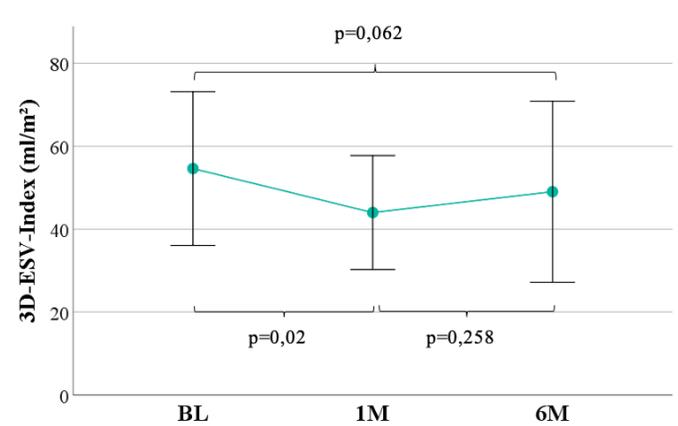
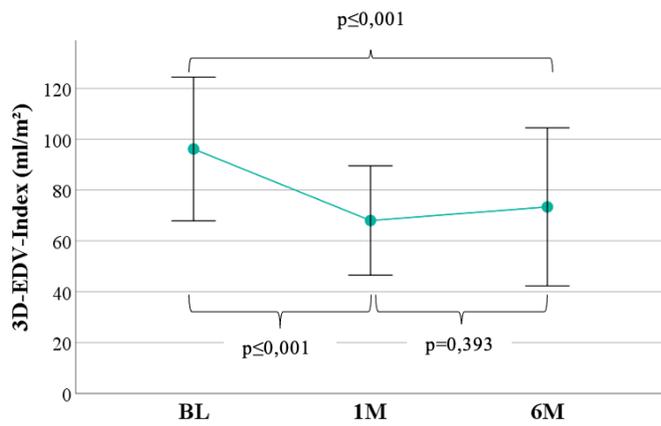
8.1.4 Veränderungen des rechten Ventrikels im Nachsorgeverlauf

Nach Durchführung der Intervention an der Trikuspidalklappe konnten deutliche Veränderungen an den Abmessungen des rechten Ventrikels beobachtet werden: So verkleinerten sich basaler und mittlerer Durchmesser bei Monat 1 (basaler Durchmesser: -3,5mm; mittlerer Durchmesser: -6,5mm) und Monat 6 (basaler Durchmesser: -1,9mm; mittlerer Durchmesser: -3,5mm) im Vergleich zur Ausgangslage (basaler Durchmesser: je $p=0,015$; mittlerer Durchmesser: je $p \leq 0,001$), jedoch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Nachsorge-Zeitpunkten. Auch die rechtsventrikulären Volumina verringerten sich nach einem Monat im Vergleich zur Ausgangs-Erhebung um 25,5% (3D-EDVi: $p \leq 0,001$) bzw. um 20,1% (3D-ESVi: $p=0,02$), allerdings ohne weiteren

signifikanten Abfall zwischen einem und sechs Monaten. Beim 3D-EDV-Index war zudem auch die Verringerung mit $-20,3\text{ml/m}^2$ zwischen Ausgangslage und sechs Monaten signifikant ($p < 0,001$).

Des Weiteren konnte eine Abnahme der rechtsventrikulären Funktion beobachtet werden. So zeigten sowohl 3D-EF (mit $-4,7\%$ absolute Änderung, $p \leq 0,001$) als auch FAC (mit $-5,5\%$ absolute Änderung, $p < 0,001$) und TAPSE (mit $-2,6\text{mm}$, $p = 0,002$) bei Monat 1 signifikante Verringerungen, die sich im Vergleich zur Ausgangslage auch beim Zeitpunkt von Monat 6 erkennen ließen (3D-EF: $-5,9\%$ absolute Änderung, $p < 0,001$; FAC: $-5,7\%$ absolute Änderung, $p < 0,001$; TAPSE: $-2,4\text{mm}$, $p = 0,009$). Hier war erneut zwischen den Nachsorgezeitpunkten von Monat 1 zu Monat 6 kein weiterer signifikanter Unterschied feststellbar. Die Verformung der freien RV-Wand gemessen als $\text{RVLS}_{\text{freewall}}$ war zu den beiden Nachsorgezeitpunkten signifikant geringer ausgeprägt ($-17,4\%$ bzw. $-17,2\%$, je $p = 0,002$) als vor der Intervention ($-20,4\%$) (vgl. Abbildung 6).

Auch der Trikuspidalklappenring verkleinerte sich signifikant im Vergleich zur Ausgangslage um $-8,8\%$ bei Monat 1, sowie $-6,2\%$ bei Monat 6 (je $p \leq 0,001$). Anders verhielt sich hingegen der linksventrikuläre Stroke-Volumen-Index, welcher zum frühestmöglichen Nachsorgezeitpunkt einen Anstieg von $10,2\%$ zeigte ($p = 0,003$) (vgl. Abbildung 7).



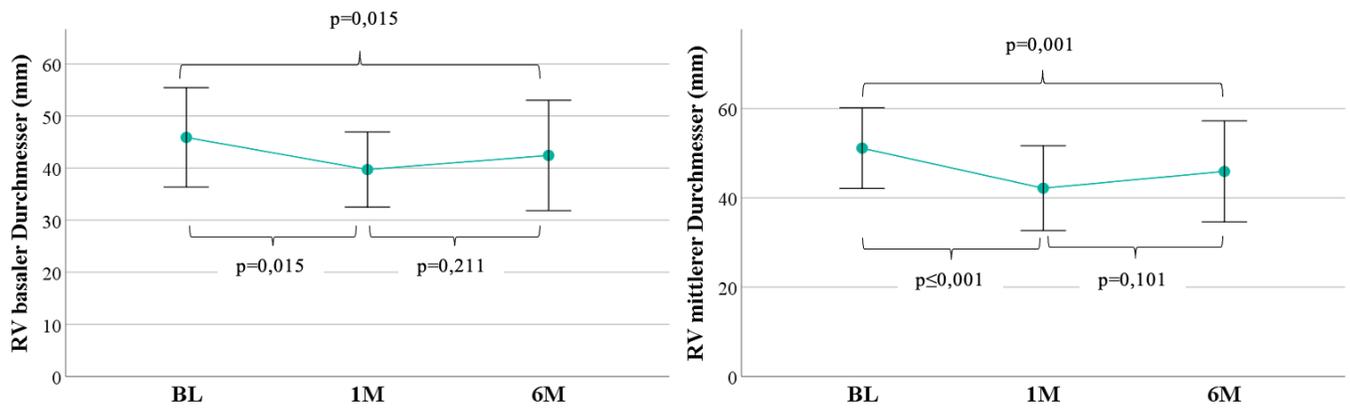


Abbildung 6: Veränderungen des rechten Ventrikels im Nachsorgeverlauf über einen und sechs Monate

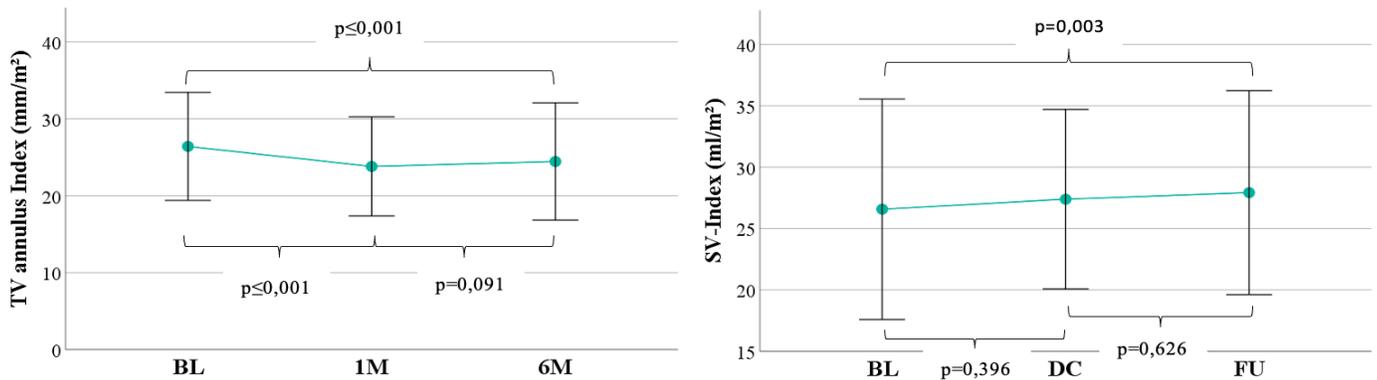


Abbildung 7: Verlauf des annulären Indexes der Trikuspidalklappe (Ausgangslage, 1M und 6M) und des linksventrikulären Stroke-Volumen-Index (Ausgangslage, Entlassung (DC) und früheste Nachsorge)

8.2 Ergebnisse der Endpunktauswertungen

8.2.1 Überlebenskurven

Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens nach Intervention zeigte sich nach sechs Monaten eine Überlebensrate von 84% und nach zwölf Monaten von 67% gemäß Kaplan-Meier Kurven. Das ereignisfreie Überleben betrug nach 6 Monaten 60% und nach 12 Monaten 53,3% (Abbildung 8).

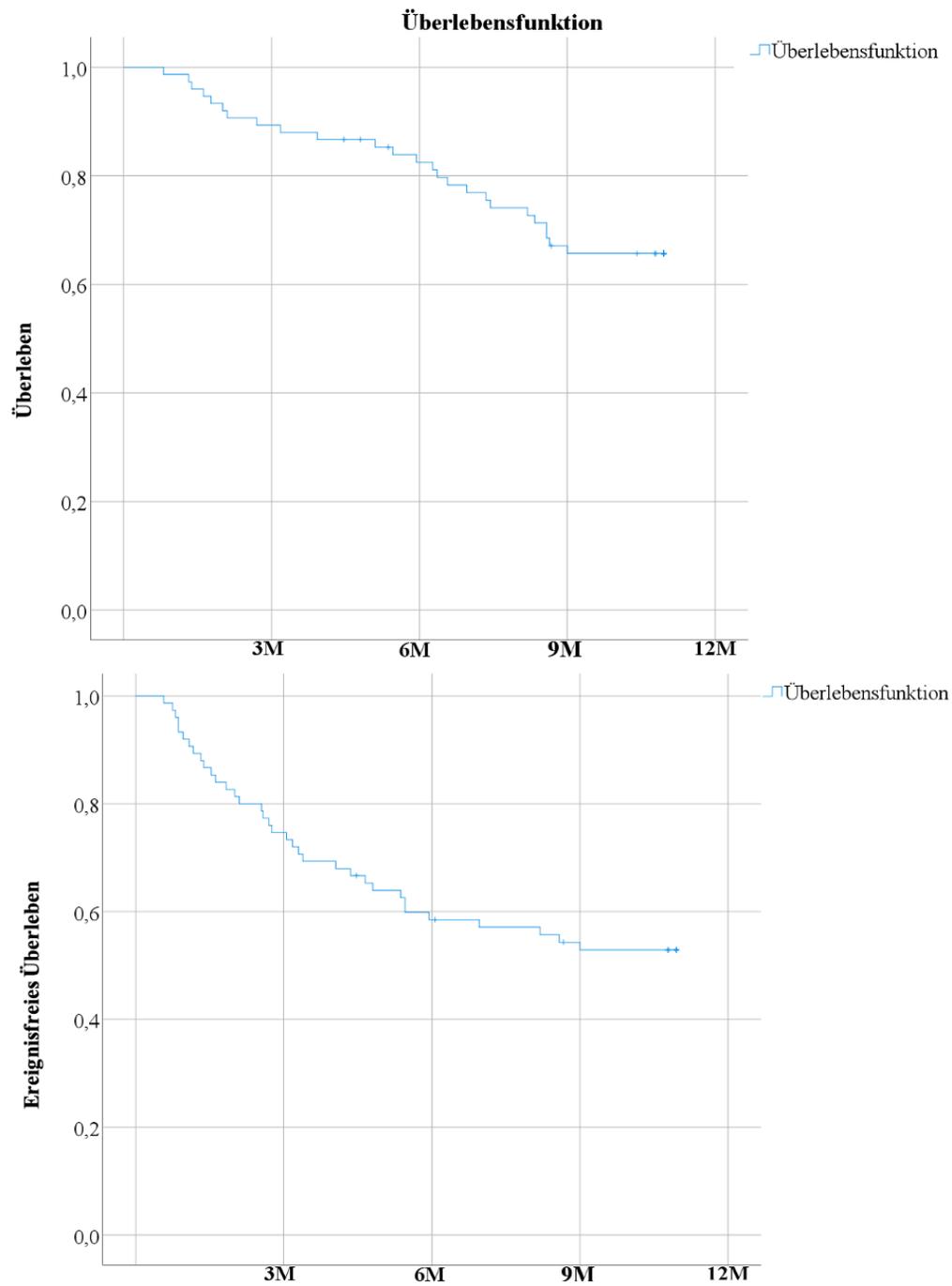


Abbildung 8: Überleben und ereignisfreies Überleben innerhalb eines Jahres

8.2.2 Vorhersagewerte für den primären Endpunkt

Um eine Aussage über mögliche präprozedurale Prädiktoren für die Mortalität treffen zu können, führten wir zunächst univariate Cox-Analysen durch. Dafür bestimmten wir zunächst die Youden-Grenzwerte bei den Echoparametern, die in Tabelle 4 mit aufgeführt werden, um eine Dichotomisierung zu erreichen.

In der univariaten Analyse hoben sich folgende dichotomisierte Echo-Parameter als signifikante Vorhersagewerte für den primären Endpunkt hervor: 3D-EDVi $>117,7$ ml/m² ($p=0,014$), 3D-ESVi $>70,6$ ml/m² ($p=0,001$) und 3D-EF $<44\%$ ($p=0,004$). Ebenso verhielt es sich mit einer präprozeduralen NYHA-Klasse IV ($p<0,001$).

Zusätzlich teilten wir die 3D-RVEF in Terzile auf und führten mit dem Terzil der höchsten Werte (3D-RVEF von 44,6% bis 61,8%) ebenfalls eine univariate Cox-Analyse durch. Hier ergab sich eine signifikante Assoziation (HR von 0,26; $p=0,007$) für den primären Endpunkt. Die Ergebnisse der univariaten Cox-Analyse werden in Tabelle 4 dargestellt.

Anschließend führten wir eine bivariate Cox-Regression durch. Hierfür wurde nach Bonferroni eine Anpassung des Signifikanzniveaus auf $p<0,025$ vorgenommen. In der bivariaten Analyse zeigten sich vor allem die NYHA-Klasse IV sowie das höchste Terzil der 3D-RVEF durchgehend mit p-Werten $<0,025$ (siehe Tabelle 5).

Da das primäre Ziel dieser Doktorarbeit darin bestand, echokardiografische Vorhersageparameter zu ermitteln, konzentrierten wir uns im weiteren Verlauf der Überlebensanalysen auf die signifikanten Echo-Parameter der vorherigen Cox Analyse. In der Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve bestätigte sich die 3D-RVEF als signifikanter Vorhersageparameter für den primären Endpunkt. So zeigte sich ein deutlich besseres Überleben bei einem 3D-RVEF-Ausgangswert von $>44\%$ ($p=0,001$) (siehe Abbildung 9).

Auch bei den Terzilen der 3D-RVEF präsentierten die Patienten im höchsten Terzil (mit 3D-EF-Werten zwischen 44,6% und 61,8%) im Vergleich zu den beiden niedrigeren Terzilen ein signifikant besseres Überleben (Abbildung 10).

Tabelle 4: Univariate Cox-Analyse für den primären Endpunkt

	Univariate Cox Regression	
	Hazard ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
3D-RVEDVi, ml/m²	1,01 (1,00 – 1,02)	0,051
3D-RVEDVi >117,7 ml/m²	2,69 (1,22 – 5,92)	0,014
3D-RVESVi, ml/m²	1,02 (1,00 – 1,03)	0,017
3D-RVESVi >70,6 ml/m²	4,04 (1,83 – 8,90)	0,001
3D-RVEF, %	0,95 (0,91 – 1,00)	0,053
3D-RVEF <44%	5,95 (1,78 – 19,91)	0,004
Höchstes Terzil 3D-RVEF	0,26 (0,10 – 0,68)	0,007
RVLS_{freewall}, %	0,97 (0,92 – 1,03)	0,33
TAPSE, mm	0,99 (0,93 – 1,07)	0,89
FAC, %	0,98 (0,93 – 1,02)	0,28
RV diameter base, mm	1,02 (0,98 – 1,07)	0,27
RV diameter mid, mm	1,02 (0,99 – 1,06)	0,24
RV length, mm	1,02 (0,99 – 1,06)	0,13
TV annular diameter	0,98 (0,93 – 1,05)	0,61
RA-ESV, ml	1,00 (0,99 – 1,01)	0,28
EROA, cm²	2,26 (0,45 – 11,39)	0,32
Echo-sPAP, mmHg	0,99 (0,96 – 1,02)	0,47
Alter, Jahre	0,99 (0,96 – 1,02)	0,34
Männer	1,81 (0,82 – 3,99)	0,14
Vorhofflimmern, -flattern	2,20 (0,52 – 9,35)	0,28
Arterielle Hypertonie	1,85 (0,44 – 7,85)	0,40
Diabetes	1,18 (0,44 – 3,14)	0,75
COPD	1,07 (0,32 – 3,53)	0,93
Schlaganfall	1,45 (0,44 – 4,86)	0,54
Koronare Herzkrankheit	1,01 (0,46 – 2,23)	0,97
Vorherige perkutane koronare Intervention oder Koronararterien-bypass	1,30 (0,58 – 2,89)	0,52
Vorherige linksseitige Klappenoperation/ TAVI	0,82 (0,33 – 2,06)	0,68
Transtrikuspidales Kabel	2,17 (0,97 – 4,85)	0,07
NYHA IV	5,08 (2,30 – 11,22)	<0,001

GFR, ml/min	0,99 (0,97 – 1,00)	0,15
Körperoberfläche, m²	1,08 (0,21 – 5,79)	0,93
NTproBNP, pg/ml	1,00 (1,00 – 1,00)	0,06

Tabelle 5: Bivariate Cox-Regressionen für den primären Endpunkt

Bivariate Cox-Regression			
Variable	Hazard Ratio (95% Konfidenz- intervall)	p-Wert	Bonferroni korrigierter p-Wert (p<0,025)
Höchstes 3D-RVEF Terzil	0,28 (0,11 – 0,75)	0,011	erfüllt
NYHA IV	4,69 (2,12 - 10,41)	<0,001	erfüllt
Höchstes 3D-RVEF Terzil	4,30 (0,11 – 0,79)	0,015	erfüllt
Transtriku- spidale Sonde	1,57 (0,69 – 3,59)	0,28	nicht erfüllt
Höchstes 3D-RVEF Terzil	0,30 (0,11 – 0,80)	0,017	erfüllt
NTproBNP, pg/ml	1,00 (1,00 – 1,00)	0,19	nicht erfüllt
Höchstes 3D-RVEF Terzil	0,30 (0,11 – 0,84)	0,021	erfüllt
3D-RVESVi, ml/m²	1,01 (0,99 – 1,02)	0,16	nicht erfüllt
NYHA IV	7,99 (3,26 – 19,57)	<0,001	erfüllt
Transtriku- spidale Sonde	4,04 (1,62 – 10,06)	0,003	erfüllt
NYHA IV	6,23 (2,76 – 14,11)	<0,001	erfüllt
NTproBNP, pg/ml	1,00 (1,00 – 1,00)	0,06	nicht erfüllt

NYHA IV	5,38 (2,41 – 12,04)	<0,001	erfüllt
3D-RVESVi, ml/m²	1,02 (1,00 – 1,03)	0,012	erfüllt
3D-RVESVi, ml/m²	1,01 (1,00 – 1,03)	0,029	nicht erfüllt
NTproBNP, pg/ml	1,00 (1,00 – 1,00)	0,18	nicht erfüllt
Transtriku- spidale Sonde	1,83 (0,80 – 4,21)	0,16	nicht erfüllt
NTproBNP, pg/ml	1,00 (1,00 – 1,00)	0,10	nicht erfüllt
3D-RVESVi, ml/m²	1,01 (0,99 – 1,03)	0,10	nicht erfüllt
Transtriku- spidale Sonde	1,61 (0,65 – 3,98)	0,30	nicht erfüllt

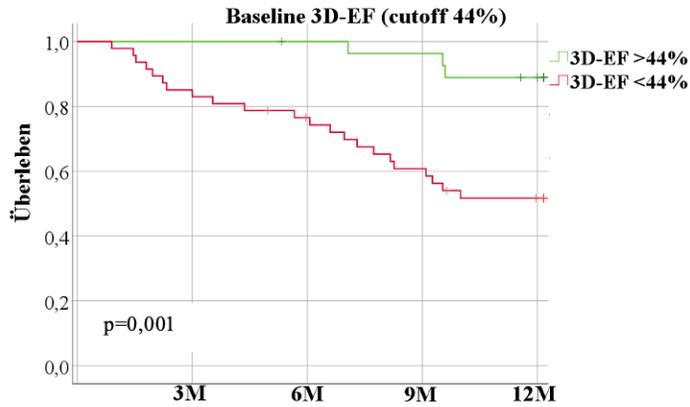


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Mortalität in Abhängigkeit der 3D-RVEF </> 44%

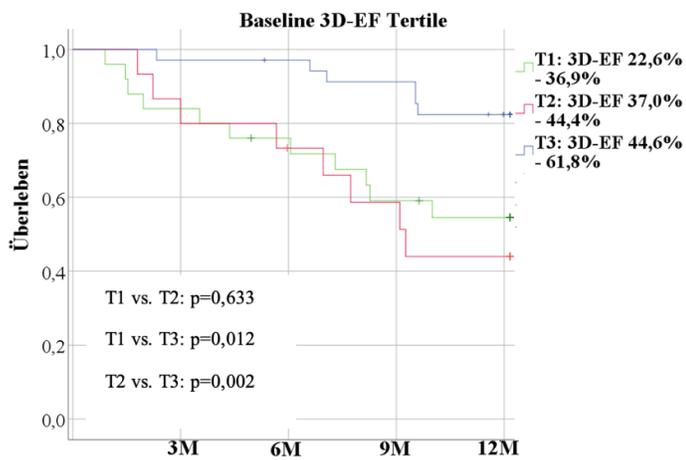


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die Mortalität in Abhängigkeit der 3D-RVEF-Tertile

8.2.3 Vorhersagewerte für den kombinierten Endpunkt

Auch für das Auftreten des kombinierten Endpunktes (Tod jeglicher Ursache, erste Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz nach Therapie, Re-Intervention oder Herztransplantation) führten wir zunächst eine univariate Cox-Analyse durch. Hier waren 3D-RVESVi $>70,6$ ml/m² (HR 2,68; p=0,005) und NYHA-Klasse IV (HR 2,66; p=0,006) mit einem signifikant erhöhten Ereignisrisiko assoziiert. Aufgrund der aufgetretenen Anzahl des kombinierten Endpunktes (n=37) konnten wir eine multivariate Cox-Analyse anschließen. Beide vorherigen Parameter waren weiterhin mit dem kombinierten Endpunkt signifikant assoziiert: 3D-ESVi $>70,6$ ml/m²: HR 2,58 mit p=0,007; NYHA IV: HR 2,37 mit p=0,018. (vgl. Tabelle 6).

Der prognostische Wert des 3D-RVESVi bestätigte sich auch in der Kaplan-Meier Analyse. Patienten mit einem Ausgangswert des 3D-RVESVi von $<70,6$ ml/m² hatten ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben (p-Wert = 0,003; siehe Abbildung 11).

Für die 3D-RVEF konnte hingegen kein Einfluss auf die Prognose bzgl. des kombinierten Endpunktes nachgewiesen werden, weder anhand der Hazard ratio (höchstes Terzil der 3D-RVEF: HR=0,65; p=0,23), noch in der der Kaplan-Meier Analyse (vgl. Abbildung 12).

Das Patientenalter war dagegen mit dem kombinierten Endpunkt assoziiert. Interessanterweise zeigte sich hier eine inverse Assoziation, da aufgrund der ermittelten Hazard ratio von 0,95 (univariate Auswertung) bei zunehmendem Alter das Risiko für den Endpunkt reduziert war (p=0,001). Diese Risikoreduktion zeigte sich auch gemeinsam mit 3D-RVESVi $>70,6$ ml/m² und NYHA IV in der multivariaten Analyse als signifikante Assoziation mit einem p-Wert von 0,004 (HR 0,96).

Tabelle 6: uni- und multivariate Cox-Analyse für den kombinierten Endpunkt

	Univariate Cox		Multivariate Cox	
	Hazard ratio (95% KI)	p-Wert	Hazard ratio (95% KI)	p-Wert
3D-RVEDVi , ml/m ²	1,01 (0,99-1,01)	0,14		
3D-RVESVi , ml/m ²	1,01 (0,99-1,02)	0,062		
3D-RVESVi >70.6 ml/m²	2,68 (1,35-5,34)	0,005	2,58 (1,29-5,16)	0,007
3D-RVEF , %	0,97 (0,93-1,01)	0,12		
höchstes Terzil der 3D-RVEF , %	0,65 (0,33-1,31)	0,23		
3D-abgeleitete RVLS_{freewall} , %	1,00 (0,96-1,05)	0,90		
TAPSE , mm	0,99 (0,94-1,06)	0,93		
FAC , %	0,99 (0,95-1,03)	0,62		
RV diameter base , mm	0,99 (0,96-1,03)	0,83		
RV diameter mid , mm	1,02 (0,98-1,05)	0,33		
RV length , mm	1,02 (0,99-1,05)	0,13		
TV annular diameter , mm	0,97 (0,93-1,02)	0,30		
RA-ESV , ml	1,00 (0,99-1,00)	0,71		
EROA , cm ²	2,43 (0,65-9,07)	0,19		
Echo-sPAP , mmHg	0,99 (0,96-1,02)	0,34		
Alter , Jahre	0,95 (0,93-0,98)	0,001	0,96 (0,93-0,99)	0,004
Männer	1,21 (0,62-2,34)	0,58		
Vorhofflimmern , -flattern	0,94 (0,36-2,42)	0,90		
Arterielle Hypertonie	1,37 (0,48-3,88)	0,56		
Diabetes	0,87(0,36-2,10)	0,76		
COPD	0,63 (0,19-2,05)	0,44		
Schlaganfall	0,88 (0,27-2,86)	0,83		
Koronare Herzkrankheit	1,10 (0,57-2,14)	0,79		
Vorherige perkutane koronare Intervention oder Koronararterien -bypass	1,57 (0,80-3,06)	0,19		
Vorherige linksseitige Klappenoperatio n/TAVI	1,05 (0,50-2,19)	0,90		

Transtrikuspidales Kabel	1,44 (0,72-2,90)	0,31		
NYHA IV	2,66 (1,32-5,37)	0,006	2,37 (1,16-4,85)	0,018
GFR, ml/min	1,00 (0,99-1,01)	0,98		
Körperoberfläche, m ²	0,77 (0,18-3,19)	0,72		
NTproBNP, pg/mL	1,00 (1,00-1,00)	0,14		

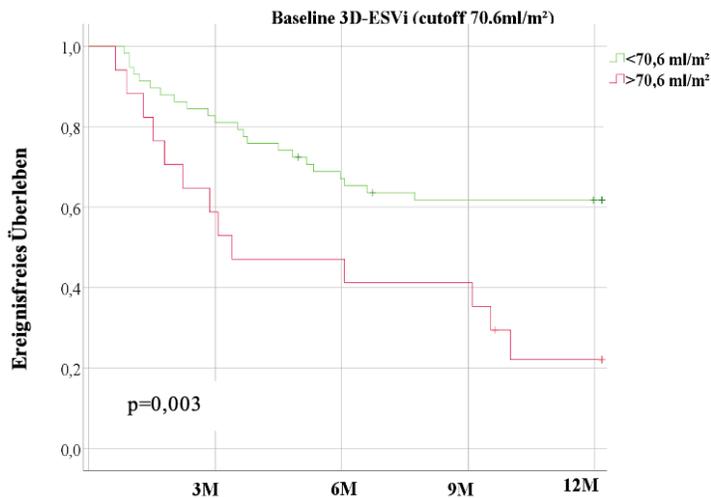


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für das ereignisfreie Überleben mit 3D-ESVi \neq 70,6 ml/m²

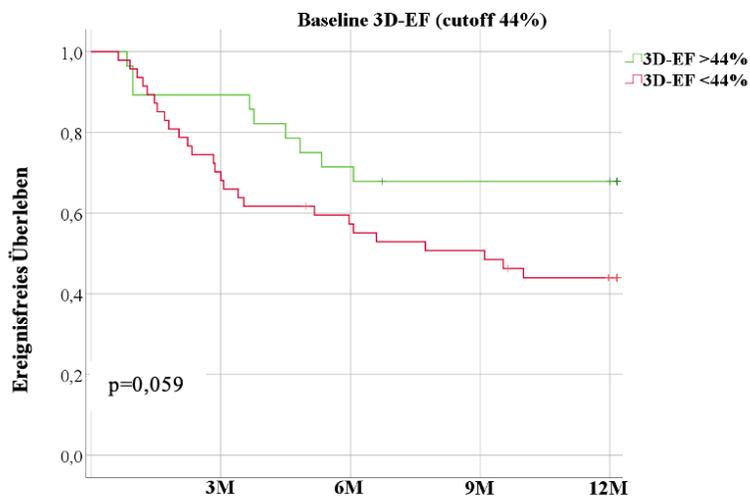


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für das ereignisfreie Überleben mit 3D-RVEF \neq 44%

8.3 Charakterisierung und klinische Ergebnisse von Patienten mit unterschiedlicher präprozeduraler 3D-RVEF

Da sich die 3D-RVEF mit einem Grenzwert von 44%, wie oben beschrieben, als signifikanter Vorhersagewert bezüglich des Gesamtüberlebens gezeigt hat, untersuchten wir die Patientencharakteristika und klinischen Ergebnisse in zwei Gruppen mit entweder präprozeduraler 3D-RVEF < 44% oder >44%.

8.3.1 Vergleich der beiden Gruppen bezüglich klinischer und echokardiografischer Parameter vor der Intervention

Nach Separierung der Patienten anhand des Grenzwertes waren n=28 Patienten in der Gruppe mit einer 3D-RVEF >44% und n=47 Patienten mit einer 3D-RVEF <44%. Das Durchschnittsalter betrug 76,7 Jahre (3D-RVEF >44%) bzw. im Median 77,9 Jahren (3D-RVEF <44%). Die klinischen Parameter zeigten kaum Unterschiede zwischen den Gruppen, lediglich der Männeranteil mit 53,3% (vs. 25%; p=0,018) und die Anzahl an transtrikuspidalen Sonden mit 36,2% (vs. 14,3%; p=0,043), waren in der Gruppe mit 3D-RVEF <44% signifikant größer.

Bezüglich der echokardiografischen Parameter ergaben sich Unterschiede. Die RV-Funktion gemessen an den anderen Parametern war in der 3D-RVEF<44%-Gruppe auch entsprechend eingeschränkter (TAPSE, FAC, $RVLS_{\text{freewall}}$; je p<0,001). Des Weiteren bestand in dieser Gruppe im Vergleich auch ein höherer 3D-RVESVi (61,2ml/m² vs. 44,7ml/m²; p=0,001) und es wurde postprozedural eine geringere Reduktion der TI erreicht (p=0,026). So wiesen hier unmittelbar nach der Intervention immer noch 23,4% der Patienten einen TI-Grad ≥ 3 auf. Für die verglichenen Parameter siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Vergleich klinischer und echokardiografischer Ausgangsparameter der Patient mit 3D-RVEF > bzw. < 44%

	3D-RVEF >44% (n=28)	3D-RVEF <44% (n=47)	p-Wert
Alter, Jahre	76,71 ± 12,00	77,85 (73,45 – 82,69)	0,722
Männer, n (%)	7 (25)	25 (53,2)	0,018
Körperoberfläche, m²	1,79 ± 0,23	1,83 ± 0,23	0,143
Euro Score II, %	4,17 (3,00 – 6,95)	4,90 ± 1,87	0,381
NYHA IV, n (%)	3 (10,7)	14 (29,8)	0,058
6MWD, m	225,54 ± 84,21	213,85 ± 95,67	0,111
MLHFQ, Punkte	41,54 ± 20,73	45,62 ± 18,98	0,272
Vorhofflimmern, - flattern, n (%)	24 (85,7)	40 (85,1)	0,943
Schlaganfall, n (%)	4 (14,3)	3 (6,4)	0,258
Diabetes, n (%)	5 (17,9)	9 (19,1)	0,890
Arterielle Hypertonie, n (%)	22 (81,5)	42 (89,4)	0,343
COPD, n (%)	3 (10,7)	6 (12,8)	0,793
GFR, ml/min	47,92 ± 21,33	63,85 ± 26,96	0,95
Chronische Dialyse, n (%)	keiner	4 (8,5)	0,115
Koronare Herzkrankheit, n (%)	15 (53,6)	21 (44,7)	0,459
Vorherige perkutane koronare Intervention oder Koronararterienbypass, n (%)	9 (32,1)	17 (36,2)	0,725
Vorherige linksseitige Klappenoperation/TAVI, n (%)	9 (32,1)	11 (23,4)	0,411
Transtrikuspidale Sonde, n (%)	4 (14,3)	17 (36,2)	0,043
ACE-Hemmer/ Angiotensin-Rezeptor- Blocker, n (%)	16 (75,1)	19 (40,4)	0,163
Aldosteron-Antagonist, n (%)	13 (46,4)	25 (53,2)	0,574
Beta-Blocker, n (%)	23 (82,1)	40 (85,1)	0,737
Diuretika, n (%)*	27 (96,4)	43 (100)	0,215
Furosemide Dosis Äquivalenz, mg*	98,57 ±105,11	60,00 (20,00 – 150,00)	0,972

NTproBNP, pg/mL	1747,00 (947,00 – 3423,00)	3672,00 (1405,00 – 7134,25)	0,055
<ul style="list-style-type: none"> • TI Grad 3+, n (%) • TI Grad 4+, n (%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 13(46,4) • 15(53,6) 	<ul style="list-style-type: none"> • 23 (48,9) • 24 (51,1) 	0,835
Ätiologie: <ul style="list-style-type: none"> • Primäre TI, n (%) • Sekundäre TI, n (%) • gemischte TI, n (%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 (3,6) • 23(82,1) • 4 (14,3) 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 (12,8) • 39 (83,0) • 2 (4,3) 	0,055
3D-RVEDVi, ml/m ²	89,51 ± 25,52	94,76 ± 50,34	0,134
3D-RVESVi, ml/m ²	44,71 ± 14,00	61,18 ± 33,42	0,001
Globales 3D-RVSV, ml	80,73 ± 25,17	61,57 ± 36,60	0,388
3D-RVEF, %	49,90 ± 5,97	35,92 ± 4,94	<0.001
TAPSE, mm	20,40 ± 5,61	11,35 ± 4,06	<0.001
FAC, %	43,04 ± 6,40	29,43 ± 6,53	<0.001
3D-abgeleiteter RVLS _{freewall} , %	25,21 ± 5,02	15,90 ± 7,65	<0.001
LV EF, %	58,98 ± 8,29	55,00 (47,00 – 62,8)	0,433
SVi, ml/m ²	27,41 ± 7,17	25,74 ± 7,73	0,264
Echo-SPAP, mmHg	35,76 ± 9,67	40,98 ± 13,39	0,232
Vena contracta, mm	11,00 (8,10 – 13,63)	10,92 ± 3,36	0,660
EROA, cm ²	0,48 (0,40 – 0,66)	0,57 ± 0,27	0,928
Anzahl Clips pro Patient, Mittelwert (SD)	2,23 ± 0,60	2,23 ± 0,73	0,482
Postprozeduraler TI Grad: <ul style="list-style-type: none"> • TI Grad 1+, n (%) • TI Grad 2+, n (%) • TI Grad 3+, n (%) • TI Grad 4+, n(%) 	<ul style="list-style-type: none"> 15(53,6) 13(46,4) 0(0) 0(0) 	<ul style="list-style-type: none"> 17 (36,2) 19 (40,4) 10 (21,3) 1 (2,1) 	0,026
Postprozedurale Vena contracta, mm	4,53 ± 1,48	6,07 ± 3,42	0,07
Postprozedurale EROA, cm ²	0,19 ± 0,14	0,27 ± 0,14	0,235

*ohne Patienten mit chronischer Dialyse

8.3.2 Klinische Ergebnisse nach Therapie

Sowohl in der Gruppe mit 3D-RVEF <44%, als auch in der mit >44%, zeigte sich durch die interventionelle Behandlung eine Verbesserung in der NYHA-Klassifikation. So konnte bei den Patienten mit 3D-RVEF >44%, davon zu Beginn 10,7% in NYHA IV, in 84,6% der Fälle eine Verbesserung der NYHA-Klasse auf ≤ 2 erreicht werden ($p \leq 0,001$). Auch bei der Gruppe mit einer 3D-RVEF <44%, konnten bei der Nachsorge 73,4% eine NYHA-Klasse ≤ 2 vorweisen ($p \leq 0,001$). Allerdings befanden sich hier zu Beginn deutlich mehr Patienten in NYHA-Klasse IV (29,8%; $p = 0,004$). Zwischen den beiden Gruppen bestand jedoch zum Nachsorgezeitpunkt kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung der NYHA-Klassifikation (Abbildung 13).

Die 6-Minute-Walk-Distance verbesserte sich signifikant bei den Patienten mit >44% 3D-RVEF um + 59,5m ($p \leq 0,001$). Auch in der Gruppe mit <44% steigerte sich die 6MWD um + 40,8m ($p = 0,038$) (vgl. Abbildung 14). Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied in den Ausgangswerten.

Auch die Lebensqualität stieg in beiden Gruppen an. So verkleinerte sich der MLHFQ-Wert um 8 Punkte für die Patienten mit 3D-RVEF >44% und um 11 Punkte für die Patienten mit 3D-RVEF <44% ($p = 0,006$ bzw. $p = 0,009$) ausgehend vom präprozeduralen Wert. Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied in den Ausgangswerten (Abbildung 15).

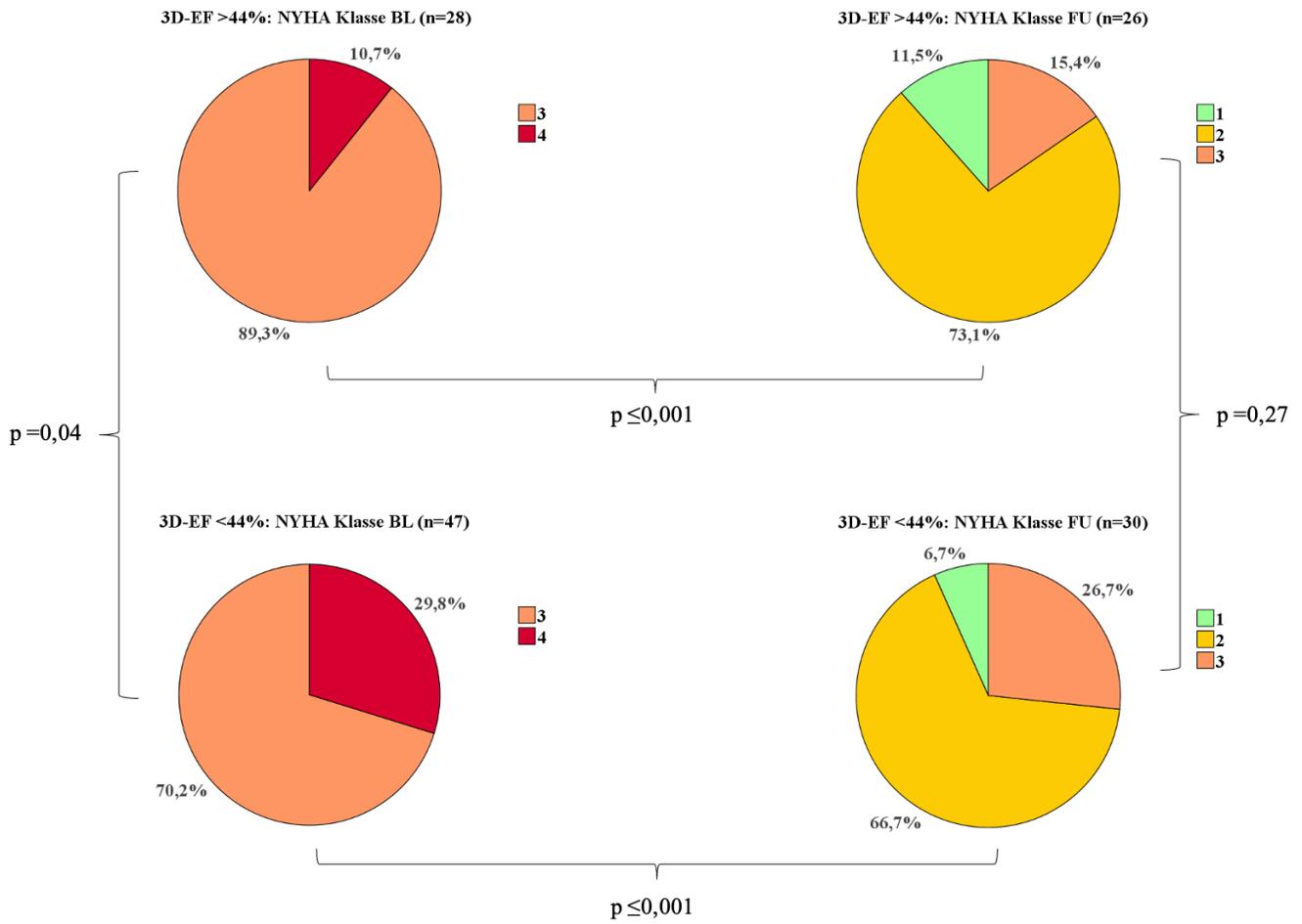


Abbildung 13: Vergleich der Veränderung der NYHA-Klassen von der Ausgangslage zur frühesten Nachsorge zwischen Patienten mit 3D-RVEF > oder < 44%

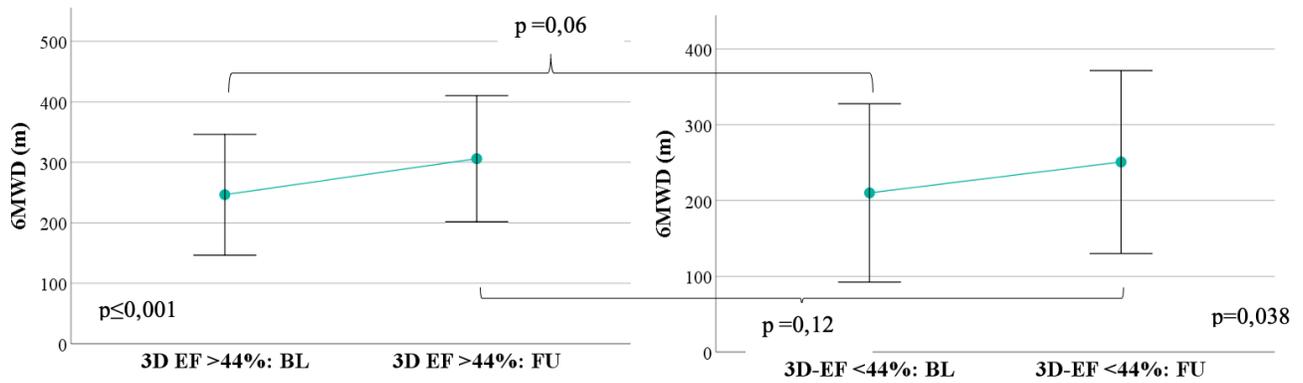


Abbildung 14: 6MWD im Verlauf von der Ausgangslage zur frühesten Nachsorge bei Patienten mit 3D-RVEF > oder < 44%

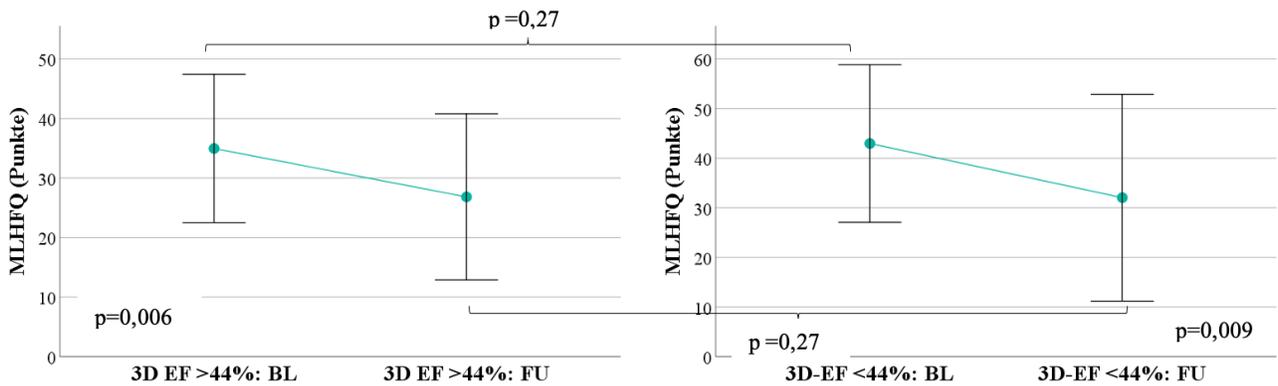


Abbildung 15: MLHFQ im Verlauf von der Ausgangslage zur frühesten Nachsorge bei Patienten mit 3D-RVEF >44% oder <44%

8.4 Vergleich von Patienten mit und ohne 3D-RVEF Abfall

Da bei der Auswertung der echokardiografischen Parameter nach der Intervention ein signifikanter Abfall der 3D-RVEF beobachtet werden konnte, stellten wir uns die Frage, inwiefern diese Beobachtung einen Einfluss auf das klinische Outcome bzw. das Überleben der Patienten hat. Daher führten wir eine Dichotomisierung des Patientenkollektives nach Vorhandensein eines postprozeduralen EF-Abfalls durch. Wir verglichen dann diese beiden Gruppen hinsichtlich der präprozeduralen klinischen und echokardiografischen Parameter, sowie des Überlebens.

8.4.1 Vergleich der beiden Gruppen bezüglich klinischer und echokardiografischer Parameter vor der Intervention

In der Gruppe ohne Abfall der 3D-RVEF befanden sich $n=17$ Patienten, davon 53% männlich, mit einem Durchschnittsalter von 78,7 Jahren. In der Gruppe mit Abfall der 3D-RVEF befanden sich $n=41$ Patienten, davon 37% männlich, mit einem Durchschnittsalter von 78,1 Jahren. Hinsichtlich der klinischen Parameter bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 8).

Bezüglich der präprozeduralen Echo-Parameter ließen sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Die Patienten mit einem Abfall der 3D-RVEF hatten im Durchschnitt signifikant höhere Werte für das globale 3D-RVSV (43,5ml vs. 31,3ml; $p=0,02$), für die 3D-RVEF (44,4% vs. 36,9%; $p<0,001$), für die TAPSE (17,4mm vs. 12,5 mm; $p<0,01$), für die FAC (38,6% vs. 31,7%; $p<0,01$) und den 3D-RVLS_{freewall} (-23,6% vs. -16,2%; $p<0,0001$). Die restlichen erhobenen Echo-Parameter waren in beiden Gruppen gleich ausgeprägt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Vergleich klinischer und echokardiografischer Parameter der Patient mit und ohne Abfall der 3D-RVEF

	Kein Abfall der 3D-RVEF (n=17)	Abfall der 3D-RVEF (n=41)	p-Wert
Alter, Jahre	78,7 ± 6,0	78,1 ± 8,1	0,94
Männer, n (%)	9 (53,0)	15 (37,0)	0,25
Körperoberfläche, m²	1,9 ±0,2	1,8 ±0,2	0,29
Euro Score II, %	4,7 (2,7 – 10,1)	3,8 (2,9 – 5,4)	0,60
NYHA IV, n (%)	2 (11,8)	7 (17,1)	0,61
6MWD, m	228,2 ± 110,4	234,3 ± 98,7	0,84
MLHFQ, Punkte	38,5 ± 13,2	38,7 ± 15,7	0,96
Vorhofflimmern, - flattern, n (%)	14 (82,4)	37 (90,2)	0,41
Schlaganfall, n (%)	2 (11,8)	4 (9,8)	0,82
Diabetes, n (%)	2 (11,8)	8 (19,5)	0,48
Arterielle Hypertonie, n (%)	15 (88,2)	33 (80,5)	0,22
COPD, n (%)	1 (5,9)	4 (9,8)	0,64
GFR, ml/min	48,1 ± 25,1	40,0 (31,0 – 59,0)	0,53
Chronische Dialyse, n (%)	1 (5,8)	3 (7,3)	0,99
Koronare Herzkrankheit, n (%)	9 (52,9)	20 (48,8)	0,78
Vorherige perkutane koronare Intervention oder Koronararterienbypass, n (%)	6 (35,3)	12 (29,3)	0,65
Vorherige linksseitige Klappenoperation/TAVI, n (%)	4 (23,5)	10 (24,4)	0,95
Transtrikuspidales Kabel, n (%)	4 (23,5)	11 (26,8)	0,80
ACE-Hemmer/ Angiotensin-Rezeptor- Blocker, n (%)	6 (35,3)	21 (51,2)	0,37
Aldosteron-Antagonist, n (%)	9 (52,9)	19 (46,3)	0,65
Beta-Blocker, n (%)	16 (94,1)	33 (80,5)	0,20
Diuretika, n (%)*	16 (100)	37 (97,4)	0,99
Furosemide Dosis Äquivalenz, mg*	50,0 (20-80)	70,0 (20,0 – 152,5)	0,13
NTproBNP, pg/mL	1,604	2,606	0,13

	(700-4,181)	(1,439-6,823)	
<ul style="list-style-type: none"> • TI Grad 3+, n (%) • TI Grad 4+, n (%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 (35) • 11 (65) 	<ul style="list-style-type: none"> • 22 (54) • 19 (46) 	0,25
Ätiologie: <ul style="list-style-type: none"> • Primäre TI, n (%) • Sekundäre TI, n (%) • gemischte TI, n (%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 15 • 2 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 • 33 • 4 	0,86
3D-RVEDVi , ml/m ²	82,3 (62,2 – 99,2)	91,2 (68,7 – 120,5)	0,18
3D-RVESVi , ml/m ²	47,4 (39,2 – 62,3)	51,47 (40,0 – 64,0)	0,95
Globales 3D-RVSV , ml	31,5 (17,8 – 40,0)	43,5 (31,2 – 52,5)	0,02
3D-RVEF , %	36,9 ± 7,7	44,4 ± 6,6	<0,001
TAPSE , mm	12,5 ± 5,7	17,4 ± 5,0	<0,01
FAC , %	31,7 ± 8,0	38,6 ± 7,1	<0,01
3D- abgeleitete RVLS_{freewall} , %	-16,2 ± 6,2	-23,6 ± 5,5	<0,001
LV EF , %	57,9 ± 11,5	57,4 ± 10,3	0,86
SVi , ml/m ²	25,7 ± 8,8	26,7 ± 8,8	0,71
Echo-sPAP , mmHg	44,4 ± 15,1	41,1 ± 11,6	0,38
Vena contracta , mm	10,1 ± 3,3	11,4 ± 3,6	0,23
EROA , cm ²	0,51 ± 0,21	0,56 ± 0,24	0,55
Anzahl Devices pro Patient , Mittelwert (SD)	2,2 ± 0,6	2,1 ± 0,6	0,41
Postprozeduraler TI Grad: <ul style="list-style-type: none"> • TI Grad 1+, n (%) • TI Grad 2+, n (%) • TI Grad 3+, n (%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 (35) • 9 (53) • 2 (12) 	<ul style="list-style-type: none"> • 21 (51) • 15 (37) • 5 (12) 	0,49
Postprozedurale Vena contracta , mm	5,7 ± 3,5	6,5 ± 2,8	0,36
Postprozedurale EROA , cm ²	0,22 ± 0,15	0,25 ± 0,14	0,44

*ohne Patienten mit chronischer Dialyse

8.4.2 Klinische Veränderungen mit und ohne 3D-RVEF-Abfall

Eine deutliche Verbesserung der NYHA-Klasse zum Nachsorgezeitpunkt zeigte sich in beiden Gruppen (je $p \leq 0,001$ zwischen Ausgangslage und Nachsorgezeitpunkt).

Die Patienten mit einem 3D-RVEF-Abfall hatten einen etwas größeren Anteil an NYHA IV (17,1%), konnten aber beim Follow-up bei 77,5% eine NYHA-Klasse \leq II erreichen. Die Gruppe ohne 3D-RVEF-Abfall wies bei der Ausgangserhebung in 11,8% eine NYHA IV auf und konnte beim Follow-up in 81,3% eine NYHA-Klasse \leq II vorweisen. Es bestand aber kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Abbildung 16).

Die Six-Minute-Walk-Distance wurde in beiden Gruppen deutlich gesteigert (mit 3D-RVEF-Abfall: +45,89m; ohne 3D-RVEF-Abfall: +52,2m). Allerdings erwies sich die Zunahme der Wegstrecke nur bei den Patienten mit einem 3D-RVEF-Abfall als statistisch signifikant ($p \leq 0,001$). Bei den Patienten ohne 3D-RVEF-Abfall zeigte sich ein Trend ($p = 0,068$). Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied (vgl. Abbildung 17).

Auch die Lebensqualität (anhand des MLHFQ) verbesserte sich um -7,2 Punkte in der Gruppe mit 3D-RVEF-Abfall ($p = 0,019$) und um -15,35 Punkte in der Gruppe ohne 3D-RVEF-Abfall ($p = 0,001$). Zwischen den beiden Gruppen bestand wiederum kein signifikanter Unterschied (Abbildung 17).

Ein weiteres interessantes Ergebnis erbrachte auch der Vergleich von Patienten mit einer deutlichen Reduktion der TI um mindestens 2 Grade und auf Grad 1 (z.B. von TR Grad 3 präprozedural auf Grad 1 postprozedural), mit den Patienten ohne diese deutliche Reduktion. Hier ergab sich in der Gruppe mit deutlicher TI Reduktion ein im Mittel größerer absoluter Abfall der 3D-RVEF (-7,67% vs. -3,83%), wobei dies nicht die statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,09$), siehe Abbildung 18.

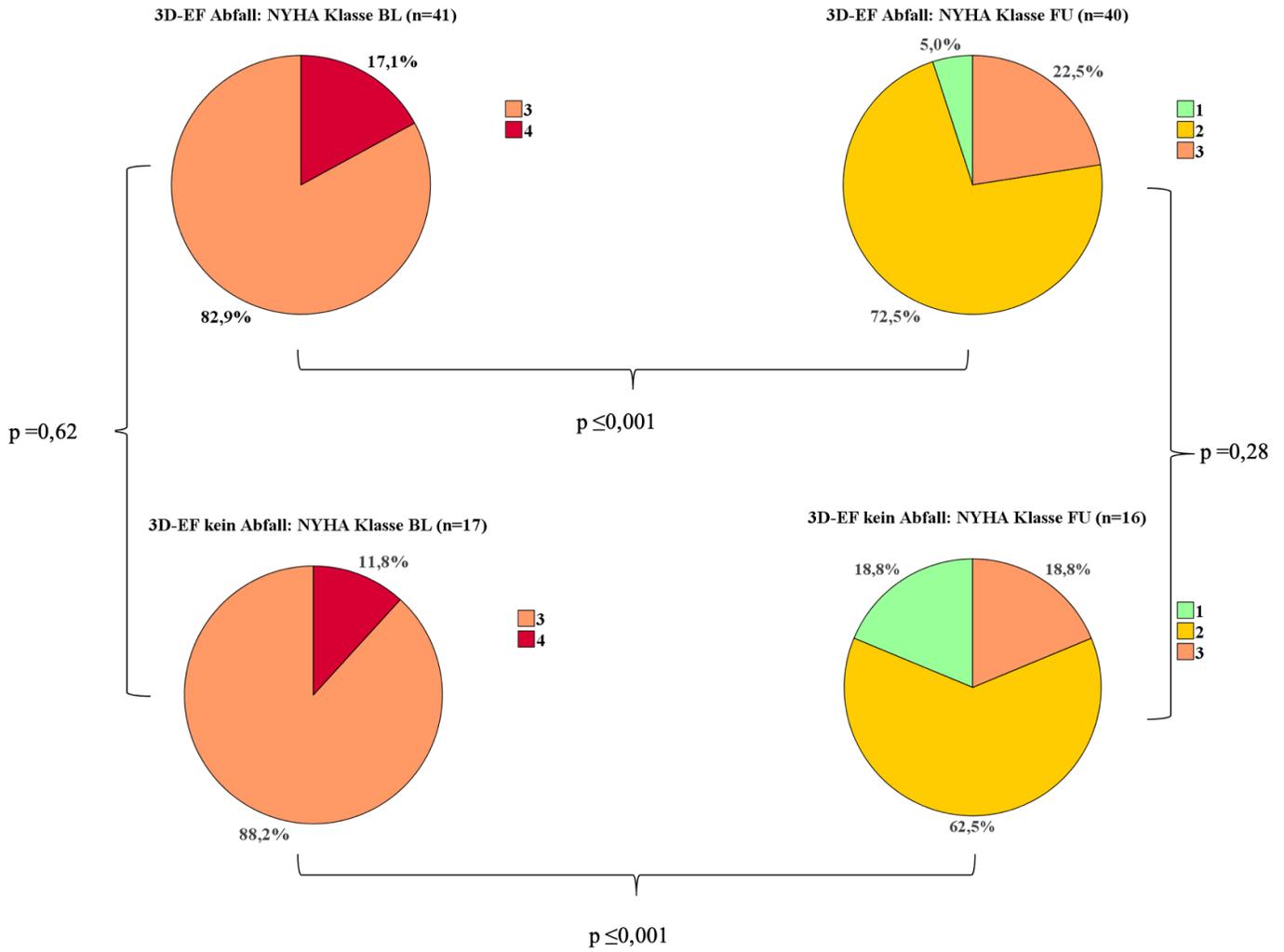


Abbildung 16: Entwicklung NYHA-Klasse (Ausgangslage BL – früheste Nachsorge FU) bei Patienten mit und ohne Abfall der 3D-EF

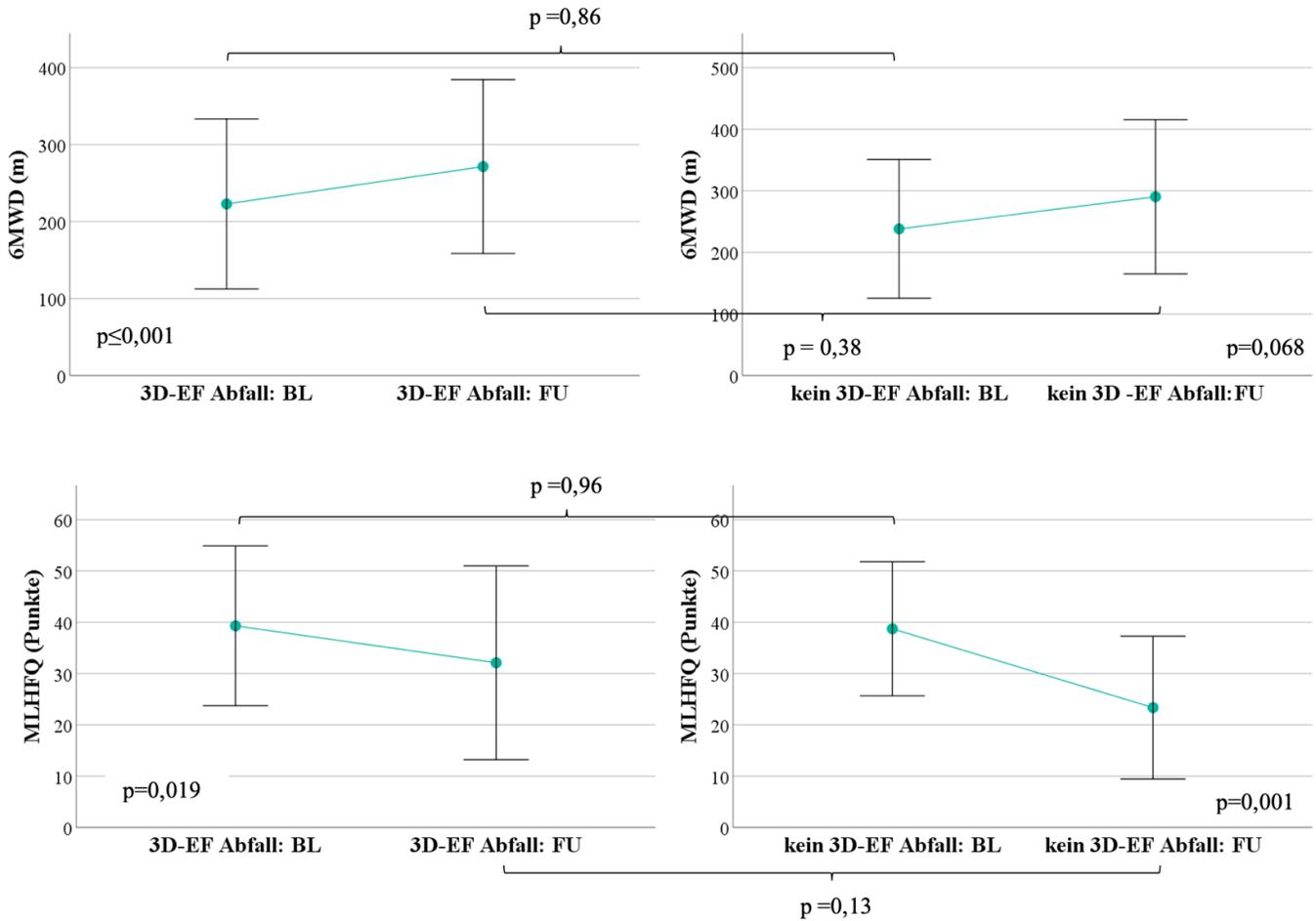


Abbildung 17: 6MWD und MLHFQ Verlauf (Ausgangslage BL – früheste Nachsorge FU) für Patienten mit/ohne Abfall der 3D-RVEF

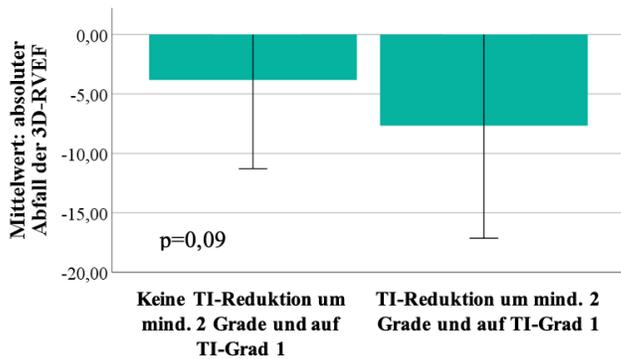


Abbildung 18: Vergleich von Patienten mit/ohne TI-Reduktion um mind. zwei Grade und auf TI-Grad 1 hinsichtlich des postprozeduralen Abfalls der 3D-RVEF

8.4.3 Überleben mit und ohne postprozeduralen Abfall der RV-Funktion

Im nächsten Schritt untersuchten wir die Assoziation des Abfalls der RV-Funktion, inklusive weiterer RV-Funktionsparameter neben der 3D-RVEF, mit der Mortalität. Dafür verglichen wir die Gruppen bezüglich 3D-RVEF, RVLS_{freewall}, FAC und TAPSE in einer Kaplan-Meier Analyse. Ein statistisch signifikanter Unterschied der jeweiligen Gruppen bezüglich des Einflusses auf das Überleben konnte nicht festgestellt werden (Abbildung 19).

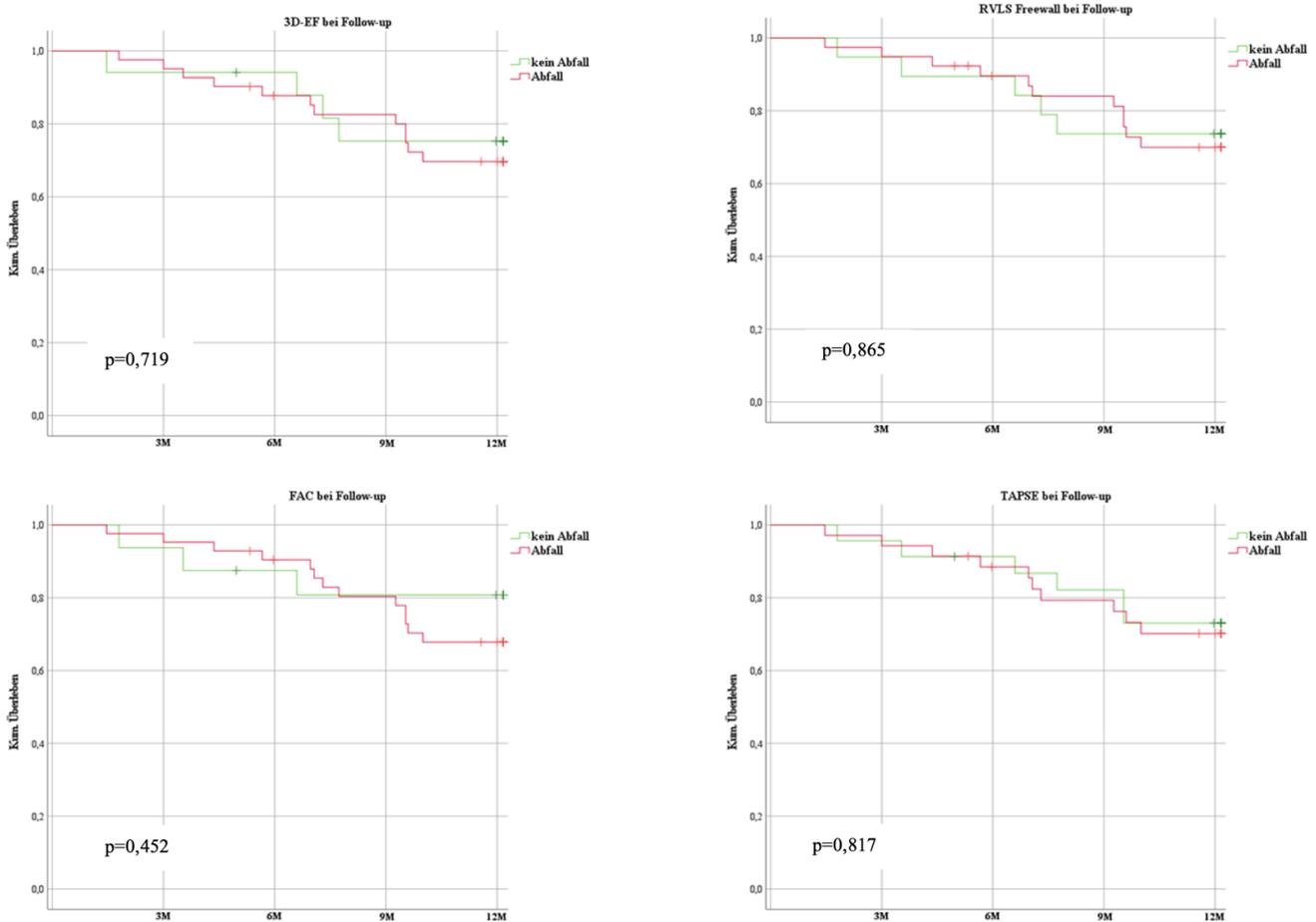


Abbildung 19: Überlebenskurven für den Vergleich von Patienten mit/ohne 3D-RVEF-Abfall anhand der Ausprägung der Echo-Parameter

8.4.4 Ereignisfreies Überleben mit und ohne postprozeduralen Abfall der RV-Funktion

Des Weiteren wurde auch die Assoziation des Abfalls der RV-Funktion, inklusive der vorher genannten RV-Funktionsparameter, auf das Vorkommen von klinischen Ereignissen (Definition siehe oben) untersucht. Es zeigte sich erneut, dass kein signifikanter Unterschied der jeweiligen Gruppen bzgl. des ereignisfreien Überlebens bestand (vgl. Abbildung 20).

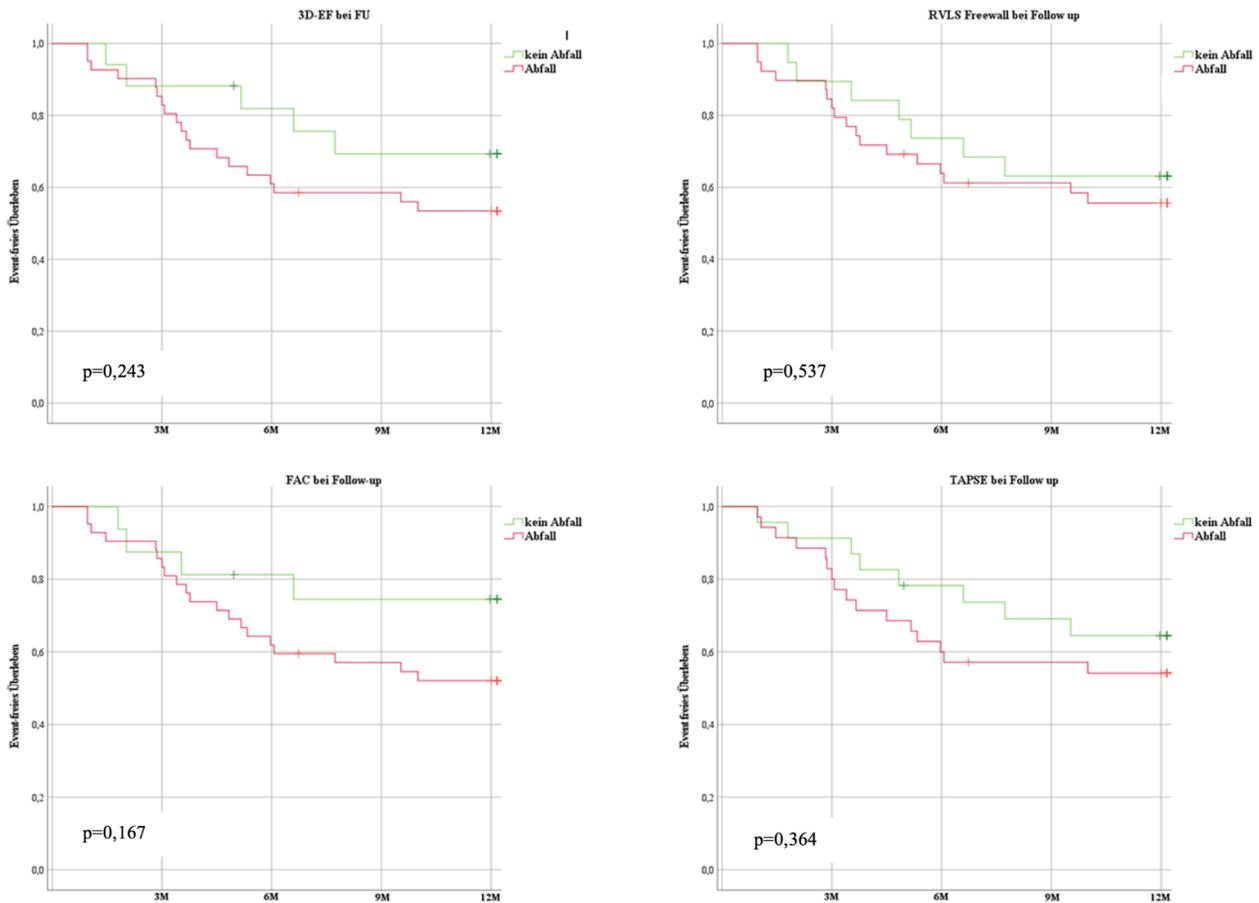


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für ereignisfreies Überleben zum Vergleich von Patienten mit/ohne 3D-RVEF-Abfall anhand der Ausprägung der Echo-Parameter

8.5 Inter- und Intraobserver Variabilität

Da die Qualität der Echokardiografie von der Qualifikation und Erfahrung des Untersuchers abhängt und zum anderen auch unsere retrospektive Messung mit Hilfe der 3D-Analysesoftware bedienerabhängig sein könnte, untersuchten wir die Untersucherabhängigkeit mittels Intraklassenkorrelationskoeffizient für die Ausgangslage der Parameter 3D-RVEDV, 3D-RVESV und 3D-RVLS_{freewall}.

Für die Interobserver Variabilitätsanalyse wurden die Werte von einer weiteren Person retrospektiv mit der 3D-Analysesoftware ohne Wissen der bestehenden Ergebnisse gemessen. Es ergab sich in der Korrelation eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchern bei den exemplarisch untersuchten 3D-RVEDV (0,97), 3D-RVESV (0,95) und 3D-RVLS_{freewall} (0,73) (je $p < 0,001$).

Auch die Intraobserver Variabilität zeigte ähnlich gute Ergebnisse (3D-RVEDV: 0,98; 3D-RVESV 0,93 und 3D-RVLS_{freewall} 0,82) mit p-Werten von jeweils $p < 0,001$.

9 Diskussion

9.1 Zusammenfassung der Arbeit

In dieser Arbeit sollte die diagnostische und prognostische Relevanz der 3D-Echokardiografie in Bezug auf die neue Behandlungsmethode der T-TEER bei Patienten mit hochgradiger TI untersucht werden. Dafür analysierten wir die echokardiografischen, prozeduralen und klinischen Daten von 75 Patienten, die sich der T-TEER Prozedur auf Grund ihres hohen Operationsrisikos unterzogen. Wir beobachteten weiterhin deren klinische und echokardiografische Entwicklung über den Zeitraum von 6 Monaten und ihr Outcome (Überleben, kombinierter klinischer Endpunkt) ein Jahr nach der Behandlung. Bei den untersuchten Patienten verbesserten sich die klinischen Parameter wie Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit und NYHA-Klasse. Zusätzlich konnte, anhand der echokardiografischen Parameter, auch eine Veränderung der Abmessungen des rechten Ventrikels im Sinne eines *reversen Remodellings*, also einer Rückentwicklung der zuvor entstandenen pathologischen Veränderungen, beobachtet werden. Erkennbar war das *reverse Remodelling* an der Verkleinerung des RV und des Trikuspidalklappenringes. Interessanterweise reduzierte sich auch die RV-Funktion. Dennoch steigerte sich das linksventrikuläre Stroke-Volumen, und damit der eigentlich relevante kardiale Auswurf. Unsere Arbeit konnte damit erstmals die praktische Durchführbarkeit einer 3D-Analyse von RV-Parametern in diesem Patientenkollektiv zeigen. Insbesondere der Abfall der RV-Funktion nach T-TEER war bisher noch nicht in größeren Patientengruppen beobachtet worden.

Ein weiteres Ziel war es, präprozedurale Parameter zu identifizieren, die mit dem klinischen Outcome assoziiert waren. In Bezug auf die Vorhersage der Gesamtmortalität konnten wir vor allem die 3D-RVEF mit Werten von kleiner 44% als Prädiktor herausarbeiten, ebenso eine NYHA-Klasse IV vor Intervention. Bei der Vorhersage von kombinierten klinischen Ereignissen war ein 3D-RVESVi $>70,6 \text{ ml/m}^2$, sowie ebenfalls die NYHA-Klasse IV mit einem häufigeren Auftreten des kombinierten Endpunktes bestehend aus Hospitalisierung, Tod, Herztransplantation oder Re-Clipping, assoziiert. Paradoxerweise konnten wir hier

zudem bei einem höheren Lebensalter eine größere Wahrscheinlichkeit für Ereignisfreiheit ein Jahr nach Intervention, nachweisen.

Anhand des zuvor identifizierten Outcome-relevanten Grenzwertes der 3D-RVEF von 44% konnten wir nach Dichotomisierung unserer Patientenkohorte feststellen, dass bei den Patienten mit eingeschränkter präprozeduraler 3D-RVEF auch die restlichen Funktionsparameter vor der Behandlung eingeschränkter, sowie der RV-ESVi größer waren. Diese Konstellation war zudem mit einem geringeren, unmittelbar postprozeduralen Erfolg assoziiert und könnte ein progressives Rechtsherzversagen darstellen. In Hinblick auf Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit und NYHA-Klasse konnten ähnliche Verbesserungen in beiden Gruppen registriert werden.

Patienten mit und ohne postprozeduralen Abfall der 3D-RVEF wurden in einem letzten Schritt näher charakterisiert. Patienten mit Abfall der 3D-RVEF hatten präprozedural höhere Werte der rechtsventrikulären Funktion. Auch hier verbesserten sich in beiden Gruppen Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit und NYHA-Klasse, wiederum ohne signifikante Unterschiede im Ausmaß der Verbesserung. Zudem hatte das Vorhandensein des 3D-RVEF-Abfalls keinen Einfluss auf das Überleben und den kombinierten klinischen Endpunkt. Weiterhin gab es einen Trend, dass der Behandlungserfolg mit dem Ausmaß des Abfalls der 3D-RVEF korrelierte. Patienten mit einer starken Reduktion der TI zeigten den größten Abfall der 3D-RVEF nach Intervention, auch wenn dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant war.

9.2 Diskussion der Methoden

Die Trikuspidalinsuffizienz ist neben der degenerativen Mitralklappenstenose das einzige Vitium mit einem höheren Anteil weiblicher Betroffener (33). Auch in unserer Erhebung überwogen die Frauen. Interessanterweise konnten zuletzt Dietz et al. zeigen, dass es bezüglich des Gesamtüberlebens der Trikuspidalinsuffizienz allerdings keinen Unterscheid zwischen den Geschlechtern gibt (34).

Unsere Studie führte erstmals 3D-Analysen bei einer relevanten Anzahl von T-TEER-behandelten Patienten durch. Die Anzahl von 75 Patienten stellte die größte

Gruppe von isoliert an der TI behandelten Patienten dar (im Gegensatz zu kombiniert an TI und MI behandelten Patienten), die bis zum Beginn der Arbeit so detailliert echokardiografisch untersucht wurde. Dennoch war diese Patientenzahl im Verhältnis zu anderen nicht-echokardiografischen oder konventionellen echokardiografischen Studien noch relativ klein, was auch auf die teilweise Patienten- und Untersucherabhängigkeit der Bildqualität zurückzuführen war. Dies führte zu einem Ausschluss einer relevanten Anzahl von Patienten. Es sollte aber beachtet werden, dass auch vergleichbare bisherige Arbeiten im Bereich der interventionellen TI Therapie eher kleine Fallzahlen aufwiesen. So wurde beispielsweise bei Mehr et al. das sogenannte internationale TriValve-Register ausgewertet, das Patienten mit interventioneller TI-Therapie aus 14 Zentren inkludierte. In dieser Studie konnte eine Fallzahl von 249 Patienten erreicht werden, bei denen zudem 51,8% ein gleichzeitiges Mitralclipping erhalten hatten. Eine ausführliche, insbesondere dreidimensionale, echokardiografische Analyse war aufgrund der Heterogenität der verwendeten Echokardiographiegeräte der einzelnen Zentren und bei fehlender zentralisierter echokardiografischer Core Lab Erfassung nicht möglich (28).

Nachsorgeuntersuchungen konnten in unserer Studie bei 58 Patienten erfasst und ausgewertet werden. Eine vollständige Nachsorge von allen Probanden wäre das wünschenswerte Ziel gewesen. Die fehlenden Daten sind zum einen auf das Nichterscheinen von Patienten bei den Nachsorgeterminen, Tod der Patienten, oder wie oben genannt, auch auf eine eingeschränkte Bildqualität der Echokardiografie zurückzuführen. Mit 77,3% Probanden, die mindestens zu einer Nachsorgeuntersuchung erschienen waren, lag unsere Studie allerdings im vergleichbaren Rahmen mit anderen, teilweise auch randomisierten industriegesponsorten Studien (28). Grundsätzlich sollte aber, um validere Daten zu erhalten und eine bessere Übertragbarkeit auf die Allgemeinbevölkerung zu erreichen, mit größeren und vollständigen Fallzahlen gearbeitet werden. Falls möglich, sollte die Bildqualität über technische Verbesserungen der Echogeräte optimiert werden.

Die Bildakquisition wurde durch verschiedene Ärzte, im Rahmen der entsprechenden Besetzung der klinischen Routine, in der echokardiografischen Funktionseinheit des Klinikums durchgeführt. Da die Qualität der Echokardiografie durch die Erfahrung und technischen Kenntnisse des Untersuchers beeinflusst

wurde, wäre die Durchführung der Untersuchung durch dieselbe Person eventuell von Vorteil gewesen. Die retrospektive Analyse der 3D-Datensätze wurde durchgehend von derselben Person vorgenommen, um damit die Untersucherabhängigkeit zu reduzieren. Bei unseren Inter- und Intraobserver Analysen konnten wir zudem nachweisen, dass repetitive Messungen der auswertenden Person eine geringe Variabilität aufwiesen und die Ergebnisse mit hoher Übereinstimmung von einem weiteren Untersucher unabhängig reproduziert werden konnten. Insgesamt ließ sich der subjektive Einfluss der auswertenden Person reduzieren, da auch die Software selbstständig anatomische Konturen erkannte und markierte. Der Benutzer musste lediglich nachjustieren und orientierende Landmarken setzen bzw. korrigieren. Vollständig vermeidbar ist eine unbewusste Einflussnahme dennoch nicht, zumal die Qualität der Bildgenerierung, sowie die Auswertung auch immer erfahrungsabhängig sein wird. Letzteres wurde auch in anderen Veröffentlichungen, speziell auch für die dreidimensionale Echokardiografie, als möglicher Einfluss diskutiert (35).

Letztendlich sollte aber auch hier die Praktikabilität im Alltag berücksichtigt werden. Ein gleichbleibender Untersucher ist im klinischen Alltag nicht immer umsetzbar, daher werden die Untersuchungen in der Regel von verschiedenen Ärzten vorgenommen werden. So verhielt es sich auch in den meisten größer angelegten Studien so, dass Untersuchungen von mehreren Personen durchgeführt wurden. Zum Beispiel ergab sich auch in den bereits erwähnten Publikationen des TriValve Registers diese Problematik, da hier Daten aus verschiedenen Zentren und Ländern gesammelt wurden, es allerdings keine a priori festgelegten einheitlichen Erhebungsvorgaben für die Echokardiografie gab (36).

Man kann aber erwarten, dass die Messsoftware weiter verbessert wird und die anatomischen Abgrenzungen zunehmend durch den Algorithmus und nicht mehr durch ein Individuum bestimmt werden. Eine interessante spätere Fragestellung ergibt sich dadurch auch in Bezug auf die Vergleichbarkeit von verschiedenen Softwareanbietern von dreidimensionalen Analyseprogrammen.

Bei der klinischen Einschätzung der Patienten, mit Hilfe der NYHA-Klassifikation, der 6MWD und des MLHFQ, wurde auf etablierte und gut validierte Items zurückgegriffen. Diese schafften eine Vergleichbarkeit, soweit dies bei weiterhin

subjektiv beeinflussbaren Beschwerdeschilderungen überhaupt möglich war (37-40).

Die insgesamt stabile Diuretikadosis über dem Zeitraum der Nachsorge sowie die Normierung der Volumina nach der Körperoberfläche verbesserten die Vergleichbarkeit der Patienten untereinander und im zeitlichen Verlauf. Speziell die RV-Funktionsparameter waren abhängig von Füllungsvolumen im rechten Ventrikel, daher ist die Diuretikatherapie ein wichtiger Einflussfaktor (41).

9.3 Diskussion der Ergebnisse

9.3.1 Deskriptive Ergebnisse

Bei Erhebung der Ausgangslage der Patienten vor der Behandlung waren die typischen klinischen und echokardiografischen Veränderungen im Rahmen der schweren TI und der Rechtsherzinsuffizienz deutlich zu erkennen. Dazu gehörten echokardiografisch Merkmale wie vergrößerter RV und eingeschränkte RV-Funktion. Klinisch lag auch bei unseren Patienten eine typischerweise reduzierte Belastbarkeit und damit verbundene eingeschränkte Lebensqualität vor (11, 42). So zeigte der mediane MLHFQ-Score von 40 Punkten eine moderate Einschränkung der Lebensqualität (43) und auch die mittlere 6MWD von 218,6m lag deutlich unter der Norm (44). Der unmittelbare postprozedurale Erfolg der Intervention war bei der Mehrzahl der Patienten zu sehen. Bei 85,3% unserer Patienten lag eine Reduktion des TI Grades auf ≤ 2 vor. Diese sofortige Verbesserung der TI fand sich auch in der bisherigen Literatur wieder und zeigte ähnliche Erfolgsraten. So wurde beispielsweise im TriValve Register dieser prozedurale Erfolg bei 77% der Patienten erreicht (28). Auch andere Studien zeigten eine direkte TI Reduktion um mindestens einen Grad durch die Intervention (25, 45). Somit bestätigte sich auch in unsere Studie die T-TEER als sehr effektive Methode zur TI Reduktion.

Auch die Tatsache, dass bei einem Anteil von 78,5% der Patienten eine NYHA-Klasse $\leq II$ bei der erstmöglichen erfassten Nachsorge und eine deutliche, signifikante Zunahme der Gehstrecke und der Lebensqualität erreicht werden konnte, sprach für den mittelfristigen Erfolg der Behandlung. Sehr ähnliche

Ergebnisse fand man zum Beispiel in der TRILUMINATE-Studie mit einem Anteil von NYHA \leq II zwischen 80% und 86% in den Nachsorgeuntersuchungen, sowie einer Steigerung der Gehstrecke um +54m. Zudem wurde hier auch eine Zunahme der Lebensqualität verzeichnet, allerdings wurde dafür der *Kansas-City-Cardiomyopathie-Questionnaire* verwendet (45). In dieser Studie, wie auch in unserer und anderen Studien mit ähnlichen Ergebnissen (25, 28), wurde ein kurzer bis mittelfristiger Zeitraum nach der Prozedur betrachtet. Somit konnte momentan nur ein kurz- bis mittelfristiger Effekt der Behandlung nachgewiesen werden. Die langfristigen Auswirkungen sind nach wie vor unklar und sollten zukünftig mit Hilfe von länger angelegten Nachbeobachtungszeiträumen über mehrere Jahre genauer untersucht werden.

Ein weiterer Indikator dafür, dass die Clipping-Behandlung eine Veränderung auslöste, war die zu beobachtende Verkleinerung des rechten Ventrikels sowie die Verkleinerung des Trikuspidalklappenringes bei den Probanden. Diese Rückbildungen wurde bereits in anderen Arbeiten diskutiert und dabei im Sinne eines *reversen Remodelings* des rechten Ventrikels interpretiert (45, 46). Dieser positive Einfluss auf den Ventrikel durch die Reduktion einer Insuffizienz konnte entsprechend auch bereits am linken Herzen nach Durchführung einer TEER Behandlung beobachtet werden und führte hier zur Verbesserung der LVEF (47).

Vermutlich führte die Reduktion des Regurgitationsvolumens und damit des Pendelvolumens zwischen Vorhof und Ventrikel dazu, dass sich die zuvor entstandene Ausweitung des rechten Herzens zurückbildete. Interessanterweise verschlechterte sich bei unseren Patienten aber gleichzeitig die rechtsventrikuläre Funktion. Eine naheliegende Vermutung, um diese Entwicklung zu erklären, ergab sich aus der Pathophysiologie der TI: Durch eine TI liegt in der Diastole durch das wieder einfließende Volumen in den Ventrikel ein vermehrtes Volumenangebot und damit Vorlast vor. Es kommt zur Dehnung des Ventrikels und somit als Anpassung darauf, zu einer höheren Auswurfleistung des rechten Herzens (Frank-Starling-Mechanismus). Reduziert man nun das Regurgitationsvolumen, sinkt auch die Vorlast, die Dehnung nimmt wieder ab (erkennbar an der Verkleinerung der Ventrikel). Als Konsequenz wird auch nicht mehr so viel Auswurfleistung benötigt, weshalb sich entsprechend die berechnete Ejektionsfraktion verringert, jedoch damit nicht das durch die Pulmonalklappe orthogonal gepumpte Schlagvolumen. Das auch im erkrankten Herzen diese Mechanismen noch funktionieren, konnten

bereits Holubarsch et al. nachweisen (48). Der Abfall der Ejektionsfraktion war somit nicht als per se nachteiliger Effekt zu werten, nicht nur aufgrund der oben genannten klinischen Verbesserungen. Erkennbar war auch eine Zunahme des linksventrikulären Schlagvolumens, und somit der gesamten Vorwärts-Auswurfleistung des Herzens. Bei Rommel et al. wurden mittels kardialer Magnetresonanztomographie die Veränderungen am Herzen nach T-TEER beschrieben. Auch hier konnte eine Reduktion sowohl des RV-EDV, als auch des totalen RV-SV beobachtet werden. Gleichzeitig zeigte sich aber auch eine Zunahme des LV-EDV, des LV-SV und ein gesteigerter effektiver Vorwärtsfluss in der Pulmonalarterie beziehungsweise ein gesteigertes effektives rechtsventrikuläres Schlagvolumen. Die Autoren gingen von einer effizienteren rechtsventrikulären Leistung und daraus resultierender Verbesserung der linksventrikulären Füllung aus, was sich mit unserer Annahme deckte (49).

Da sich die Veränderungen fast immer zu beiden Nachsorge-Zeitpunkten im Vergleich zur Ausgangslage signifikant zeigten, nicht aber zwischen einem und sechs Monaten, ist davon auszugehen, dass sich diese hämodynamischen Veränderungen innerhalb des ersten Monats nach Intervention abspielten und dann zunächst stabil blieben. Ob sich dieser Trend auch langfristig jenseits der hier gezeigten sechs Monate fortsetzt, sollte in zukünftigen Studien weiter beobachtet werden.

9.3.2 Prädiktoren der Mortalität und des ereignisfreien Überlebens

Prihadi et al. berichteten, dass bei Patienten mit einer moderaten bis schweren TI, eine Mortalität von 42,1% bei einem medianem Beobachtungszeitraum von 2,9 Jahren vorlag (50). Vergleichbar konnten Nath et al. zeigen, dass bei schwerer TI, lediglich Überlebensraten von 63,9% nach einem Jahr verzeichnet wurden (51). Nach unserer Clipping-Behandlung zeigte sich ein etwas höheres Gesamtüberleben mit 67% ein Jahr nach der Behandlung. In anderen Studien wurden bessere Überlebensraten beschrieben, beispielsweise ergab sich aus dem TriValve-Register nur eine Mortalität von 20% im ersten Jahr, allerdings sollte berücksichtigt werden, dass dort bei der Hälfte der Patienten eine gleichzeitige Mitralklappenintervention

durchgeführt wurde, was einen relevanten Einfluss auf die Mortalität gehabt haben könnte (28).

Das ereignisfreie Überleben fiel, wie zu erwarten, mit 53,3% nach einem Jahr, etwas schlechter aus. In der TriValve Studie zeigte sich die Rate aus Mortalität und Rehospitalisierung auf Grund von Herzversagen nach einem Jahr geringer, bei 34,7% (28). Es sollte aber berücksichtigt werden, dass bei uns der kombinierte Endpunkt zusätzlich zwei weitere Punkte (eine erneute T-TEER oder Herztransplantation) beinhaltete, was zu einer höheren Ereignisrate geführt haben könnte.

Das Hauptziel dieser Dissertation bestand darin, einen möglichen echokardiografischen Vorhersageparameter für die Mortalität bzw. für das Vorkommen von klinischen Ereignissen zu identifizieren. Zu diesem Thema wurden in der Vergangenheit einige Arbeiten veröffentlicht. Unter anderem wurden dem rechtsventrikulären Regurgitationsvolumen, der Vena Contracta und der EROA eine Assoziation zur Mortalität und damit ein möglicher prognostischer Wert nachgewiesen (52). Auch bei Besler et al. zeigten sich EROA und Vena Contracta als univariate Prädiktoren für den prozeduralen Erfolg der Clipping-Intervention. Der prozedurale Erfolg war selbst mit einer besseren Überlebensrate assoziiert (53). Zunehmend wurde auch die Rolle des sogenannten myokardialen Strains als aussagekräftiger echokardiografischer Parameter diskutiert. Vor allem der Strain der freien Wand des rechten Ventrikels wurde als unabhängiger Prädiktor für Outcome (54) und für kardiale Ereignisse (55) identifiziert. Prihadi et al. konnten zudem nachweisen, dass dieser Parameter bei Patienten mit signifikanter funktioneller TI den etablierten rechtsventrikulären Funktionsparametern TAPSE und FAC, in Bezug auf die Vorhersage einer RV Dysfunktion, überlegen war (56). Im Rahmen der TriValve Studie ergab sich für TAPSE, FAC und rechtsventrikuläre enddiastolische Fläche keine prognostische Relevanz (57). Die Gemeinsamkeit all dieser Arbeiten bestand darin, dass die Parameter mittels 2D-Echokardiografie erhoben wurden. In unserer Studie wurde untersucht, ob mittels 3D-Echokardiografie die oben genannten Erkenntnisse verifiziert werden konnten, und vor allem ob neue Parameter mit entsprechenden Grenzwerten identifiziert werden konnten.

Daher wurden die erhobenen 3D-echokardiografischen Parameter statistisch dichotomisiert und entsprechend mittels Kaplan-Meier-Kurven verglichen. In unserer Untersuchung konnte sich allerdings keiner der bisher in der o.g. Literatur hervorgehobenen 2D-Parameter hinsichtlich des prognostischen Wertes in der 3D-Erhebung beweisen. Dies könnte auf die begrenzten Anzahl von Patienten in unserer Studie zurückzuführen sein, stärkt jedoch auch die Aussagekraft der bei uns relevanten 3D-Echoparameter. Stattdessen konnte sich, bezogen auf die Beeinflussung der Mortalität, eine schwere klinische Herzinsuffizienz im Sinne einer NYHA-Klasse IV als Nachteil erweisen. Dies war kein überraschendes Ergebnis, da die NYHA-Klasse bei vielen Herzerkrankungen einen prognostischen Einfluss hat und mit einer Zunahme der NYHA-Klasse auch ein höherer Anteil an schwerer Trikuspidalinsuffizienz einhergeht (52, 58).

Als weiterer, echokardiografischer Vorhersageparameter für die Mortalität konnte die 3D-RVEF identifiziert werden. Hier ergab sich zum einen für den Grenzwert von 44% ein signifikantes Ergebnis, zum anderen auch für die Einteilung nach Terzilen. In der Terzileneinteilung zeigte sich bei Patienten in der höchsten Tertile ab 3D-RVEF 44,6% eine geringere Mortalität. Andere Arbeitsgruppen konnten mittels kardialer Magnetresonanztomographie nachweisen, dass eine $RV-EF \leq 45\%$ mit einem schlechteren kardiovaskulären Outcome assoziiert war (59). Somit scheint der relevante Grenzwert im Bereich zwischen 44% und 45% zu liegen. Patienten, die eine 3D-RVEF von über 45% vorwiesen, hatten wahrscheinlich einen Überlebensvorteil durch die Clipping-Intervention gegenüber Patienten mit eingeschränkterer 3D-RVEF. Ursächlich könnte sein, dass eine erhaltene 3D-RVEF Ausdruck eines noch funktionsfähigeren rechten Ventrikels war, der als Reaktion auf die Reduktion der TI noch zu einem besseren *reversen Remodeling* in der Lage war. Ähnliche Überlegungen wurden auch in der bereits erwähnten Arbeit von Kresoja et al. angestellt, die ebenso davon ausgingen, dass Patienten die zuvor eine Zunahme der zirkumferentiellen Kontraktilität als Kompensation vorweisen konnten, mehr von der Behandlung profitieren, da ihr rechter Ventrikel noch zur Anpassungsfähigkeit in der Lage zu sein schien (59).

Ob der Grenzwert bei circa 45% dazu in der Lage ist, nicht nur als Prognoseparameter zu dienen, sondern auch eine verbesserte präinterventionelle Patientenselektion vorzunehmen, muss in zukünftigen Studien gezeigt werden.

Für die Beurteilung des Nutzens einer Intervention, sollte nicht nur die Mortalität betrachtet werden, sondern auch das Auftreten von anderen Komplikationen der Herzinsuffizienz (u.a. Hospitalisierungen). Diese zusätzlichen klinischen Ereignisse haben wir in unserem Fall als gemeinsamen Endpunkt betrachtet. Wir konnten für diesen kombinierten Endpunkt erneut zwei Parameter identifizieren, die prognostische Relevanz vorwiesen. Wie in Bezug auf die Mortalität, war auch hier die NYHA-Klasse IV mit einer höheren Ereignisrate assoziiert. Ebenso verhielt es sich mit einem 3D-RVESVi von größer 70,6 ml/m². Zudem konnten sich beide Parameter auch in einer multivariaten Cox-Analyse als signifikant beweisen.

Wie oben bereits dargestellt, stellte eine hohe NYHA-Klasse durch die insgesamt schlechtere Ausgangslage des Patienten einen zu erwartenden Einfluss dar. Mit 70,6 ml/m² konnte für den 3D-RVESVi ein Grenzwert bestimmt werden, der auch mit einem signifikant schlechteren ereignisfreien Überleben vergesellschaftet war. Zhan et al. konnten anhand von MRT-gestützten Analyse ebenso eine Assoziation der Rechtsherzvolumina, wie auch einem vergrößertem RVESVi, mit einer höheren Mortalität nachweisen. Leider wurde hier aber lediglich die Gesamtmortalität betrachtet und nicht auf Komplikationen als kombinierter Endpunkt eingegangen (58). Wenn in der Systole hohe Volumina im rechten Ventrikel vorhanden sind, spricht das für einen deutlich veränderten Ventrikel mit pathologischem *Remodeling*. Die Volumenbelastung durch die chronische TI hat also schon zu Veränderungen im Myokard und der Ventrikelarchitektur geführt. In Zusammenhang mit einer wahrscheinlich dann auch chronisch schlechteren Auswurfleistung könnte ein hoher 3D-RVESVi Wert ein Indikator für bereits abgelaufene Umbauvorgänge sein. Je weiter fortgeschritten diese Entwicklung war, desto schlechter schien sie sich auch rückbilden zu können wenn die TI korrigiert wurde. Somit konnte bei einem 3D-RVESVi von >70,6 ml/m² davon ausgegangen werden, dass die Patienten ein schlechteres *reverses Remodeling* vorwiesen, und somit mit höherer Wahrscheinlichkeit Hospitalisierungen und andere Komplikationen erfuhren.

Interessant ist auch die Risikoreduktion für das Auftreten von Ereignissen mit zunehmendem Alter, die sich auch zusammen mit NYHA IV und 3D-RVESVi in der multivariaten Cox-Analyse signifikant zeigte. Bisher wurde kein solcher Trend in anderen Publikationen beschrieben. Da mit höherem Alter in der Regel die

Komorbiditäten und die Entwicklung von kardialen Pathologien zunehmen (60), könnte dieses Ergebnis ein Zufallsfund gewesen sein.

9.3.3 Einfluss der 3D-RVEF auf das klinische Outcome

Da wir mit 44% einen relevanten Grenzwert der 3D-RVEF identifizieren konnten, haben wir untersucht, inwiefern sich der entsprechende größere oder kleinerer Ausgangswert auf das postprozedurale klinische Outcome auswirkte.

Dass bei einer schlechteren 3D-RVEF (<44%) auch andere Parameter der rechtsventrikuläre Funktion eingeschränkt waren, ist nur logisch und die hohen systolischen Volumina, repräsentiert durch den 3D-RVESVi, sprachen auch für eine reduzierte Auswurfleistung im rechtsventrikulären Ausflusstrakt. Zudem wurde damit erneut die oben bereits erwähnte Hypothese gestützt, dass mit den beobachteten hohen Volumina eine geringe Fähigkeit zum *reverse Remodeling* assoziiert ist. Interessanterweise zeigte sich in der Gruppe mit eingeschränkterer rechtsventrikulärer Funktion auch eine geringere Erfolgsrate der Intervention mit höherem postprozeduralen TI-Graden, was auch im Zusammenhang mit dem schlechteren Outcome stehen könnte (51).

In beiden Gruppen konnten wir signifikante Verbesserungen der Symptomatik und körperlichen Leistungsfähigkeit (NYHA-Klasse, MLHFQ, Six-Minute-Walk-Distance) feststellen. Bei keinem der Parameter bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, weder zu Beginn noch bei der Nachsorge. Somit zeigte sich die Behandlung bezüglich der klinischen Parameter jeweils effektiv. Ob zu Beginn eine 3D-RVEF über oder unter 44% vorhanden war, schien für die Verbesserung der Symptomatik keinen relevanten Einfluss zu haben. Sorajja et al. (61) konnten aber zeigen, dass es durchaus einen Einfluss des Grades der Reduktion der TI auf die Zunahme der Lebensqualität gibt. Dort wurde gezeigt, dass Patienten mit einer TI-Reduktion um mindestens 2 Grade auch im Durchschnitt mehr Punkte beim *Kansas-City-Cardiomyopathie-Questionnaire* erreichten. Da wie oben genannt, die Patienten mit schlechterer 3D-RVEF auch weniger TI-Reduktion aufweisen konnten, könnte dies also doch auch einen Einfluss auf die Verbesserung der Lebensqualität haben. Die Verwendung unterschiedlicher Fragebögen könnte die divergierenden Resultate ebenso erklären.

Trotzdem kann zunächst anhand unserer Ergebnisse davon ausgegangen werden, dass der Grenzwert von 44% der 3D-RVEF zwar bezüglich des Gesamtüberlebens berücksichtigt werden sollte, aber Patienten unabhängig von der 3D-RVEF symptomatisch von einer T-TEER profitieren können.

9.3.4 Einfluss eines postinterventionellen 3D-RVEF-Abfalls auf das Outcome

Nach Auswertung unserer Daten stellten wir fest, dass es bei einigen Patienten im Verlauf zu einer Reduktion der 3D-RVEF kam. Diese Beobachtung mag zunächst eine ungünstige Entwicklung vermuten lassen, da es ja zu einer Verschlechterung eines wichtigen kardialen Funktionsparameters kam. Wie oben bereits erörtert vertreten wir aber die Hypothese, dass es sich hier um eine physiologische Reaktion auf die Reduktion der TI und gleichzeitig um ein Zeichen eines stattfindenden *reversen Remodelings* handelte. Um diese möglicherweise ungünstigen Auswirkungen eines Abfalls der 3D-RVEF zu untersuchen, führten wir einen Vergleich der Patienten mit und ohne 3D-RVEF-Abnahme durch.

Beim Vergleich beider Gruppen fiel auf, dass die Anzahl der Personen mit Reduktion der 3D-RVEF deutlich überwog. Auch waren bei den Patienten mit Abfall der 3D-RVEF deutlich mehr Frauen vertreten, allerdings zeigte sich bei anderen klinischen Ausgangsparametern kein signifikanter Unterschied, jedoch bei limitierter Gruppengröße.

Bezüglich der echokardiografischen Funktionsparameter konnten in der Gruppe mit 3D-RVEF-Abfall weniger pathologisch veränderte Ausgangswerte festgestellt werden. Vor allem die rechtsventrikuläre Funktion vor der Prozedur war deutlich besser. Hier könnte wie oben bereits erwähnt ein Zusammenhang mit der Fähigkeit zum reversen Remodeling bestehen. So könnte sich hier bestätigen, dass eine gewisse Grundfunktion des Ventrikels noch gegeben sein musste, um noch zur Rückbildung in der Lage zu sein (Vergleich mit Kresoja et al. (59)). Interessanterweise ergab sich auch ein Trend hinsichtlich eines größeren absoluten 3D-RVEF-Abfalls bei den Patienten mit einer TI-Reduktion um mindestens zwei Grade und auf Grad I im Vergleich zu einer geringeren TI-Reduktion. Somit schien eine effektive, erfolgreiche T-TEER mit einem entsprechendem Abfall der 3D-RVEF assoziiert zu sein. Leider wurde dieser Abfall der 3D-RVEF bisher in noch

keiner anderen Arbeit diskutiert, interessant wäre, ob sich dieses Ergebnis auch mittels MRT-Bildgebung reproduzieren ließe.

In Zusammenschau mit den oben diskutierten Überlegungen deutete dies erneut darauf hin, dass bei erfolgreicher Intervention kardiale Umbauvorgänge abliefen, die zu einer Abnahme der Funktionsparameter des rechten Ventrikels führten. Möglichweise liegt bei vorhandener höhergradige TI ein hyperkontraktiler Zustand vor, um überhaupt das nötige orthogonale Schlagvolumen in den Ausflusstrakt zu erreichen. Bei Wegfall der TI muss der Ventrikel dann entsprechen weniger Kontraktilität aufwenden, um das gleiche orthogonale Schlagvolumen zu pumpen.

In der Nachsorge zeigten beide Gruppen deutliche Verbesserungen der klinischen Parameter, wobei zwischen den Gruppen nie ein signifikanter Unterschied bestand. Somit ließ sich feststellen, dass ein Abfall der 3D-RVEF keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit der Patienten hatte. Ebenso konnten wir keinerlei signifikante Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben beziehungsweise das ereignisfreie Überleben feststellen. Insgesamt ließ sich daher kein ungünstiger Einfluss des 3D-RVEF-Abfalls nach T-TEER feststellen.

9.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Wir konnten bestätigen, dass es sich bei der T-TEER um eine kurz- und mittelfristig effektive und sichere Methode zur Behandlung der TI handelt. Die Patienten erfuhren durch die T-TEER eine deutliche Verbesserung ihrer Symptomatik, Leistungsfähigkeit sowie ihrer Lebensqualität. Wir konnten erstmals zeigen, dass dreidimensionale echokardiografische Parameter einen überlegenen prognostischen Wert gegenüber klassischen Parametern der rechtsventrikulären Funktion haben.

Als Mechanismus der pathophysiologischen Veränderungen bei hochgradiger TI ergaben sich erneut Hinweise, die für ein *reverses Remodeling* innerhalb des ersten postinterventionellen Monats sprechen. Im Zusammenhang hiermit stand wohl eine messbare Abnahme der globalen rechtsventrikulären Funktionsparameter, die aber insgesamt nicht zu einer Abnahme der Vorwärtspumpfunktion führte und damit eher eine adäquate Reaktion auf die Reduktion des Regurgitationsvolumens

darstellt. Diese hatte zudem keinen negativen Einfluss auf das ereignisfreie- oder Gesamtüberleben. Dabei schien die 3D-Echokardiografie vergleichbare Ergebnisse zu liefern wie zuvor die kardiale Magnetresonanztomographie, wobei letztere jedoch deutlich aufwändiger in der Durchführung ist als die transthorakale Echokardiografie.

Von den 2D-echokardiografisch diskutierten Vorhersageparametern konnte sich mittels 3D-Echokardiografie keiner als relevant reproduzieren. Stattdessen konnten wir neben einer NYHA-Klasse IV, die sich sowohl auf das ereignisfreie-, als auch auf das Gesamtüberleben negativ auswirkte, noch zwei weitere Faktoren identifizieren. Ein 3D-RVESVi von $>70,6$ ml/m² verschlechterte das ereignisfreie Überleben und könnte daher durchaus als wichtiger Prognoseparameter für die T-TEER Prozedur dienen. Bezüglich des Gesamtüberlebens ist davon auszugehen, dass Patienten mit einer 3D-RVEF $>45\%$ eine bessere Prognose nach T-TEER haben als Patienten mit 3D-RVEF $\leq 45\%$. Da aber auch diejenigen mit schlechterer rechtsventrikulärer Funktion eine Verbesserung ihrer Belastbarkeit und Lebensqualität erfuhren, könnte bei diesen Patienten die symptomatische Verbesserung durch die T-TEER im Vordergrund stehen.

Abschließend lässt sich sagen, dass das Ausmaß der Vorschädigung des rechten Ventrikels (repräsentiert durch größere Volumina, schlechtere Funktion) zusammen mit dem Grad der Herzinsuffizienz (höhere NYHA-Klassifikation) wohl Einfluss auf die Prognose nach T-TEER nahm. Allerdings sind noch bei weitem nicht alle Vorgänge verstanden, insbesondere der Ablauf und die Bedeutung des *reversen- Remodeling* nach Reduktion einer höhergradigen Insuffizienz. Auch ist die prognostische Verbesserung durch T-TEER noch so lange ungeklärt, bis die endgültigen Ergebnisse derzeit laufender randomisierter Studien vorliegen, wobei auch die kürzlich veröffentlichten Zwischenergebnisse der 1-Jahres-Nachbeobachtungszeiträume in einem hochselektierten Patientenkollektiv bisher keine prognostische Verbesserung im Vergleich zur konservativen Therapie zeigen konnte (61, 62). Entsprechend bedarf es aber noch weiterer Untersuchungen mit größeren und repräsentativeren Patientenkollektiven und längeren Nachbeobachtungszeiträumen. Dennoch deuten alle bisherigen Daten darauf hin, dass die Patienten zumindest bezüglich ihrer klinischen Situation von der Behandlung profitieren, unabhängig von ihrer echokardiografischen Ventrikelfunktion oder -größe. Unser erstmaliger Nachweis der Überlegenheit der

3D-Echokardiographie für die Prognosebestimmung in diesem vulnerablen Patientenkollektiv wird dazu beitragen, die geeignetsten Patienten für das T-TEER Verfahren zu identifizieren.

10 Literaturverzeichnis

1. Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P, et al. Surgery Does Not Improve Survival in Patients With Isolated Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(6):715-25.
2. Prihadi EA, Delgado V, Leon MB, et al. Morphologic Types of Tricuspid Regurgitation: Characteristics and Prognostic Implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):491-9.
3. Rodes-Cabau J, Taramasso M, O'Gara PT. Diagnosis and treatment of tricuspid valve disease: current and future perspectives. *Lancet*. 2016;388(10058):2431-42.
4. Arsalan M, Walther T, Smith RL, 2nd, Grayburn PA. Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2017;38(9):634-8.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
7. Dahou A, Levin D, Reisman M, Hahn RT. Anatomy and Physiology of the Tricuspid Valve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):458-68.
8. Park JB, Lee SP, Lee JH, et al. Quantification of Right Ventricular Volume and Function Using Single-Beat Three-Dimensional Echocardiography: A Validation Study with Cardiac Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(5):392-401.
9. Prihadi EA, Delgado V, Hahn RT, et al. Imaging Needs in Novel Transcatheter Tricuspid Valve Interventions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(5):736-54.
10. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(5):476-84.
11. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021.
12. Chikwe J, Itagaki S, Anyanwu A, Adams DH. Impact of Concomitant Tricuspid Annuloplasty on Tricuspid Regurgitation, Right Ventricular Function, and Pulmonary Artery Hypertension After Repair of Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1931-8.
13. Van de Veire NR, Braun J, Delgado V, et al. Tricuspid annuloplasty prevents right ventricular dilatation and progression of tricuspid regurgitation in patients with tricuspid annular dilatation undergoing mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(6):1431-9.
14. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):16-37.
15. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, et al. National Trends and Outcomes in Isolated Tricuspid Valve Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2953-60.
16. LaPar DJ, Likosky DS, Zhang M, et al. Development of a Risk Prediction Model and Clinical Risk Score for Isolated Tricuspid Valve Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(1):129-36.
17. Dreyfus J, Ghalem N, Garbarz E, et al. Timing of Referral of Patients With Severe Isolated Tricuspid Valve Regurgitation to Surgeons (from a French Nationwide Database). *Am J Cardiol*. 2018;122(2):323-6.

18. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, et al. German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;65(7):505-18.
19. Lankeit M, Keller K, Tschope C, Pieske B. [Medicinal treatment of tricuspid valve regurgitation]. *Herz.* 2017;42(7):634-43.
20. Santalo-Corcoy M, Asmarats L, Li CH, Arzamendi D. Catheter-based treatment of tricuspid regurgitation: state of the art. *Ann Transl Med.* 2020;8(15):964.
21. Chang CC, Veen KM, Hahn RT, et al. Uncertainties and challenges in surgical and transcatheter tricuspid valve therapy: a state-of-the-art expert review. *Eur Heart J.* 2020;41(20):1932-40.
22. Deuschl F, Schofer N, Lubos E, et al. MitraClip-data analysis of contemporary literature. *J Thorac Dis.* 2015;7(9):1509-17.
23. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307-18.
24. Rudolph V, Knap M, Franzen O, et al. Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2190-5.
25. Orban M, Besler C, Braun D, et al. Six-month outcome after transcatheter edge-to-edge repair of severe tricuspid regurgitation in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(6):1055-62.
26. Braun D, Nabauer M, Orban M, et al. Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation using the edge-to-edge repair technique. *EuroIntervention.* 2017;12(15):e1837-e44.
27. Braun D, Rommel KP, Orban M, et al. Acute and Short-Term Results of Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation Using the MitraClip XTR System. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(6):604-5.
28. Mehr M, Taramasso M, Besler C, et al. 1-Year Outcomes After Edge-to-Edge Valve Repair for Symptomatic Tricuspid Regurgitation: Results From the TriValve Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(15):1451-61.
29. Lurz P, Orban M, Besler C, et al. Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. *Eur Heart J.* 2020;41(29):2785-95.
30. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364(9):797-805.
31. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317(17):1098.
32. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016;15(2):155-63.
33. Condello F, Gitto M, Stefanini GG. Etiology, epidemiology, pathophysiology and management of tricuspid regurgitation: an overview. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(4):1115-42.
34. Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, et al. Sex-Specific Differences in Etiology and Prognosis in Patients With Significant Tricuspid Regurgitation. *Am J Cardiol.* 2021;147:109-15.
35. Muraru D, Badano LP, Nagata Y, et al. Development and prognostic validation of partition values to grade right ventricular dysfunction severity using 3D echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(1):10-21.
36. Taramasso M, Hahn RT, Alessandrini H, et al. The International Multicenter TriValve Registry: Which Patients Are Undergoing Transcatheter Tricuspid Repair? *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(19):1982-90.

37. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, et al. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019;13:1753944719870084.
38. Uszko-Lencer N, Mesquita R, Janssen E, et al. Reliability, construct validity and determinants of 6-minute walk test performance in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017;240:285-90.
39. Garin O, Herdman M, Vilagut G, et al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. *Heart Fail Rev*. 2014;19(3):359-67.
40. Garin O, Ferrer M, Pont A, et al. Disease-specific health-related quality of life questionnaires for heart failure: a systematic review with meta-analyses. *Qual Life Res*. 2009;18(1):71-85.
41. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303-71.
42. Sugiura A, Vogelhuber J, Ozturk C, et al. PASCAL versus MitraClip-XTR edge-to-edge device for the treatment of tricuspid regurgitation: a propensity-matched analysis. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(3):451-9.
43. Behlouli H, Feldman DE, Ducharme A, et al. Identifying relative cut-off scores with neural networks for interpretation of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:6242-6.
44. Casanova C, Celli BR, Barria P, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011;37(1):150-6.
45. Nickenig G, Weber M, Lurz P, et al. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet*. 2019;394(10213):2002-11.
46. Orban M, Braun D, Deseive S, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Tricuspid Regurgitation Is Associated With Right Ventricular Reverse Remodeling in Patients With Right-Sided Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):559-60.
47. Pleger ST, Schulz-Schönhagen M, Geis N, et al. One year clinical efficacy and reverse cardiac remodelling in patients with severe mitral regurgitation and reduced ejection fraction after MitraClip implantation. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(8):919-27.
48. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels. *Circulation*. 1996;94(4):683-9.
49. Rommel KP, Besler C, Noack T, et al. Physiological and Clinical Consequences of Right Ventricular Volume Overload Reduction After Transcatheter Treatment for Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(15):1423-34.
50. Prihadi EA, van der Bijl P, GURSOY E, et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *Eur Heart J*. 2018;39(39):3574-81.
51. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):405-9.
52. Bartko PE, Arfsten H, Frey MK, et al. Natural History of Functional Tricuspid Regurgitation: Implications of Quantitative Doppler Assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):389-97.
53. Besler C, Orban M, Rommel KP, et al. Predictors of Procedural and Clinical Outcomes in Patients With Symptomatic Tricuspid Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(12):1119-28.

54. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Superiority of Longitudinal Strain Over Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):e006894.
55. Hamada-Harimura Y, Seo Y, Ishizu T, et al. Incremental Prognostic Value of Right Ventricular Strain in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):e007249.
56. Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M, et al. Prognostic Implications of Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain in Patients With Significant Functional Tricuspid Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):e008666.
57. Karam N, Mehr M, Taramasso M, et al. Value of Echocardiographic Right Ventricular and Pulmonary Pressure Assessment in Predicting Transcatheter Tricuspid Repair Outcome. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(10):1251-61.
58. Zhan Y, Debs D, Khan MA, et al. Natural History of Functional Tricuspid Regurgitation Quantified by Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(11):1291-301.
59. Kresoja KP, Rommel KP, Lucke C, et al. Right Ventricular Contraction Patterns in Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Repair for Severe Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(14):1551-61.
60. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1999;83(6):897-902.
61. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, et al. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med*. 2023;388(20):1833-42.
62. Kodali SK, Hahn RT, Davidson CJ, et al. 1-Year Outcomes of Transcatheter Tricuspid Valve Repair. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1766-76.

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Doktorarbeit begleitet haben.

An erster Stelle möchte ich mich ganz besonders bei PD Dr. med. Mathias Orban für die hervorragende Betreuung, jeden Rat und seine Geduld bedanken. Weiter gilt mein Dank insbesondere auch Prof. Dr. med. Martin Orban. Die Umsetzung und Fertigstellung dieser Arbeit wäre ohne Begleitung beider nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Ehemann Alex bedanken, die mich immer unterstützen und mit viel Geduld, sowie Rat und Tat während des Studiums immer an meiner Seite standen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch meinen Freunden, speziell Dr. med. Lukas Stolz.

12 Hinweis auf Publikation und Eigenanteil der Co-Autorenschaft

Teilergebnisse dieser Doktorarbeit wurden bereits im Vorfeld im Rahmen eines Papers bei JACC: Cardiovascular Imaging veröffentlicht und können unter DOI 10.1016/j.jcmg.2021.06.026 eingesehen werden (siehe auch Abschnitt 15 Publikationsliste). Ich, Stefanie Herrmann, geb. Wolff, werde in dieser Veröffentlichung als Co-Autorin gelistet und möchte im Folgenden meinen Eigenanteil an dieser Publikation darstellen:

Von mir persönlich wurde zunächst die Auswahl und Auswertung des 3D-echokardiografischen Bildmaterials mittels 3D-Software durchgeführt. Auch die statistische Auswertung erfolgte im großen Maße durch mich selbst. Dabei stand mir mein Betreuer PD Dr. med. Mathias Orban, hauptsächlich auch bei der Interpretation, unterstützend zur Seite und verfasste schließlich auch die Publikation mit mir zusammen.

Diese Doktorarbeit stimmt inhaltlich mit den Ergebnissen der Publikation überein, wurde aber von mir eigenständig und ohne fremde Hilfe verfasst.

13 Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Herrmann Stefanie

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Einfluss der kathetergestützten edge-to-edge Trikuspidalklappenreparatur auf den rechten Ventrikel und die prognostische Aussagekraft von 3D-Echokardiografie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Steinach, den 20.10.24

Ort, Datum

Stefanie Herrmann

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

14 Lebenslauf

15 Publikationsliste

Orban M, Wolff S, Braun D, et al. Right Ventricular Function in Transcatheter Edge-to-Edge Tricuspid Valve Repair. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14(12):2477-9.