Aus der Klinik für Herzchirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H.-H. Sievers

In-vitro-Studie über die Anwendung der zentralen und parakommissuralen *Edge-to-edge*-Technik an der insuffizienten Trikuspidalklappe

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

-Aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von

Heidemarie Bohm

aus Rostock, geboren am 09. Juli 1987

Zürich, 27. Januar 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Paul Kremer

Tag der mündlichen Prüfung: 8.1.2016

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 8.1.2016

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Symbol- und Abkürzungsverzeichnis iii

1 Einleitung 1

1.1 Anatomie und Funktionsweise der rechten Atrioventrikularklappe 1
1.2 Pathogenese der Trikuspidalklappeninsuffizienz 2
1.3 Pathophysiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz 4
1.4 Klassifikation und Klinik 4
1.5 Epidemiologie 5
1.6 Therapieoptionen 7
1.6.1 Rekonstruktion 7
1.6.2 Klappenersatz 10
1.6.3 Transkatheter-Techniken 12
1.7 Fragestellung und Hypothese 13

2 Material und Methoden 15

2.1 Studiendesign 15
2.2 Die Herzklappenpräparation 15
2.2.1 Die porcinen Herzen 15
2.2.2 Die Klappenpräparation 15
2.3 Der Halteapparat 16
2.3.1 Der Haltering 16
2.3.2 Die Papillarmuskelbügel 17
2.3.3 Der Abstandshalter 17
2.3.4 Einnähen der Trikuspidalklappe in den Halteapparat 18
2.4 Versuchsaufbau und Datenerfassung 19
2.4.1 Der Pulsduplikator 19
2.4.2 Datenerfassung 19
2.4.3 Versuchsdurchführung 21

2.5 Auswertung . . . 23
2.5.1 Regurgitations-, Schließ- und Leckvolumen . . . 23
2.5.2 Druckgradient . . . 25
2.5.3 Klappenbewegung . . . 26
2.5.4 Statistik . . . 26

3 Ergebnisse **27**
3.1 Vorbemerkungen . . . 27
3.2 Die Volumina . . . 28
3.2.1 Die Flusskurve . . . 28
3.2.2 Das Regurgitationsvolumen . . . 29
3.2.3 Das Schließvolumen . . . 30
3.2.4 Das Leckvolumen . . . 31
3.3 Die Druckdifferenz . . . 32
3.3.1 Der Druckgradient zwischen Vorhof und Kammer . . . 32
3.3.2 Die Veränderungen über die Versuchsreihe . . . 33
3.4 Die Klappenbewegung . . . 35

4 Diskussion **38**
4.1 Diskussion der Methode . . . 38
4.2 Die Reduktion des Regurgitationsvolumens . . . 40
4.3 Die Veränderungen im Schließvolumen . . . 43
4.4 Die Reduktion des Leckvolumens . . . 43
4.5 Der Anstieg der Druckdifferenz . . . 44
4.6 Schlussfolgerung . . . 47

5 Zusammenfassung **49**

Literaturverzeichnis **I**

A Anhang **XIV**
A.1 Die Volumina . . . XIV
A.2 Die Druckdifferenz zwischen Vorhof und Kammer . . . XVI
A.3 Ergebnisse des *Wilcoxon-Tests* . . . XVIII

Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

N	Native Klappe
PDa-pE	Papillarmuskeldislokation nach apikal mit parakommissuraler *Edge-to-edge*-Technik
PDa-zE	Papillarmuskeldislokation nach apikal mit zentraler *Edge-to-edge*-Technik
PDa	Papillarmuskeldislokation nach apikal
PDb-pE	Papillarmuskeldislokation nach basal mit parakommissuraler *Edge-to-edge*-Technik
PDb-zE	Papillarmuskeldislokation nach basal mit zentraler *Edge-to-edge*-Technik
PDb	Papillarmuskeldislokation nach basal
bpm	engl. beats per minute, deutsch Schläge pro Minute
KÖF	Klappenöffnungsfläche

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Funktionsweise der rechten Atrioventrikularklappe

Die rechte Atrioventrikularklappe liegt im Ostium atrioventriculare dextrum zwischen dem rechten Vorhof und dem rechten Ventrikel. Sie besteht aus drei Klappensegeln: einem anterioren, einem posterioren und einem septalen, die im Annulus fibrosus in der Klappenebene aufgehängt sind. Sie sind membranartige Auffaltungen des Endokards [86]. Die Gebiete des Klappenrings zwischen den Segeln sind die Kommissuren. Es gibt eine anteroseptale, eine anteroposteriore und eine posteroseptale Kommissur [90]. Jedes Segel ist über mehrere Sehnenfäden (Chordae tendineae) mit den Papillarmuskeln verbunden. Die Papillarmuskeln sind Ausstülpungen des Myokards und lassen sich ebenso in anteriore, posteriore und septale Papillarmuskeln unterteilen. Die Sehnenfäden können auch direkt der Ventrikelwand entspringen [25]. Wegen ihrer drei Klappensegel wird die rechte Atrioventrikularklappe auch Trikuspidalklappe genannt [86].

Der fibröse Annulus der Trikuspidalklappe ist nicht rund, sondern zweigipflig oder sattelartig mit seinen höchsten, nahe zum Vorhof gelegenen Punkten anteroseptal und posterolateral. Die tiefsten, am dichtesten zur Herzspitze gelegenen Punkte befinden sich posteroseptal und anterolateral [36, 101]. Der Annulus ist auch nicht starr, sondern kontrahiert während jedes Herzzyklus. Er ist am weitesten in der späten Diastole, kontrahiert dann mit einem minimalen Durchmesser in der Mitte der Systole und hat seinen zweiten maximalen Durchmesser in der frühen Diastole [36, 98]. Über alle Phasen gemittelt misst die Klappenöffnungsfläche (KÖF) 10-12 cm^2 [6, 98, 101].

Die Basen der Klappensegel sind mit dem Klappenring und der subendothelialen Schicht verwachsen. Das anteriore Klappensegel ist das größte der drei Segel. Das posteriore Segel ist gekennzeichnet durch besonders große Einkerbungen und wird daher in mehrere

Segmente unterteilt, die auch *scallops*[1] genannt werden. Anzahl und Größe der Segmente sind von Segel zu Segel verschieden. Das septale Segel ist in der Regel das kleinste Segel, wobei die Größen insgesamt variieren können [90]. Die Segelfläche lässt sich in die Basis des Segels, die raue Zone und die helle Zone unterteilen. An der Basis ist das Klappensegel verdickt und besitzt zum Teil noch Herzmuskulatur und Blutgefäße. Die raue Zone ist der ebenso verdickte apikale Segelrand und die helle Zone beschreibt den durchscheinenden Teil des Segels [25].

Eine Trikuspidalklappe besitzt durchschnittlich 25 Chordae tendineae, von denen etwa sieben zum anterioren Segel führen, neun zum septalen und drei zu den Kommissuren [90]. Die Chordae tendineae vom Typ 1 sind am häufigsten vertreten und strahlen in den Randbereich des Segels ein, die vom Typ 2 in den Übergang zum Mittelteil (helle Zone) und die vom Typ 3 in die Unterseite des Mittelteils und die Basis. Die Papillarmuskeln liegen unterhalb der Kommissuren, sodass sie Sehnenfäden von jeweils zwei Segeln erhalten. Die posterioren und septalen Papillarmuskeln sind häufig sehr klein oder fehlen, sodass dann die Sehnenfäden direkt aus den Trabekeln der Ventrikelmuskulatur hervorgehen [25].

Die rechte Atrioventrikularklappe dient dem Verschluss des rechten Ventrikels in Richtung rechter Vorhof während der Auswurfphase des Herzens, der Systole [25]. Während der Diastole, der Füllungsphase, ist die Trikuspidalklappe geöffnet. Ihre Segel ragen in den rechten Ventrikel, sodass Blut in die rechte Herzkammer strömen kann. Dabei leistet die Kontraktion des rechten Vorhofs den letzten Beitrag zur Ventrikelfüllung. In der Systole schließt sich die Trikuspidalklappe und verhindert so den Rückstrom des Blutes in den rechten Vorhof. Dabei sind die Papillarmuskeln angespannt und verhindern ein Durchschlagen der Klappensegel über den Klappenring hinaus [86].

1.2 Pathogenese der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz lässt sich in primäre, auch organische Trikuspidalklappeninsuffizienz, und sekundäre (auch funktionelle) Trikuspidalinsuffizienz unterteilen. Bei der primären Form ist die Klappe aufgrund eines intrinsischen Klappenfehlers undicht [7]. Ursächlich kann es sich dabei um Fehlbildungen des Herzens, wie zum Beispiel den Morbus Ebstein, das hypoplastische Linksherz-Syndrom, einen Ventrikelseptumdefekt oder einen Vorhofseptumdefekt handeln [89]. Eine strukturelle Malformation kann aber auch rheuma-

[1] engl. für Bögen

tisch bedingt sein, infolge eines nicht penetrierenden Thoraxtraumas auftreten oder sich aus einer infektiösen Endokarditis entwickeln [42]. Mögliche Ursachen sind des Weiteren ein Vorhofmyxom, ein Karzinoidtumor, intrakardiale Schrittmacherkabel [78] und selten zum Beispiel ein Systemischer Lupus Erythematodes oder eine Sklerodermie [89]. Strukturelle Schäden können sich als fehlerhaft ausgeprägte Segel oder Chordae darstellen, als Defekte im Segel oder als Segelprolaps [89]. Letzterer ist besonders häufig beschrieben bei traumatischer Trikuspidalklappeninsuffizienz [62, 66], hypoplastischem Linksherz-Syndrom [9, 96] und degenerativer Klappenerkrankung [62].

Die funktionelle oder auch sekundäre Form hingegen ist eine Folgeerkrankung bei bereits bestehender Herz- oder Lungenerkrankung. Führt diese zu pulmonalem Hypertonus und Rechtsherzdilatation, entstehen auch ein dilatierter Trikuspidalklappenannulus und als Folge die Regurgitation [89]. Die Trikuspidalklappeninsuffizienz tritt häufig bei Patienten mit Mitralstenose [44] und -insuffizienz auf [17]. Die Schwere der aus dem linksseitigen Klappenfehler resultierenden pulmonalen Hypertonie korreliert mit dem Schweregrad der funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz [77]. Allerdings konnte 1994 in einer Doppler-basierten Studie festgestellt werden, dass pulmonale Hypertonie keine zwingende Voraussetzung für Trikuspidalklappeninsuffizienz ist [83].

Die Pathogenese der funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz ist nicht in ihrer Gänze verstanden. Viele Studien belegen den direkten Zusammenhang zwischen der Dilatation des Trikuspidalklappenannulus und der Entstehung von Trikuspidalklappeninsuffizienz. Bereits 1974 korrigierten Carpentier *et al.* [15] insuffiziente Trikuspidalklappen erfolgreich mithilfe einer Annuloplastie, weil sie die Aufweitung des Annulus als Ursache für die Regurgitation erkannten. In späteren Untersuchungen bestätigte sich dann diese Annahme [83, 98, 102]. Zudem entdeckten Fukuda *et al.* [36] und Ton-Nu *et al.* [101] unabhängig voneinander, dass bei funktioneller Trikuspidalklappeninsuffizienz der Annulus nicht nur dilatiert, sondern sich auch seine Form verändert. Ausgehend von der normalen Sattelform wird er planarer, weiter und runder. Außerdem wurde herausgefunden, dass sich bei Patienten mit Trikuspidalinsuffizienz der Annulus während eines Herzzyklus weniger kontrahiert als beim Gesunden [36]. In einem Teil der Fälle führt die Dilatation des Annulus noch zusätzlich zu einem Segelprolaps [23, 99].

Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass sowohl der veränderte Klappenannulus als auch die Dysfunktion und Dilatation des rechten und linken Ventrikels ursächlich für die Trikuspidalinsuffizienz sind. So zeigt sich in einer echokardiographischen Studie von Seo *et al.* [88], dass der Grund für die Regurgitation der insuffizienten Trikuspidalklappe die inkom-

plette Koaptation der Klappensegel ist. Dieses Phänomen ist zum einen auf den dilatierten Klappenannulus, zum anderen auf den durch Ventrikeldilatation und -dysfunktion auf die Segel ausgeübten Zug zurückzuführen. Dieses sogenannte *tethering*[2] hindert die Segelflächen an einer korrekten Annäherung. Spinner *et al.* [93] fanden heraus, dass neben einem dilatierten Annulus auch die alleinige Lageänderung der Papillarmuskeln zu signifikanter Regurgitation führen kann, und auch Fukuda *et al.* [34, 35, 37] und Kim *et al.* [58] sehen in ihren Studien einen engen Zusammenhang zwischen *tethering* und Trikuspidalinsuffizienz. Tatsächlich messbar war bisher, dass die linksventrikuläre Dilatation zur Entfernung des septalen rechtsventrikulären Papillarmuskels von der septalen Wand führt und so zum Mechanismus der Trikuspidalklappeninsuffizienz beiträgt [94].

1.3 Pathophysiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz ist die Unfähigkeit der Klappe, während der Systole komplett zu schließen, sodass das im rechten Ventrikel befindliche Blut in den rechten Vorhof und das venöse Gefäßsystem regurgitiert wird. Durch diesen Rückstrom kommt es zu einer Volumenbelastung des gesamten rechten Herzens und dadurch zu dessen Dilatation und Hypertrophie [71, 76]. Die Vorhofdruckkurve nähert sich der Ventrikeldruckkurve an. Deshalb ist die Druckbelastung des rechten Vorhofs abhängig vom systolischen Druck des rechten Ventrikels [76]. Je schwerer die Trikuspidalklappeninsuffizienz, desto näher liegen die beiden Druckkurven beieinander [13]. Liegt keine pulmonale Hypertonie vor, wird die Trikuspidalklappeninsuffizienz lange toleriert. Ist dies jedoch der Fall, ist die Druckerhöhung im rechten Ventrikel und Vorhof entsprechend größer und es kommt zur Abnahme des Herzzeitvolumens und zur venösen Einflussstauung [76].

1.4 Klassifikation und Klinik

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz lässt sich echokardiographisch in drei beziehungsweise vier Grade einteilen. Eine Möglichkeit ist die Einteilung in leicht, mittelgradig und hochgradig, wobei viele Kriterien, wie zum Beispiel Jetfläche[3] und Größe des Vorhofs, in diese Klassifikation eingehen [3]. Auch die Einteilung nur nach Jetfläche und -breite in die Grade

[2] engl. für Anbindung
[3] Jet: die mittels Farbdoppler sichtbar gemachte Refluxfahne

I-IV ist gebräuchlich [29]. Bisher konnte sich keines der Kriterien als führend durchsetzen, weshalb eine einheitliche Einteilung fehlt [3].

Die Klinik der Trikuspidalklappeninsuffizienz wird zum einen durch den Schweregrad der Insuffizienz, zum anderen durch eine bestehende oder nicht bestehende pulmonale Hypertonie bestimmt. Die leichte bis mittelgradige isolierte Trikuspidalklappeninsuffizienz ist nur wenig symptomatisch. Die schwere chronische oder akute Form hingegen kann ausgeprägte Symptome der Rechtsherzinsuffizienz verursachen. Liegt eine pulmonale Hypertonie vor, ist die Symptomatik entsprechend schwerer [48]. Die Patienten leiden unter venöser Stauung im großen Kreislauf. Diese kann sich durch zervikales und abdominelles Druckgefühl, Müdigkeit und eingeschränkte Leistungsfähigkeit äußern. Sie geht mit Dyspnoe, Ödemen, Aszites und kongestiver Hepatosplenomegalie einher und kann zu Nieren- und Leberinsuffizienz bis hin zur Leberzirrhose führen [48, 76]. Bei erheblicher Steigerung des venösen Druckes können auch ein Pleura- und Perikarderguss entstehen [48]. Das Bild des späten Stadiums ist geprägt durch Kachexie, Zyanose und Ikterus. Häufig liegt ein Vorhofflimmern vor [89]. In seltenen Fällen klagen die Patienten über Pulsationen am Hals durch die Dilatation der Jugularvenen [13].

1.5 Epidemiologie

Viele Studien zur Epidemiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz sind durch die geringe Zahl eingeschlossener Patienten und durch die Beschränkung auf spezielle Patientengruppen limitiert. Die Angaben zur Prävalenz variieren je nach Studie und Alter der Patientengruppe zwischen 35 und 100 %, wobei sie mit dem Alter zunimmt [2, 53, 60, 91]. Eine leichte, mit dem Klappenschluss assoziierte Insuffizienz wird jedoch beim normalen Herzen fast immer festgestellt, was die zum Teil sehr hohe stadienunabhängige Prävalenz erklärt [29, 53]. Die größte Studie zur Trikuspidalinsuffizienz veröffentlichten Singh *et al.* [91] im Jahr 1999. In dieser Studie war bei 3589 Männern und Frauen in einem mittleren Alter von 54 ± 10 Jahren in 82,0 % der Männer und in 85,7 % der Frauen eine Trikuspidalklappeninsuffizienz echokardiographisch nachweisbar. Bei Singh *et al.* wurde die Trikuspidalinsuffizienz in die Gruppen *Trace*[4], *Mild*[5], *Moderate*[6] und *Severe*[7] unterteilt. Die Prävalenz der relevanten Trikuspidalklappeninsuffizienz (*Mild*, *Moderate* und *Severe*)

[4] engl. für Spur
[5] engl. für leicht
[6] engl. für mittel
[7] engl. für schwer

betrug 14,8 % bei Männern und 18,4 % bei Frauen. Altersabhängig ermittelten sie in der untersuchten Gruppe Prävalenzen von 13-25,8 % für *Mild* und 0-1,5 % für *Moderate* und *Severe*. Die Trikuspidalinsuffizienz tritt häufig gemeinsam mit der Mitralklappeninsuffizienz auf [84, 102].

Da nicht jede detektierte Trikuspidalklappeninsuffizienz symptomatisch wird, tritt sie hinter den linksseitigen Klappenfehlern hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung deutlich zurück [48]. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes beträgt die Anzahl der Fälle, in denen eine Trikuspidalklappenkrankheit als Hauptdiagnose eines im Krankenhaus vollstationären Patienten angegeben wurde, 1342 Fälle im Jahr 2012. Im Vergleich dazu waren Mitralklappenkrankheiten in 17132 Fällen Hauptdiagnose und Aortenklappenkrankheiten in 60640 Fällen [95]. Wie oft eine Erkrankung der Trikuspidalklappe als Nebendiagnose auftritt, ist nicht ersichtlich. Angesichts der niedrigeren Fallzahlen für klinisch relevante Trikuspidalklappenerkrankungen spielt die Trikuspidalklappenchirurgie auf dem Gesamtgebiet der Herzchirurgie eine untergeordnete Rolle. So wurden in Deutschland im Jahr 2013 insgesamt 54262 koronarchirurgische Eingriffe unternommen und 21245 isolierte und kombinierte Aortenklappeneingriffe durchgeführt, aber nur 2792 an der Trikuspidalklappe. Die Mortalitäten für Eingriffe an der Trikuspidalklappe liegen entscheidend über denen an anderen Klappen. 2013 betrug die Mortalität für einen isolierten Eingriff an der Aortenklappe, Rekonstruktionen und Klappenersatz zusammengefasst, mit Sternotomie 3,1 %. Für den vergleichbaren Eingriff an der Trikuspidalklappe jedoch 10,6 % [39]. Patienten, die zusätzlich zu einem Mitralklappenfehler unter Trikuspidalklappeninsuffizienz leiden, haben bei einem kombinierten Eingriff mit einer Mortalität von ca. 12 % eine besonders schlechte Prognose [89]. Müssen Patienten in einem zweiten Eingriff an der Trikuspidalklappe operiert werden, steigt die Krankenhausmortalität auf 37-50 % [47, 69].

Zum Einfluss der Trikuspidalklappeninsuffizienz auf das Langzeitüberleben, unabhängig von assoziierten Erkrankungen, gibt es eine Studie von Nath *et al.* [74]. Bei 5223 hauptsächlich männlichen Teilnehmern mit einem mittleren Alter von 66,5 ± 12,8 Jahren sank die Ein-Jahres-Überlebensrate, unabhängig von pulmonalem Hypertonus und linksventrikulärer Ejektionsfraktion, mit zunehmendem Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz. In der untersuchten Gruppe betrug sie ohne Trikuspidalinsuffizienz 91,7 %, mit leichter Insuffizienz 90,3 7%, mit moderater 78,9 % und mit schwerer Insuffizienz nur 63,9 %.

1.6 Therapieoptionen

Die medikamentöse Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz ist eine rein symptomatische Diuretikatherapie. Diese verursacht jedoch einen Abfall des rechtsventrikulären Füllungsdrucks und vermindert so die Pumpleistung des Herzens. Auch die Korrektur der assoziiert vorliegenden linksseitigen Klappenfehler kann zwar die Nachlast des rechten Ventrikels senken, ist aber keine Garantie dafür, dass die Trikuspidalinsuffizienz vollständig verschwindet. Allerdings besteht diese Möglichkeit bei geringgradiger Insuffizienz [10, 89]. Deshalb ist die chirurgische Therapie vor allem beim Vorliegen eines zusätzlichen, ebenso zu operierenden linksseitigen Klappenfehlers indiziert, aber auch ohne linksseitige Klappenkorrektur ist eine Operation der Trikuspidalklappe zu empfehlen, wenn diese symptomatisch ist [42, 49, 54]. Den Zugang zur Klappe liefert dann eine Sternotomie oder eine minimalinvasive Thorakotomie [89].

1.6.1 Rekonstruktion

Die Rekonstruktion der Trikuspidalklappe kann auf drei Ebenen stattfinden - dem Annulus, der Kommissur und den Klappensegeln. Sie kann sich sowohl auf eine Ebene beschränken als auch auf mehreren Ebenen kombiniert stattfinden. Um den Annulus zu rekonstruieren, werden sowohl Ringe, Bänder und Perikard eingesetzt als auch die Technik nach De Vega angewandt. Auf der Ebene der Kommissur wird mithilfe der Annuloraphie nach Kay rekonstruiert und die *Edge-to-edge*[8]-Technik adressiert die Klappensegel. Die noch nicht etablierte *double orifice valve*-Technik, die auch den Annulus adressiert und eine Klappe mit zwei Öffnungen erzeugt, wurde 2012 erstmals durch Hetzer *et al.* beschrieben [46]. In den folgenden Absätzen werden die einzelnen Techniken jeweils genauer beschrieben.

Ringe und Bänder

Annuloplastieringe und -bänder werden mithilfe mehrerer Matratzennähte am Annulus befestigt. Die Verkleinerung wird dadurch erreicht, dass der Klappenannulus in größeren Abständen durchstochen wird als der benutzte Ring beziehungsweise das Band, wobei die Raffung am stärksten im Bereich des posterioren Segels erfolgt und der Bereich um den AV-Knoten nicht durchstochen wird [89]. Die Ringe unterscheiden sich vor allem in der

[8] engl. für Rand-an-Rand

Festigkeit ihres Materials. Der Carpentier-Edwards-Ring ist der am längsten benutzte Annuloplastiering und ist rigide gefertigt [10, 14]. Eine neuere Entwicklung, der MC3-Ring, ist ebenso unverformbar gearbeitet und zudem der dreidimensionalen Form des Trikuspidalklappenannulus nachempfunden. Er soll so bei moderater bis schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz die natürliche Konfiguration des dilatierten Annulus wiederherstellen [32]. Das Cosgrove-Edwards-Band hingegen, das ursprünglich für die Rekonstruktion der Mitralklappe entwickelt wurde, ist aus flexiblem Polyester-Velours, um die physiologische Bewegung des Trikuspidalklappenannulus nicht zu behindern [19, 41]. Ebenso flexibel ist der 3 mm dicke, zirkuläre Duran-Ring aus Dacron-Velours, der in alle Richtungen verformbar ist und dessen Umfang bis zu 10 % zunehmen kann [27].

Soll die Insuffizienz um mehrere Grade reduziert und dauerhaft korrigiert werden, eignet sich das Einnähen von festen oder flexiblen Ringen am besten [89]. Sowohl der Carpentier-Edwards-Ring als auch das Cosgrove-Edwards-Band haben im Vergleich zur De Vega-Technik und zur Peri-Guard-Annuloplastie (s.u.) deutlich bessere Ergebnisse geliefert. Obwohl auch sie keine vollständige Remission erzeugen konnten, blieb der postoperative Grad der Regurgitation in Langzeitstudien annähernd konstant [26, 75, 97]. 85 % der Patienten mit Ringannuloplastie waren nach sechs Jahren ohne Insuffizienz dritten oder vierten Grades [69]. Der MC3-Ring ist trotz seiner anatomischen Bauform dem Carpentier-Edwards-Ring nicht überlegen. Das postoperative Muster des Wiederauftretens der Insuffizienz ist wie bei den beiden anderen Modellen durch frühen Wiederauftritt und anschließende Konstanz gekennzeichnet [75].

Peri-Guard

Die Peri-Guard-Annuloplastie ist eine patientenspezifische, halbkreisförmige Annuloplastie, die mit Rinderperikard realisiert wird. Bei dieser Methode wird ein Perikardstreifen mithilfe von zwei Nahtlinien am Annulus fixiert und dieser so in seinem Durchmesser verringert. Sie findet an der Mitral- und Trikuspidalklappe Verwendung [8, 24]. In Studien lieferte die Peri-Guard-Annuloplastie schlechte Langzeitergebnisse. Über die Zeit steigt der Grad der Insuffizienz nach anfänglich postoperativ guten Ergebnissen schnell und deutlich wieder an. Deshalb wird von der Technik abgeraten [8, 69].

De Vega

Bei der De Vega-Methode werden zwei Fäden im Bereich des Übergangs vom Annulus zur Wand des rechten Ventrikels von der anteroseptalen zur posteroseptalen Kommissur geführt, straff gezogen und verknotet. Das wirkt wie eine Tabaksbeutelnaht, sodass der Annulus mit Ausnahme des septalen Anteils gerafft wird [10, 89]. Die De Vega-Technik bietet sich für die Korrektur leichter bis moderater Dilatation des Annulus an [18]. Sie sollte nur dann benutzt werden, wenn die Dilatation des Annulus nur vorübergehend erwartet wird, wie zum Beispiel bei einer leichten Trikuspidalinsuffizienz, die sich nach einer Mitralklappenkorrektur wieder erholt [28, 89]. McCarthy *et al.* [69] raten aufgrund ihrer schlechten Langzeitergebnisse mit De Vega auch von dieser Methode ab.

Annuloraphie nach Kay

Die Bikuspidalisation oder auch Annuloraphie nach Kay erzeugt eine bikuspide Klappe. Um dies zu erreichen, wird der Annulus im Bereich des posterioren Segels mithilfe einer Matratzennaht so weit gerafft, dass das posteriore Segel verschwindet. Um eine korrekte Annäherung der verbleibenden Segel zueinander zu erreichen, muss oftmals noch ein Annuloplastiering eingesetzt werden. Das Verfahren eignet sich bei leichter Dilatation des Annulus [56]. Die fortschreitende Aufdehnung des Klappenrings kann allein durch die Bikuspidalisation aber nicht sicher verhindert werden [10, 89].

Die *Edge-to-edge*-Technik

Bei der *Edge-to-edge*-Technik werden die Mittelpunkte der drei Segelränder miteinander vernäht, sodass eine kleeblattförmige Öffnungsfläche entsteht, weshalb sie zum Teil auch als *clover technique*[9] bezeichnet wird. Sie entwickelte sich aus dem Alfieri-Stich für die Mitralklappe, bei dem ebenso die Segelränder aneinander genäht werden [33]. Die *clover technique* wurde zuerst im Jahr 2003 veröffentlicht, damals von mehreren Gruppen und in Verbindung mit posttraumatischer Trikuspidalinsuffizienz [4] und angeborenen Herzfehlern [38]. Bereits 1996 wurde die *Edge-to-edge*-Technik bei posttraumatischer Trikuspidalinsuffizienz eingesetzt. Damals wurden aber erst zwei Segel miteinander vernäht [66]. In der Regel wird sie mit einer Annuloplastie kombiniert, weshalb ihr Anteil am Therapieerfolg

[9] engl. für Kleeblatt-Technik

nicht eindeutig ist. Mögliche Komplikation der Methode ist das Erzeugen einer Trikuspidalklappenstenose [22, 61, 62].

Die *double orifice valve*-Technik

Bei der erstmals im Jahr 2012 veröffentlichten *double orifice valve*[10]-Technik verbindet eine kurze Naht die Mitte des anterioren Annulus mit einem Punkt am gegenüberliegenden septalen Annulus. Die Naht teilt die Klappe in zwei Öffnungen. Bei besonders dilatiertem Klappenring kann eine zusätzliche Matratzennaht die ursprüngliche Naht verlängern, um Dichtigkeit zu erreichen. Die Technik eignet sich für moderate bis schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz. Bei den so behandelten Patienten erzeugte sie keine Stenosen und die Reoperationsfreiheit lag bei 100 % nach einer mittleren Nachverfolgungszeit von 4 Jahren. Es verblieb aber immer eine Restinsuffizienz [46].

1.6.2 Klappenersatz

Das Einsetzen einer Klappenprothese, biologisch oder mechanisch, oder einer allogenen Klappe stellt eine weitere Option in der Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz dar [89]. Der Klappenersatz kommt vor allem dann in Frage, wenn die Dilatation des Annulus oder die strukturellen Schäden am Klappenapparat so weitreichend sind, dass eine Rekonstruktion technisch nicht mehr erfolgversprechend ist [55, 80]. Die Klappensegel und subvalvulären Strukturen bleiben dabei erhalten, um den AV-Knoten und das Reizleitungssystem während des Nähens vor Verletzungen zu schützen. Eine weitere Möglichkeit, dies möglichst zu verhindern, besteht darin, die Operation am schlagenden Herzen durchzuführen, sodass fehlerhafte Stiche sofort detektiert werden können [89]. Möglich ist auch, nicht die gesamte Trikuspidalklappe zu erhalten, sondern sie zu explantieren und nur ein Segment im Bereich von AV-Knoten und Reizleitungsbündel an der Ventrikelwand zu belassen [72]. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Klappenarten genauer beleuchtet.

[10] engl. für Klappe mit zwei Öffnungen

Mechanische Klappen

Die ersten mechanischen Klappen, auch Kunstklappen genannt, waren Kugelklappen und Flügelklappen, durch die das Blut seitlich hindurchströmte. Heute werden aufgrund der Studienlage Zweiflügelklappen eingesetzt, die eine größere, zentrale Öffnungsfläche bieten und weniger thrombogen sind als die ersten Modelle [70, 92]. Sie werden mithilfe von unterbrochenen Matratzennähten am Annulus befestigt. Lediglich im Bereich des septalen Segels wird die Prothese mit dem Segelmaterial vernäht, um einem AV-Block vorzubeugen [16, 55]. Mit der Implantation einer mechanischen Klappe ist der Patient zu lebenslanger Antikoagulation gezwungen [70].

Biologische Klappen

Die biologischen Klappen sind Schweineherzklappen oder Klappen aus Rinderperikard, für die keine dauerhafte Antikoagulation benötigt wird [31, 70]. Sie werden ebenfalls unter Aussparung des septalen Anteils mit multiplen Nähten in den Trikuspidalklappenannulus eingenäht [72].

Allogene Transplantation

Die Transplantation einer allogenen Mitralklappe in der Trikuspidalklappenposition ist ebenso möglich. Dazu werden die Mitralklappensegel in den Trikuspidalklappenannulus eingenäht und die Papillarmuskeln der Spenderklappe entweder an den Papillarmuskeln der Trikuspidalklappe befestigt oder durch eine Öffnung in der rechtsventrikulären Wand gezogen und außenseitig fixiert. Zusätzlich wird ein Annuloplastiering eingesetzt, um die Dilatation des Annulus zu verhindern [50, 79].

Vergleich der Klappenprothesen

Aktuelle Studien zeigen, dass biologische und mechanische Klappen gleiche Langzeitergebnisse liefern [16, 40, 92]. Zwar bestand lange Zeit das Problem, dass die mechanischen Klappen zu extrem leichter Thrombosierung neigten [103], jedoch sind die heute eingesetzten Doppelflügelklappen deutlich weniger anfällig dafür [55, 73, 92]. Thrombenbildung

kommt zwar an der mechanischen Klappe noch immer häufiger vor als an der biologischen, dafür unterliegen biologische Klappen aber wesentlich öfter als mechanische einer strukturellen Degeneration. Das Risiko für eine Reoperation ist deshalb bei biologischen Prothesen in einigen Studien höher als bei mechanischen und ihre Haltbarkeit damit geringer [16, 92]. In einer 2012 veröffentlichten Studie von Garatti *et al.* [40] zeigen sich jedoch keine Unterschiede in der Reoperationsfreiheit mehr. Die Ergebnisse, die sowohl biologische als auch mechanische Klappen liefern, sind mit einer 10-Jahresüberlebensrate von 60-84 % [16, 40, 81] und einer Inzidenzrate Klappen-assoziierter Zwischenfälle von ca. 1 % der Patienten pro Jahr insgesamt zufriedenstellend .

Eine allogene Mitralklappe wird selten eingesetzt, da zunächst eine Spenderklappe verfügbar sein muss. Zudem ist ihre Implantation viel komplizierter als die einer biologischen oder mechanischen Klappe, da die Papillarmuskeln an der anatomisch korrekten Stelle fixiert werden müssen, damit die Klappe nicht insuffizient ist. Diese Position ist jedoch nicht ohne weiteres zu identifizieren. Außerdem muss zusätzlich zur eigentlichen Prozedur noch ein Annuloplastiering eingesetzt werden, sodass sich diese Therapieoption gegenüber anderen nicht durchgesetzt hat [89].

1.6.3 Transkatheter-Techniken

Der Einsatz von Transkatheter-Techniken zur Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz ist Gegenstand aktueller Forschung. Die technische Herangehensweise an das Problem ist dabei sehr verschieden. Bisher umgesetzt worden sind die jeweils kathetergestützte Klappenrekonstruktion, die Implantation von Klappen und die Annuloplastie. Die aktuell bedeutendste Methode ist die *valve-in-valve implantation*[11], also die kathetergestützte Implantation einer Herzklappe in eine nicht mehr funktionsfähige Bioklappe. Die Methode wurde bereits an mindestens 71 Patienten durchgeführt [43]. Eine erfolgreiche, kathetergestützte Rekonstruktion der Trikuspidalklappe wurde erst einmalig von Schofer et al. beschrieben. Die Gruppe hat es geschafft eine Trikuspidalklappe mit dem *Mitralign*[12] System über eine Annulusraffung erfolgreich zu bikuspidalisieren [87].

Weitere Ansätze sind die transjuguläre Implantation von heterotop in die superiore und inferiore Vena cava eingelegten Kunstklappen [64], die transapikale, minimalinvasive kathetergestützte Implantation einer Trikuspidalklappe [45] und die transatriale, intraperi-

[11] engl. für Klappe-in-Klappe-Implantation
[12] Medizinprodukthersteller, Tewksbury, Massachusetts, USA

kardiale Annuloplastie, bei der mithilfe eines Katheters der Annulus punktuell gerafft wird [82]. Die letzten beiden genannten Techniken sind bisher nur im Tiermodell getestet worden und allen beschriebenen Verfahren fehlt es noch an mittel- und langfristigen Daten, sodass es sich um noch nicht etablierte Methoden handelt.

1.7 Fragestellung und Hypothese

In der chirurgischen Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz werden heute hauptsächlich Annuloplastietechniken eingesetzt. Diese können in der Regel nur den Schweregrad der Insuffizienz verringern [69], sie aber nicht vollständig therapieren. Grund dafür ist, dass die Dilatation des Klappenannulus, die durch die Annuloplastie korrigiert wird, nicht die gesamte Pathologie beschreibt, sondern noch weitere anatomische Ebenen, vor allem die Ventrikel mit den Papillarmuskeln, an der Insuffizienzentstehung beteiligt sind. Bislang existiert aber keine alternative Rekonstruktionstechnik, die bessere Ergebnisse liefert als die Annuloplastien [75]. Auch der Trikuspidalklappenersatz kann die Rekonstruktion nicht ersetzen, da es sich dabei um ein noch komplizierteres und risikoreicheres Verfahren handelt [55, 80].

Eine noch nicht umfassend in Studien beleuchtete Technik zur Rekonstruktion ist die *Edge-to-edge*-Technik. Sie entstammt der Mitralklappenchirurgie, wo sie erfolgreich angewandt wird [5, 11], und hat viele Vorzüge. Sie ist einfach reproduzierbar und benötigt keine langen Operationszeiten. Es ist denkbar, sie am schlagenden Herzen, minimalinvasiv oder sogar in Transkathetertechnik durchzuführen. Außerdem ergänzt sie die Annuloplastie, indem sie die Klappe auf Ebene der Klappensegel zusätzlich zur Ebene des Klappenannulus rekonstruiert. Bisher wird in der Therapie der Trikuspidalinsuffizienz nur die zentrale *Edge-to-edge*-Technik als sogenannte *clover technique* eingesetzt. Sie wird fast immer mit einer Annuloplastie kombiniert angewandt, weshalb ihr Beitrag zum Therapieerfolg nicht ganz klar ist.

Zusätzlich gibt es noch die Möglichkeit, die *Edge-to-edge*-Technik nicht als *clover technique* mit zentraler Naht, sondern als parakommissurale Technik einzusetzen, wie beim parakommissuralen Alfieri-Stich aus der Mitralchirurgie, bei welchem die Segelränder anstatt in der Mitte im Bereich der Kommissuren miteinander vernäht werden [33]. Diese Methode hat sich bisher in der Trikuspidalklappenchirurgie nicht etabliert. Bei beiden Varianten wird offensichtlich die Klappenöffnungsfläche verkleinert. Daher besteht prinzipiell die Gefahr,

eine Trikuspidalklappenstenose zu verursachen. In der Literatur ist das Auftreten einer relevanten Stenose bisher aber nicht beschrieben.

Das führt zu der Hypothese, dass die zentrale und parakommissurale *Edge-to-edge*-Technik signifikant die Regurgitation der insuffizienten Trikuspidalklappe verringern ohne den transvalvulären Druckgradienten klinisch relevant anzuheben. Ziel der Studie ist es, *in vitro* zwei wichtige Pathologien der Trikuspidalinsuffizienz - den Segelprolaps und das *tethering* zu erzeugen und die Anwendung der *Edge-to-edge*-Techniken an den insuffizienten Klappen zu untersuchen, damit ihre Wirksamkeit besser beurteilt werden kann und Klarheit darüber geschaffen wird, inwieweit die beiden Techniken das Spektrum der Trikuspidalklappenchirurgie erweitern können.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

An 14 porcinen Trikuspidalklappen wurden *in vitro* durch Papillarmuskeldislokation nach apikal und basal Klappeninsuffizienzen erzeugt. An den Klappen wurden dann jeweils die zentrale und parakommissurale *Edge-to-edge*-Technik angewandt und die Regurgitationsvolumina und transvalvulären Druckgradienten in einem Pulsduplikator untersucht. Sie wurden untereinander und mit denen normal konfigurierter Klappen verglichen.

2.2 Die Herzklappenpräparation

2.2.1 Die porcinen Herzen

Für eine hämodynamische *In-vitro*-Untersuchung der rechten Atrioventrikularklappe bietet sich die Nutzung porciner Herzklappen aufgrund ihrer guten Verfügbarkeit und anatomischen Ähnlichkeit mit der menschlichen Klappe an [12, 20]. Die porcinen Herzen stammten von Schlachttieren der Schlachterei Pirdzuhn (Todesfelde, Deutschland). Sie waren vor der Präparation tiefgefroren konserviert und wurden am jeweiligen Versuchstag aufgetaut.

2.2.2 Die Klappenpräparation

Für jede Versuchsreihe wurde eine Trikuspidalklappe mitsamt Klappenannulus, den drei Klappensegeln, den Chordae tendineae und dem Papillarmuskelapparat frei präpariert, um sie im Anschluss auf den Haltering aufnähen zu können. Dazu wurden sowohl linker Vorhof als auch linker Ventrikel entfernt. Um Zugang zum rechten Vorhof zu bekommen, wurden

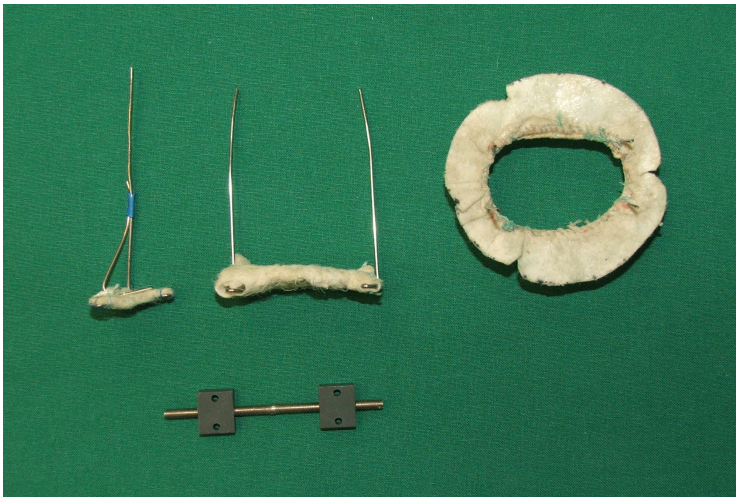

Abb. 2.1: Die Strukturen des Halteapparats: In der oberen Reihe von links nach rechts Bügelform I, Bügelform II und Haltering mit angenähtem Filzstreifen, in der unteren Reihe der Abstandshalter.

die Venae cavae an der herzabgewandten Seite eröffnet und das Vorhofohr abgetrennt. Der nun sichtbare Trikuspidalklappenannulus konnte mit einem Zentimeter Sicherheitsabstand umschnitten werden. Vom Truncus pulmonalis aus erfolgte ein Schnitt entlang des Ventrikelseptums nach apikal, bis die Papillarmuskeln offen lagen. Der Trikuspidalklappenkomplex konnte nun unter Sicht frei präpariert werden. Die Papillarmuskeln der jeweiligen anterioren, posterioren und septalen Papillarmuskelgruppe wurden im Block präpariert. Die Blöcke mussten möglichst klein sein, da sich das Muskelgewebe nahe am Ansatz des Sehnenfadens besser nähen lässt. An dieser Stelle ist das Endokard verdickt und verhindert, dass der Faden den Muskel einreißt. Um ein spannungsfreies Annähen des Annulus an den Haltering zu ermöglichen, musste zudem der Klappenring so gut wie möglich von der umliegenden Muskulatur befreit werden. Die Herzüberreste wurden verworfen.

2.3 Der Halteapparat

2.3.1 Der Haltering

Der in Abbildung 2.1 oben rechts gezeigte Haltering ist der anatomischen Form des Trikuspidalklappenrings angepasst und dementsprechend bohnenförmig. Sein geringster Durchmesser beträgt 3,1 cm, der maximale 4,2 cm. Die Größe des Halterings entspricht etwa

der Größe des am ersten Versuchstag präparierten Trikuspidalklappenannulus. Der Haltering besteht aus rostfreiem Edelstahldraht und ist mit Baumwolle umwickelt. Er dient als Nahtring, an dem der Klappenring befestigt wurde, und besitzt vier kleine Löcher. In diesen wurden mithilfe von speziellen Halterungen die Bügel für die Papillarmuskeln höhenverstellbar fixiert. Sie liegen dort, wo sich am anatomischen Präparat die Kommissuren befinden. Ein zusätzliches, septal gelegenes Loch wurde benutzt, da der septale Papillarmuskelapparat bei nahezu allen Klappen sehr breit war und der Bügel für die septalen Papillarmuskeln dann doppelt im Ring befestigt werden musste. Außenseitig ist um den Haltering ein Filzstreifen genäht, der beim Einbau der Klappe in den Pulsduplikator verhindert, dass Flüssigkeit an der Klappe vorbeiströmt anstatt hindurch. Zur besseren Dichtigkeit ist der Filz mit Silikon versiegelt.

2.3.2 Die Papillarmuskelbügel

Der fertige Halteapparat besitzt neben dem Haltering noch drei Bügel, auf die die Papillarmuskeln aufgenäht werden. Die Bügel können unterschiedlich geformt sein. Bügelform I (Abbildung 2.1 oben links) besteht aus einem Haltestab und einer halbkreisförmigen Auflagefläche, auf der die Papillarmuskeln aufsitzen. Den Rahmen der Auflagefläche bildet der Draht und ihre Fläche ein aufgenähter Filz. Die Auflagefläche wird durch einen weiteren, mit einem Gummischlauch fixierten, gewinkelten Draht am Haltestab abgestützt, um das Verbiegen des Konstruktes zu minimieren. Bügelform I ist in mehreren Größen vorhanden. Bügelform II (Abbildung 2.1 oben, Mitte) besteht aus zwei Haltestäben und einer rechteckigen Auflagefläche. Die Haltestäbe beider Bügelformen sind lang genug, um der Länge der Papillarmuskeln gerecht zu werden und um diese nach apikal dislozieren zu können.

2.3.3 Der Abstandshalter

Die Haltestäbe und die zusätzlichen, gewinkelten Drähte verhinderten allzu große Bewegungen des Bügels während der Versuche im Pulsduplikator, sodass die Segel nicht durchschlagen konnten. Vor allem bei großen Klappen genügte aber die auf sie wirkende Kraft, um die Haltestäbe während jedes Klappenschlusses nach innen zu verbiegen. Der Grad der erzielten Papillarmuskeldislokation wäre dadurch verringert worden, weshalb im entsprechenden Fall zusätzlich ein längenverstellbarer Abstandshalter, dargestellt in Abbildung 2.1 unten, unter die Auflageflächen genäht wurde. Dieser konnte die Papillarmuskeln gegeneinander abstützen und so ein Verbiegen nach innen verhindern.

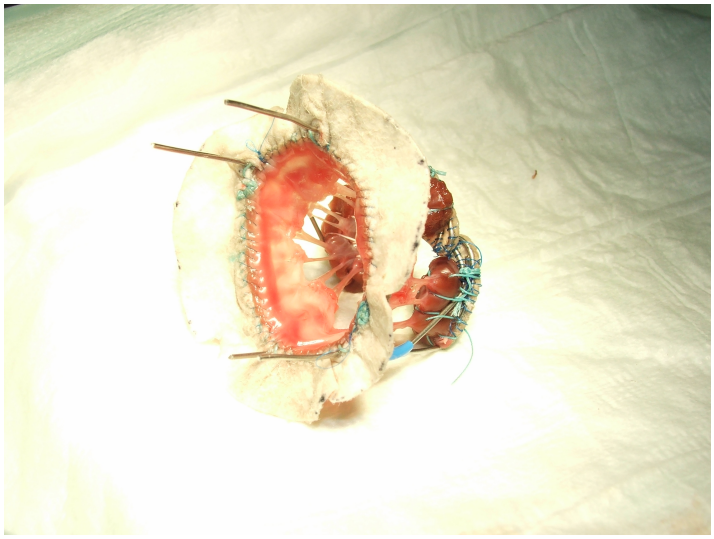

Abb. 2.2: Die präparierte Trikuspidalklappe im Halteapparat fixiert.

2.3.4 Einnähen der Trikuspidalklappe in den Halteapparat

Zuerst wurden die drei Kommissuren der Klappe ermittelt und an den korrespondierenden Stellen des Halterings mit drei 6/0-Prolene-Fäden (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) fixiert. Von diesen Punkten ausgehend wurde der Klappenring mit denselben Fäden, fortlaufend und mit Stichen im Abstand von 1-2 mm komplett am Haltering festgenäht. War die Klappe sehr groß, musste sie unter Umständen gerafft werden. Um die Papillarmuskeln an die Papillarmuskelbügel zu nähen, wurden die in Form und Größe geeigneten Bügel ausgewählt und entsprechend der Länge der Papillarmuskeln und Chordae tendineae im Haltering fixiert. Mithilfe von 2/0-Seracor Nahtmaterial (Serag Wiessner, Naila, Deutschland) wurden die Papillarmuskeln mit fortlaufender Naht am Filz der Bügel befestigt. Dabei musste die Muskulatur möglichst nah am Sehnenfaden durchstochen werden, da das Muskelgewebe der Zugbelastung im Pulsduplikator sonst nicht stand hielt und unter dem Faden riss, sodass der Papillarmuskel sich vom Bügel löste. War das Gewebe besonders weich oder wenig Platz zum Stechen, konnte es auch mit dem Faden umschlungen werden. Abbildung 2.2 zeigt die fertig im Halteapparat eingebaute Klappe.

2.4 Versuchsaufbau und Datenerfassung

2.4.1 Der Pulsduplikator

Die Versuche wurden an einem Pulsduplikator zur Linksherz-Simulation durchgeführt [85]. Die Abbildung 2.3 auf Seite 20 zeigt einen schematischen Aufbau dieser Apparatur. Ein offenes Reservoir (1), in dem die Höhe der Flüssigkeit einstellbar ist, simuliert die atriale Vorlast. Von dort aus führen zwei Zuflüsse analog zu den Lungenvenen in die Kammer für die linke Atrioventrikularklappe (2). Hier wurde in unserem Fall die Trikuspidalklappe eingesetzt. Vor der Kammer war eine Hochgeschwindigkeitskamera angebracht, die die Klappenbewegungen der Trikuspidalklappe festhielt. Bei Bedarf kann die Kamera auch hinter ein Fenster an der Aortenklappenkammer gesetzt werden. Der Pulsduplikator läuft mithilfe einer kurvengesteuerten Kolbenpumpe mit kurzhubigem Membrankolben (3), der von einer Steuerscheibe (4) angetrieben wird. Die Steuerscheibe ist austauschbar, sodass unterschiedliche Schlagvolumina erzeugt werden können. Die Pumpe generiert einen pulsatilen Fluss, der der Volumenkurve des Herzens angeglichen und frequenzvariabel ist. Angeschlossen an die Pumpe ist eine verstellbare Luftkammer (5), die die Ventrikelelastizität nachahmt und verhindert, dass es in der Systole zu Druck- und Flussschwankungen kommt. In der Kammer darüber (6) sitzt eine freistehende, zwischen zwei Klappenhalterungen fixierte, künstliche Aortenklappe. In der Kammer kann auch eine biologische Aortenklappe untersucht werden. In diesem Fall kann sie mit physiologischer Kochsalzlösung befüllt werden, damit die Klappe nicht austrocknet. Am oberen Ende der Klappenhalterung befindet sich eine Umlenkkammer (7) mit einem optischen Fenster, das Beobachtung und Dokumentation der Aortenklappe ermöglicht. Hinter dem Fenster kann die Hochgeschwindigkeitskamera angebracht werden. Den diastolischen Druck erzeugt eine höhenvariable Wassersäule (8) über der Kammer für die Aortenklappe. Diese Wassersäule korrespondiert mit einer justierbaren Luftkammer (9), wodurch die Compliance der Aorta simuliert wird. Der periphere Widerstand wird mithilfe eines speziell entwickelten Widerstandselements (10) nachgestellt. Durch einen Überlauf (11) an der Wassersäule gelangt die Flüssigkeit wieder in das offene Reservoir.

2.4.2 Datenerfassung

Im Rahmen der Versuche wurden die Volumenströme an der Trikuspidalklappe, der transvalvuläre Druckgradient und die Bewegungen der Klappensegel erfasst. Die Testung der

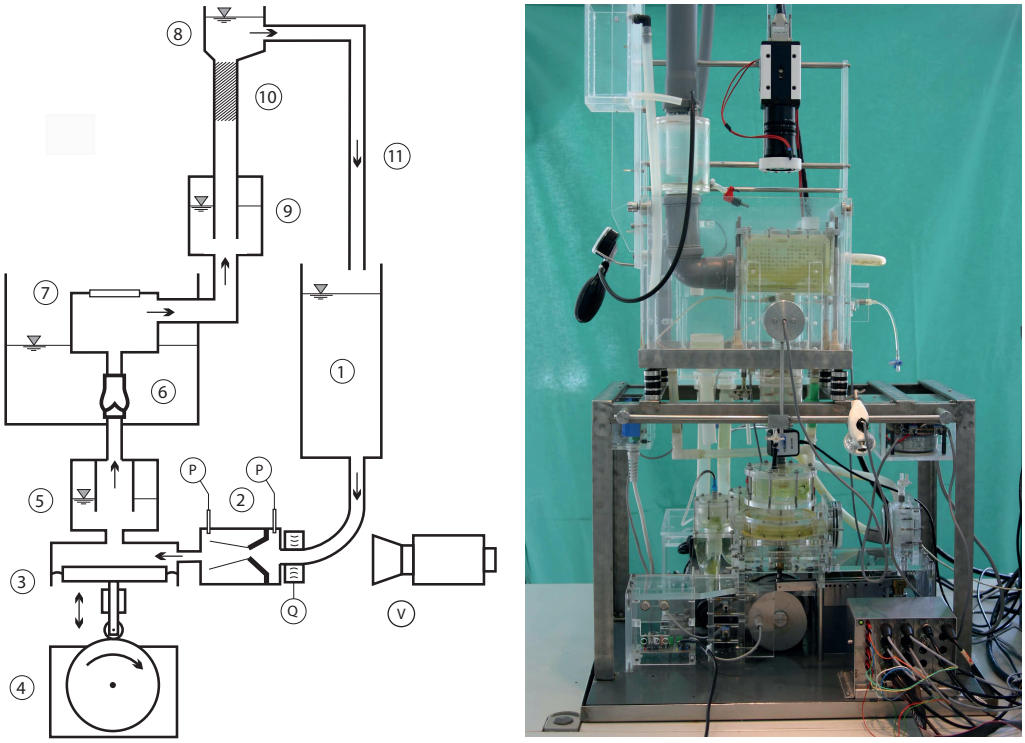

Abb. 2.3: Schematische und photographische Darstellung des Pulsduplikators mit offenem Reservoir (1), Kammer für die Trikuspidalklappe (2), Kolbenpumpe mit kurzhubigem Membrankolben (3) und Steuerscheibe (4), Luftkammer (5), Aortenklappenkammer (6), Umlenkkammer (7), Wassersäule (8), Luftkammer (9), Widerstandselement (10), Überlauf (11), Drucksensoren (P), Flusssensor (Q) und Hochgeschwindigkeitskamera (V), umgezeichnet nach [85]

Klappe erfolgte gemäß ISO 5840 [51], der Norm für die Testung von Herzklappen.

Volumenfluss

Der Fluss an der Trikuspidalklappe wurde mit dem Ultraschall-Flussmessgerät TS-410 (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) ermittelt. Der Sensor befand sich auf einem der zwei Zuflüsse zur Kammer für die Trikuspidalklappe, wie Abbildung 2.3 zeigt. Er detektiert den Fluss sowohl in positiver (auf die Klappe zu) als auch in negativer Richtung (von der Klappe weg).

Druckgradient

Zwei Sensoren der Marke Envec Ceracore M (Endress+Hauser, Maulburg, Deutschland) erfassten den Druck in der Kammer für die Trikuspidalklappe jeweils vor und hinter der eingebauten Klappe (siehe auch Abbildung 2.3 auf Seite 20). Die Drucksensoren befinden sich an Kanülen, die mit dem Flusssystem verbunden sind.

Klappenbewegung

Die Bewegungen der Klappensegel wurden mithilfe einer Hochgeschwindigkeitskamera, der Motionscope HR-1000 (Redlake Imaging Corp., Morgan Hill, CA, USA), mit einer Frequenz von 500 Bildern pro Sekunde dokumentiert. Die Kamera war vor der Kammer für die Trikuspidalklappe angebracht und zeichnete die Klappenbewegungen von der atrialen Seite her auf. Sie ist in Abbildung 2.3 auf Seite 20 dargestellt. Die gewonnenen Videodaten wurden anschließend digitalisiert.

2.4.3 Versuchsdurchführung

Für jeden Einzelversuch wurden die Klappen in den Pulsduplikator eingesetzt und bei einem systolischen Druck von 125 mmHg und einem diastolischen Druck von 80 mmHg, einer Frequenz von 64 bpm und einem Schlagvolumen von 70 ml untersucht. Die jeweiligen Messungen erfolgten über zehn Herzzyklen [51]. Bei der Testflüssigkeit handelte es sich um physiologische Kochsalzlösung. Alle Versuche fanden bei Umgebungstemperatur statt.

Die *Edge-to-edge*-Technik

Die *Edge-to-edge*-Technik ist vom Alfieri-Stich abgeleitet. Bei diesem handelt es sich um eine chirurgische Technik, die Mitralklappe zu rekonstruieren. Ihr Name geht zurück auf den italienischen Chirurgen Ottavio Alfieri, der die Technik mit seiner Gruppe 1995 das erste Mal beschrieb [33]. Synonym kann auch hier die Bezeichnung *Edge-to-edge*-Technik verwendet werden. Bei dieser Methode wird der freie Rand des Segels mit der korrespondierenden Stelle auf dem gegenüberliegenden Segel vernäht. Der Alfieri-Stich kann sowohl zentral als auch parakommissural angewandt werden, sodass entweder eine doppelte oder

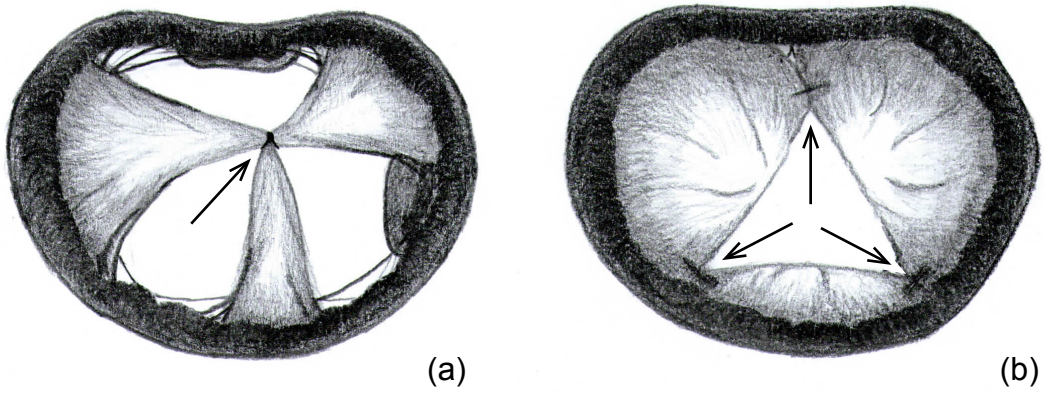

Abb. 2.4: Schematische Darstellung der zentralen (a) und parakommissuralen (b) *Edge-to-edge*-Technik an der Trikuspidalklappe. Blick auf die geöffnete Klappe in Richtung Herzkammer. Die Pfeile weisen auf die Nahtstellen.

verkleinerte Klappenöffnungsfläche entsteht. Um gute Resultate zu erzielen, muss er jedoch mit einer Annuloplastie kombiniert werden [5, 65]. Weniger erfolgreich war die Methode im Falle von ischämischer Mitralklappeninsuffizienz und bei dilatativer Kardiomyopathie [11, 65].

Angelehnt an den zentralen Alfieri-Stich wurde die zentrale *Edge-to-edge*-Technik an der Trikuspidalklappe eingesetzt. Diese Technik wurde bereits in der Einleitung beschrieben und wird zum Teil auch *clover technique* genannt [4, 22, 38, 61]. Für den zentralen Stich wurden in dieser Versuchsreihe alle drei Segel jeweils in der Mitte des freien Randes gegriffen und mit einem einzigen Knoten zusammengefasst, sodass eine kleeblattförmige Öffnungsfläche entstand. Bei dem verwendeten Nahtmaterial handelte es sich um eine 5/0-Prolene-Naht (Ethicon, Norderstedt, Deutschland).

Bei der parakommissuralen Methode (abgeleitet vom parakommissuralen Alfieri-Stich) wurden die gegenüberliegenden Ränder der Segel nahe an den Kommissuren, auf Höhe des ersten einstrahlenden Sehnenfadens miteinander vernäht, sodass eine verkleinerte Öffnungsfläche erzeugt wurde. Wiederum wurde eine 5/0-Prolene-Naht verwendet und drei Einzelknoten gemacht, jeweils einer an jeder Kommissur.

Die Versuchsreihe

Die Versuchsreihe wurde nach folgendem Schema durchgeführt:

1. Messung der nativen Trikuspidalklappe
2. Dislokation der Papillarmuskeln nach basal (in Richtung Herzbasis), Messung der insuffizienten Klappe
3. Anwendung der zentralen *Edge-to-edge*-Technik bei Papillarmuskeldislokation nach basal, Messung der operierten Klappe
4. Anwendung der parakommissuralen *Edge-to-edge*-Technik bei Papillarmuskeldislokation nach basal, Messung der operierten Klappe
5. Dislokation der Papillarmuskeln nach apikal (in Richtung Herzspitze) unter Beibehaltung des parakommissuralen Stichs, Messung der operierten Klappe
6. Anwendung der zentralen *Edge-to-edge*-Technik bei nach apikal dislozierten Papillarmuskeln, Messung der operierten Klappe
7. Entfernung des Nahtmaterials unter Beibehaltung der Papillarmuskeldislokation nach apikal, Messung der insuffizienten Klappe

2.5 Auswertung

2.5.1 Regurgitations-, Schließ- und Leckvolumen

Abbildung 2.5 zeigt beispielhaft den Volumenfluss über eine insuffiziente Trikuspidalklappe während eineinhalb Herzzyklen. Der negative Fluss beschreibt die Regurgitation der Klappe während der Systole. Der Rückstrom zwischen A und B ist das physiologische Schließvolumen, das auch bei einer normalen Trikuspidalklappe zu sehen ist. Der Bereich zwischen B und C bildet das Leckvolumen ab.

Regurgitations-, Schließ- und Leckvolumen wurden in jedem Einzelversuch bestimmt. Das Schließvolumen wird begrenzt durch die Punkte A und B, das Leckvolumen durch die

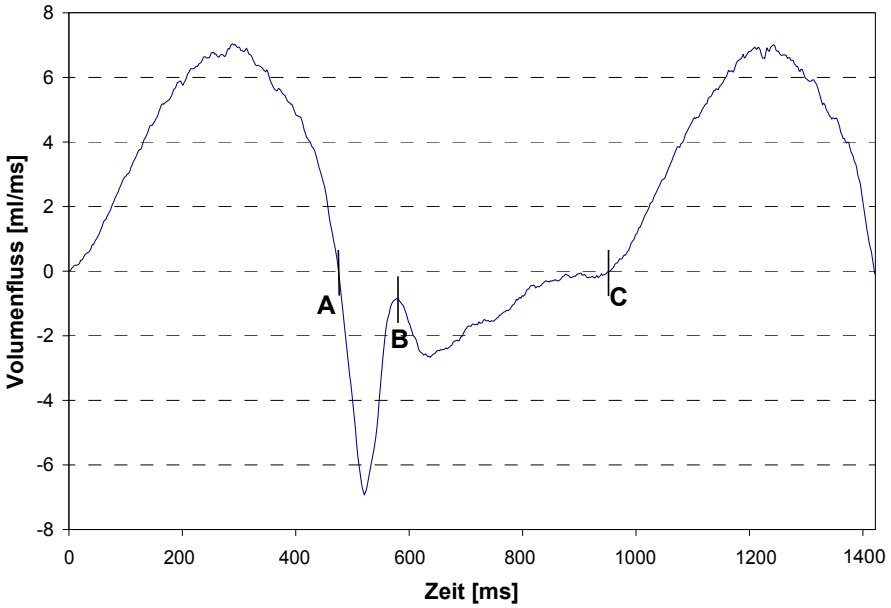

Abb. 2.5: Volumenfluss über die insuffiziente Trikuspidalklappe in Abhängigkeit von der Zeit. Dauer ca. 1,5 Herzzyklen. Beginn mit der Diastole. A: Beginn der Systole, B: Grenze zwischen Schließ- und Leckvolumen, C: Ende der Systole.

Punkte B und C. Beide Volumina wurden durch numerische Integration des entsprechenden Abschnitts ermittelt. Das Regurgitationsvolumen ist die Summe dieser beiden. Die Punkte wurden wie folgt festgelegt:

- A ist der erste Nulldurchgang von positiv nach negativ.
- B wird bestimmt durch den nächsten darauf folgenden Nulldurchgang oder, sollte außer Punkt C kein weiterer Nulldurchgang vorliegen, durch das nächstfolgende große lokale Maximum.
- C ist der letzte Nulldurchgang von negativ nach positiv.

Da der Sensor nur an einem von zwei Zuflüssen zur Trikuspidalklappe den Fluss bestimmt, die beiden Zuleitungen aber den gleichen Durchmesser besitzen und davon auszugehen ist, dass sie das gleiche Volumen fördern, wurden die erhaltenen Volumina mit zwei multipliziert.

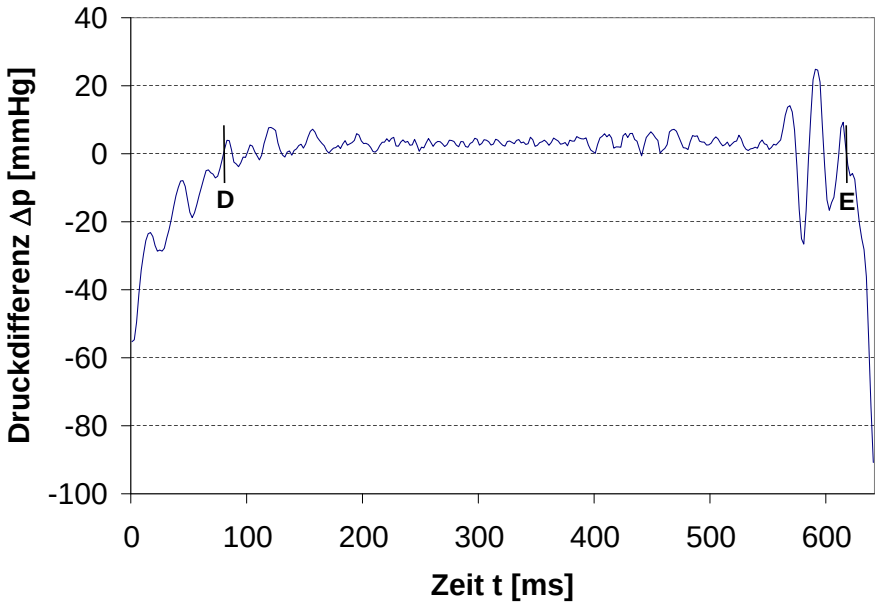

Abb. 2.6: Druckgradient über die insuffiziente Trikuspidalklappe in Abhängigkeit von der Zeit während der Diastole. D: Beginn der Diastole, E: Ende der Diastole.

2.5.2 Druckgradient

Für den Erhalt der diastolischen Druckdifferenz zwischen Vorhof und Ventrikel wird der Druck hinter der Klappenebene (analog zum Ventrikeldruck) subtrahiert vom Druck vor der Klappenebene (analog zum Vorhofdruck). Der Kurvenverlauf während der Diastole ist beispielhaft in Abbildung 2.6 dargestellt. Die Kurve ist wiederum die einer insuffizienten Klappe. Die Differenz in der Diastole ist positiv, sodass der Ventrikel sich mit Flüssigkeit füllt. Für jeden Einzelversuch ist die mittlere Druckdifferenz im Intervall von D bis E ermittelt worden. Die Punkte D und E beschreiben Beginn und Ende der Diastole und werden wie folgt definiert:

- D ist der erste Nulldurchgang der Druckdifferenz während eines Zyklus. Der ventrikuläre Druck fällt unter den atrialen, wodurch die Druckdifferenz positiv wird.

- E ist der letzte Nulldurchgang der Druckdifferenz während eines Zyklus. Der atriale Druck fällt unter den ventrikulären, wodurch die Druckdifferenz negativ wird.

2.5.3 Klappenbewegung

Die Aufnahme der Trikuspidalklappe mithilfe der Hochgeschwindigkeitskamera diente der optischen Kontrolle der Klappenbewegung und der Fehlersuche. Mithilfe des Bildes konnten die Ursachen für Undichtigkeiten erkannt und so die Klappe in eine möglichst suffiziente Ausgangsposition gebracht werden. Ein Segelprolaps und sich gegenüberliegende Segelränder, die nicht komplett einander angenähert waren, sind in den Aufnahmen gut zu identifizieren.

2.5.4 Statistik

Da die gewonnenen Daten zu Regurgitations-, Schließ- und Leckvolumina sowie den Druckdifferenzen schon aufgrund der unterschiedlichen Herzgrößen sehr stark streuen, wurden sie zunächst mithilfe des *Friedman-Tests* für gepaarte Stichproben auf Gleichheit des Lageparameters hin untersucht. Als Folgetest bei vorhandener Signifikanz diente der *Wilcoxon-Test* für verbundene Stichproben. Werte von $p < 0{,}05$ wurden als signifikant betrachtet. Im Folgenden werden die Daten, wenn nicht anders beschrieben, als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Vorbemerkungen

Im folgenden Abschnitt sind den verschiedenen Teilversuchen Abkürzungen zugeordnet. *N* ist die native Klappe. *PD* steht für Papillarmuskeldislokation, *PDb* entsprechend für Papillarmuskeldislokation nach basal und *PDa* für Papillarmuskeldislokation nach apikal. Der Zusatz *zE* entspricht der zentralen *Edge-to-edge*-Technik, *pE* steht für die parakommissurale *Edge-to-edge*-Technik.

Von den 14 getesteten Klappen wurde bei zwei Klappen keine Dichtigkeit erreicht, sodass für die Auswertung der nativen Trikuspidalklappen 12 Werte zur Verfügung stehen. An den 12 Klappen sind 10 Papillarmuskeldislokationen nach basal durchgeführt worden, da dieser Teilversuch erst später in die Versuchsreihe aufgenommen wurde. Die Papillarmuskeldislokation nach apikal wurde in 11 Fällen auswertbar durchgeführt. In einem Fall musste der Versuchsteil ausgelassen werden, da sich im Verlauf der Versuchsreihe ein irreparabler Defekt in einem der Klappensegel gebildet hatte und die Klappe so für den Versuchsteil unbrauchbar geworden war. An den 10 Klappen mit nach basal dislozierten Papillarmuskeln wurden vollständig die zentrale und parakommissurale *Edge-to-edge*-Technik angewandt und an den 11 Klappen mit nach apikal dislozierten Papillarmuskeln ebenfalls in 11 Fällen die zentrale und die parakommissurale *Edge-to-edge*-Technik unternommen. Die parakommissurale Methode wurde erst ab der zweiten auswertbaren Versuchsreihe, jedoch an einer Klappe zweimal durchgeführt.

Tab. 3.1: Anzahl auswertbarer Teilversuche

	N	*PDb*	*PDb-zE*	*PDb-pE*	*PDa*	*PDa-zE*	*PDa-pE*
Anzahl	12	10	10	10	11	11	11

3.2 Die Volumina

3.2.1 Die Flusskurve

Mithilfe der Flusskurven, die durch die Messung des Volumenflusses entstanden sind, können Regurgitations-, Schließ- und Leckvolumina jeder Klappe über die einzelnen Versuchsteile hinweg verfolgt werden. In Abbildung 3.1 ist beispielhaft die Veränderung des Regurgitationsvolumens vom Versuchsteil *PDb* zum Versuchsteil *PDb-zE* in der Versuchsreihe T04 dargestellt. Die Kurven folgen dem im Abschnitt *Material und Methoden* beschriebenen Verlauf. Durch die zentrale *Edge-to-edge*-Technik hat das Regurgitationsvolumen für dieses Beispiel von 52,89 ± 0,23 ml auf 38,98 ± 0,29 ml abgenommen, indem sich sowohl das Schließ- als auch das Leckvolumen reduziert haben. Die Differenz zwischen den beiden Regurgitationsvolumina wird in erster Näherung durch den schraffierten Bereich beschrieben.

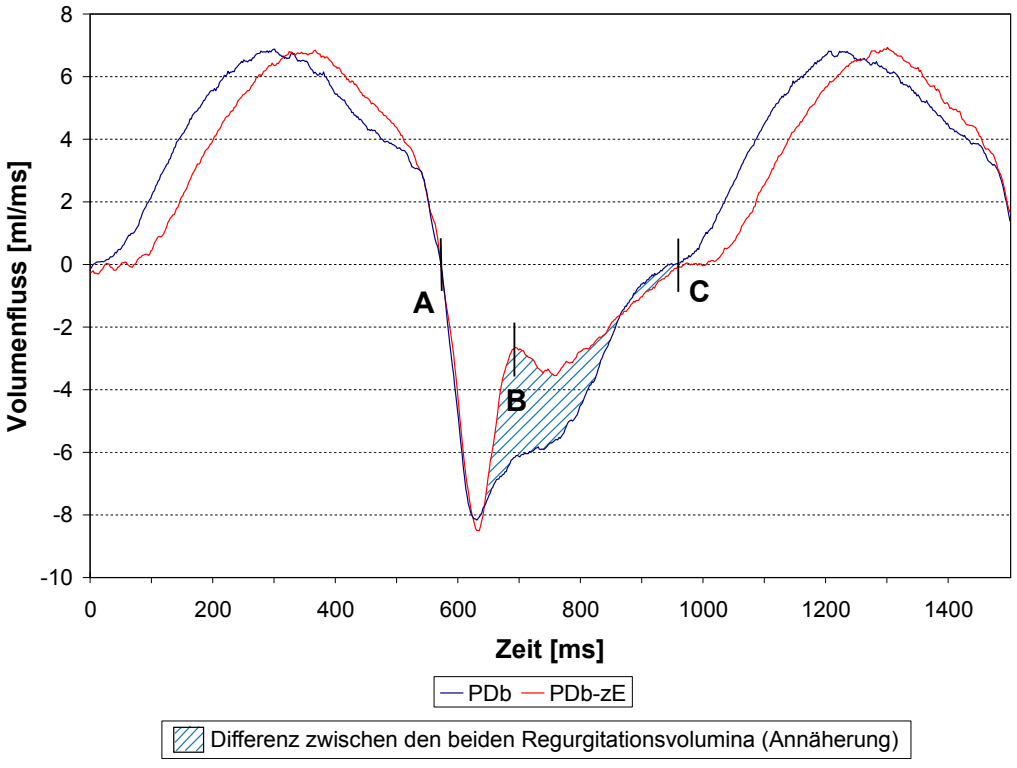

Abb. 3.1: Volumenfluss im Versuchsteil *PDb* im Vergleich zum Versuchsteil *PDb-zE* in Abhängigkeit von der Zeit. Beispielhaft am Ergebnis aus der Versuchsreihe T04. Dauer ca. 1,5 Herzzyklen, Beginn mit der Diastole. A: Beginn der Systole, B: Grenze zwischen Schließ- und Leckvolumen, C: Ende der Systole.

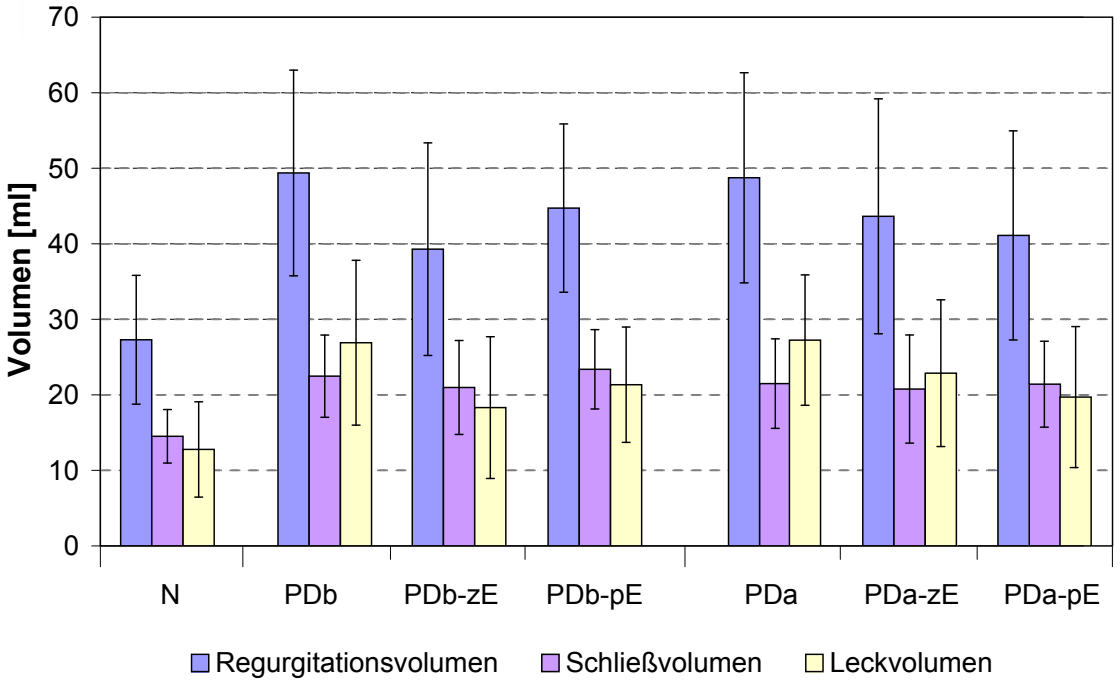

Abb. 3.2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Regurgitations-, Schließ- und Leckvolumina in den einzelnen Gruppen.

3.2.2 Das Regurgitationsvolumen

Abbildung 3.2 zeigt die Regurgitationsvolumina der verschiedenen Teilversuche zusammen mit den zugehörigen Schließ- und Leckvolumina. Das Regurgitationsvolumen der nativen Trikuspidalklappe beträgt 27,3 ± 8,5 ml. Durch die Papillarmuskeldislokation nach basal nimmt es auf 49,4 ± 13,6 ml, durch die nach apikal auf 48,7 ± 13,9 ml zu. Die Unterschiede zwischen der nativen Klappe und den Versuchsteilen *PDb* und *PDa* sind mit $p = 0{,}005$ und $p = 0{,}004$ signifikant. Die deutlichste Verkleinerung des Regurgitationsvolumens gelingt mithilfe der zentralen *Edge-to-edge*-Technik bei nach basal dislozierten Papillarmuskeln auf 39,3 ± 14,1 ml. Das Ergebnis ist mit $p = 0{,}007$ statistisch signifikant. Bei den nach apikal dislozierten Papillarmuskeln wird es mithilfe der zentralen Methode mit $p = 0{,}041$ signifikant auf 43,6 ± 15,6 ml gesenkt, mit der parakommissuralen *Edge-to-edge*-Technik signifikant ($p = 0{,}028$) auf 41,1 ± 13,8 ml ($p = 0{,}028$). Bei Papillarmuskeldislokation nach basal wird mithilfe der parakommissuralen Variante keine signifikante Verringerung des Regurgitationsvolumens erreicht.

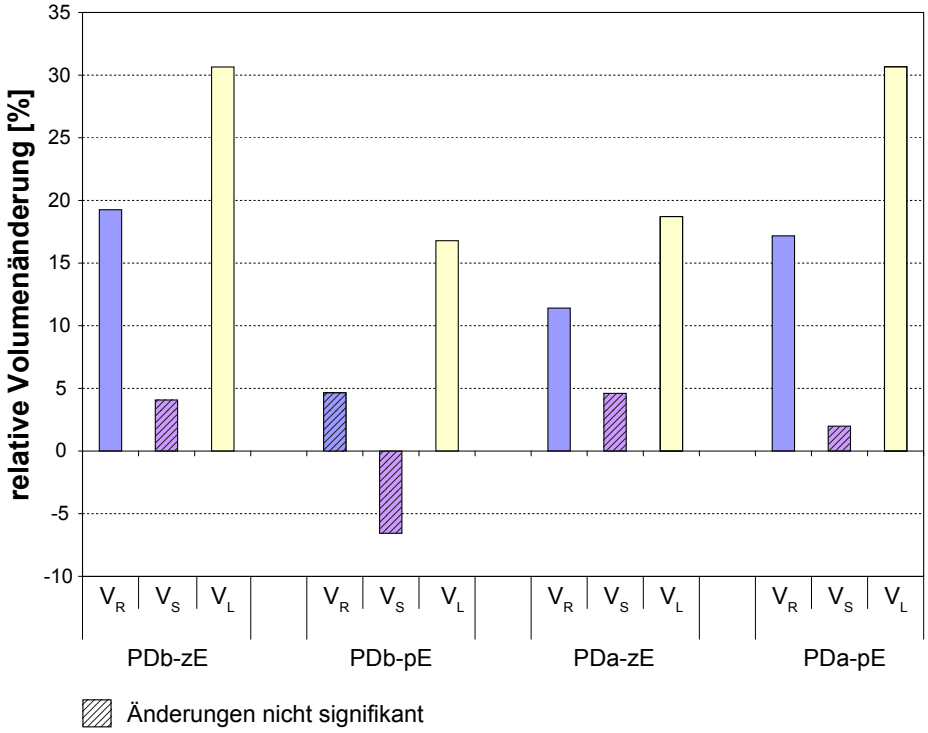

Abb. 3.3: Prozentuale Verringerung der Rückstromvolumina durch die *Edge-to-edge*-Technik in den verschiedenen Gruppen im Vergleich zum entsprechenden Volumen nach Papillarmuskeldislokation (*PDb* beziehungsweise *PDa*).

Die prozentuale Verringerung der Regurgitationsvolumina, ausgehend von den Volumina vor Anwendung der *Edge-to-edge*-Technik, ist in Abbildung 3.3 für die vier Gruppen, in denen die Methode durchgeführt wurde, nochmals dargestellt. Die zentrale *Edge-to-edge*-Technik erreicht im Fall der Papillarmuskeldislokation nach basal (*PDb-zE*) die stärkste Verringerung des Regurgitationsvolumens um 19,3 ± 20,8 %. Im Fall der Papillarmuskeldislokation nach apikal minimiert die zentrale Technik (*PDa-zE*) das Regurgitationsvolumen etwas weniger um 11,4 ± 14,4 %. Die parakommissurale Methode, angewandt bei Papillarmuskeldislokation nach apikal (*PDa-pE*), bewirkt eine Verkleinerung des Regurgitationsvolumens um 17,2 ± 18,9 %.

3.2.3 Das Schließvolumen

Auch die Schließvolumina der unterschiedlichen Teilversuche sind in Abbildung 3.2 auf Seite 29 dargestellt. Das Schließvolumen der nativen Trikuspidalklappe beträgt 14,5 ±

3,5 ml. Es ist signifikant kleiner als die Schließvolumina von *PDb* mit 22,5 ± 5,5 ml und *PDa* mit 21,5 ± 5,9 ml (p-Werte siehe Tabelle A.6 auf Seite XVIII des Anhangs). Der Unterschied zwischen *PDb* und *PDa* ist jedoch nicht signifikant. Durch den Einsatz der *Edge-to-edge*-Technik kann das Schließvolumen in keiner der Gruppen signifikant verringert werden. In der Gruppe *PDb-pE* steigt es sogar auf 23,4 ± 5,3 ml an. Allerdings ist auch diese Veränderung nicht statistisch nachweisbar. Somit sind auch die in Abbildung 3.3 sichtbaren, kleinen Änderungen der Schließvolumina durch den Einsatz der *Edge-to-edge*-Technik in keinem der Fälle statistisch nachweisbar. Auf die Berechnung der prozentualen Änderungen der einzelnen Klappen wurde dementsprechend verzichtet.

3.2.4 Das Leckvolumen

Alle Leckvolumina sind in Abbildung 3.2 auf Seite 29 graphisch dargestellt. Das Leckvolumen der nativen Klappe beträgt 12,8 ± 6,3 ml. Ebenso wie Regurgitations- und Schließvolumen nimmt es durch Papillarmuskeldislokation nach basal ($p = 0{,}005$) und apikal ($p = 0{,}004$) signifikant zu. Die Leckvolumina steigen dann auf 26,9 ± 10,9 ml für *PDb* und 27,2 ± 8,6 ml für *PDa*. Durch die *Edge-to-edge*-Technik wird das Leckvolumen in allen vier Gruppen signifikant reduziert (p-Werte siehe Tabelle A.6 auf Seite XVIII des Anhangs). Im Zuge der Papillarmuskeldislokation nach basal wird es mithilfe der zentralen Methode auf 18,3 ± 9,4 ml minimiert, bei Papillarmuskeldislokation nach apikal auf 22,9 ± 9,7 ml. Mithilfe der parakommissuralen *Edge-to-edge*-Technik reduziert sich das Leckvolumen bei Papillarmuskeldislokation nach apikal auf 19,7 ± 9,3 ml, bei Papillarmuskeldislokation nach basal auf 21,3 ± 7,6 ml.

Beim Leckvolumen ist die Verringerung des Refluxes durch die erprobte Methode am ausgeprägtesten. Wie in Abbildung 3.3 auf Seite 30 dargestellt ist, wird es insbesondere in den Gruppen *PDb-zE* um 30,7 ± 23,2 % und *PDa-pE* um 30,7 ± 25,2 % reduziert. Etwas geringer ausgeprägt ist diese Reduktion in den Gruppen *PDb-pE* und *PDa-zE* mit 16,8 ± 17,2 % und 18,7 ± 20,8 %.

3.3 Die Druckdifferenz

3.3.1 Der Druckgradient zwischen Vorhof und Kammer

Die mithilfe der zwei Drucksensoren erhaltenen Kurven für die diastolischen Druckdifferenzen ermöglichen den direkten Vergleich zwischen den Druckgradienten der einzelnen Versuchsteile. Abbildung 3.4 zeigt beispielhaft die Druckdifferenzen der Versuchsteile *PDb* und *PDb-zE* aus der Versuchsreihe T04. Es ist zu erkennen, dass die mittlere Druckdifferenz des Versuchsteils *PDb-zE* sich von der des Versuchsteils *PDb* wenig unterscheidet. Aus den Kurven kann die Druckdifferenz für jede Diastole berechnet werden. Wird aus den Ergebnissen aus zehn Herzzyklen der Mittelwert gebildet, hat in dieser Versuchsreihe der Gradient durch die Anwendung der *Edge-to-edge*-Technik von 0,52 ± 0,05 mmHg (*PDb*) auf 0,80 ± 0,15 mmHg (*PDb-zE*) zugenommen. Insbesondere in der späten Diastole (etwa im Bereich ab 300 ms) liegt *PDb-zE* über *PDb*.

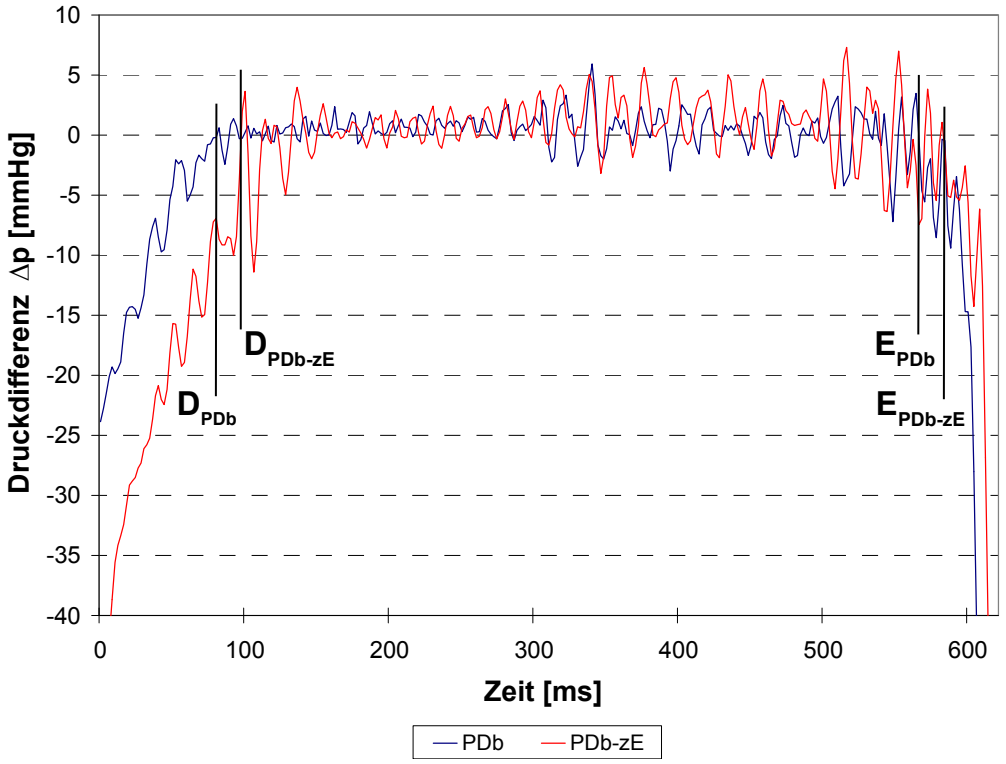

Abb. 3.4: Druckgradient über die Trikuspidalklappe während der Diastole im Versuchsteil *PDb* im Vergleich zum Versuchsteil *PDb-zE* in Abhängigkeit von der Zeit. Beispielhaft am Ergebnis aus der Versuchsreihe T04. D: Beginn der Diastole, E: Ende der Diastole.

3.3.2 Die Veränderungen über die Versuchsreihe

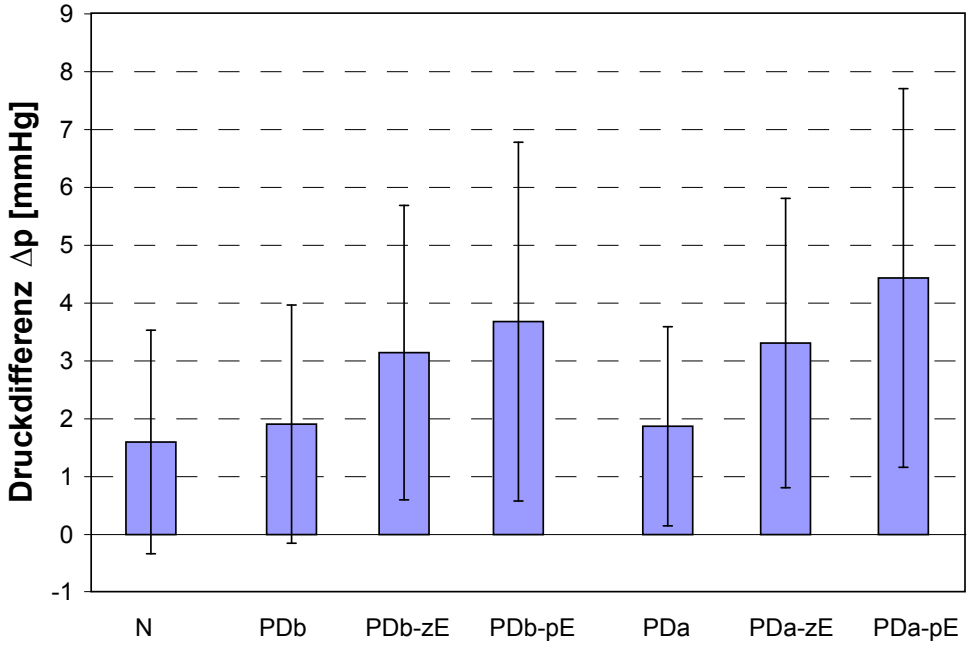

Abb. 3.5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Druckdifferenzen zwischen Vorhof und Kammer in den einzelnen Versuchsreihen.

Die ermittelten Druckdifferenzen aus allen Teilversuchen sind in Tabelle A.4 auf der Seite XVI des Anhangs zusammengefasst. Wegen mangelnder Plausibilität mussten mehrere Werte aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Es handelt sich hierbei um insgesamt sieben Messwerte aus den Versuchsreihen T06, T10 und T13. Sie sind in der Tabelle A.4 rot markiert. In der Versuchsreihe T06 sind die diastolischen Druckdifferenzen für *PDa-pE*-zweite Messung, *PDa-zE* und *PDa* negativ, was einen retrograden Fluss durch die Klappe beschreibt. Die zugehörigen Flusskurven zeigen jedoch einen normalen, antegraden Fluss. Es muss also ein Fehler in der Druckmessung aufgetreten sein. Möglich ist, dass Luft in den Drucksensor eingedrungen war. Da Luft im Gegensatz zu Flüssigkeit kompressibel ist, verfälscht ihr Eindringen in den Sensor den Messwert. Da das Messergebnis in der ersten Messung von *PDa-pE* auch niedriger ausfiel als die zuvor gemessenen Werte, ist davon auszugehen, dass der Sensor bereits hier beschädigt war. Die Gefahr, dass Luft in den Drucksensor eindringt, besteht bei jedem erneuten Einbau der Klappe in den Pulsduplikator. In den Versuchsreihen T10 und T13 wurden drei Messwerte aus der weiteren Auswertung herausgenommen. Es handelt sich hier um ausgesprochen hohe Werte, für die es in den Aufnahmen der Hochgeschwindigkeitskamera keine Erklärung gibt. Zudem gibt der analog zum Ventrikel gelegene Drucksensor in den entsprechenden Messungen ne-

gative Werte aus, was dafür spricht, dass wiederum Luft in den Sensor eingetreten war. Die Daten, die in die Auswertung mit eingegangen sind, sind in Tabelle A.5 auf Seite XVII des Anhangs zusammengefasst.

Der Druckgradient der nativen Klappen (*N*) beträgt zwischen Vorhof und Kammer 1,6 ± 1,9 mmHg. Weder durch Papillarmuskeldislokation nach apikal noch durch Dislokation nach basal ist eine Zunahme des Druckgradienten statistisch nachweisbar. Die Druckdifferenz steigt mit der Anwendung beider Methoden bei Papillarmuskeldislokation nach basal signifikant an. Diese Veränderung ist nachweisbar im Vergleich zu *PDb* und *N*. Die mittlere Druckdifferenz in *PDb* beträgt 1,9 ± 2.1 mmHg. In der Gruppe *PDb-zE* hat die Druckdifferenz auf 3,1 ± 2,5 mmHg und in der Gruppe *PDb-pE* auf 3,7 ± 3,1 mmHg zugenommen. Dass der Druckgradient in PDb-pE im Vergleich zu PDb-zE noch weiter ansteigt, ist nicht signifikant. Für die Gruppen *PDa-zE* und *PDa-pE* ist der Anstieg des Gradienten im Vergleich zu *N* und *PDa* signifikant. In *PDa-zE* beträgt die Druckdifferenz zwischen Vorhof und Kammer 3,3 ± 2,5 mmHg, in *PDa-pE* 4,4 ± 3,3 mmHg. In *PDa-pE* wurde damit der höchste Druckgradient gemessen. Hier ist auch statistisch nachweisbar, dass der mittlere Druckgradient nach Einsatz der parakommissuralen Methode höher ist als nach der zentralen. Der Gradient der Gruppe *PDa* liegt bei 1,9 ± 1,7 mmHg. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Druckgradienten sind in Abbildung 3.5 auf Seite 33 graphisch dargestellt.

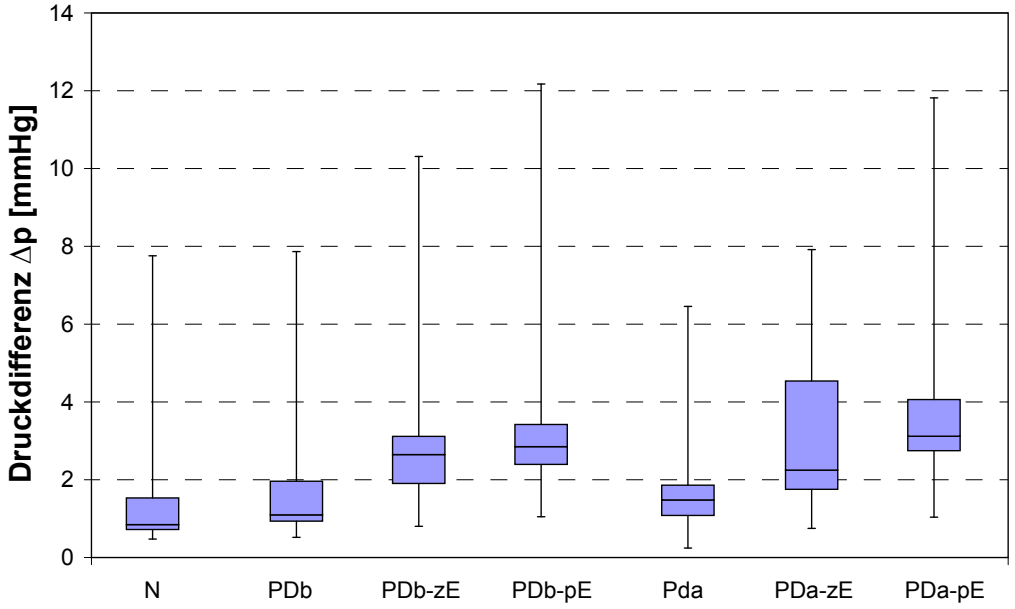

Abb. 3.6: *Box-Whisker-Plot* der Druckdifferenzen in den verschiedenen Gruppen. Die *Whisker* zeigen die maximal und minimal gemessenen Werte.

Da die Ergebnisse durch große Standardabweichungen gekennzeichnet sind, sind die Daten zusätzlich in Abbildung 3.6 in einem *Box-Whisker-Plot* dargestellt, um die Verteilung der Daten zu veranschaulichen. Die Graphik zeigt, dass die Werte innerhalb der Box, also innerhalb des zweiten und dritten Quartils, mit Ausnahme der Gruppe *PDa-zE* im Vergleich zu den maximal und minimal gemessenen Werten eng beieinander liegen. In den Gruppen *N*,*PDa* und *PDb* kommen die Boxen alle unterhalb von 2 mmHg zu liegen. In den Gruppen, in denen die *Edge-to-edge*-Techniken angewandt wurden, liegen die Werte des zweiten und dritten Quartils insgesamt zwischen 1,7 und 4,5 mmHg. Anhand der *Whisker*, die die minimal und maximal gemessenen Werte zeigen, ist zu erkennen, dass in allen Gruppen jeweils auch deutlich höhere Werte gemessen wurden.

3.4 Die Klappenbewegung

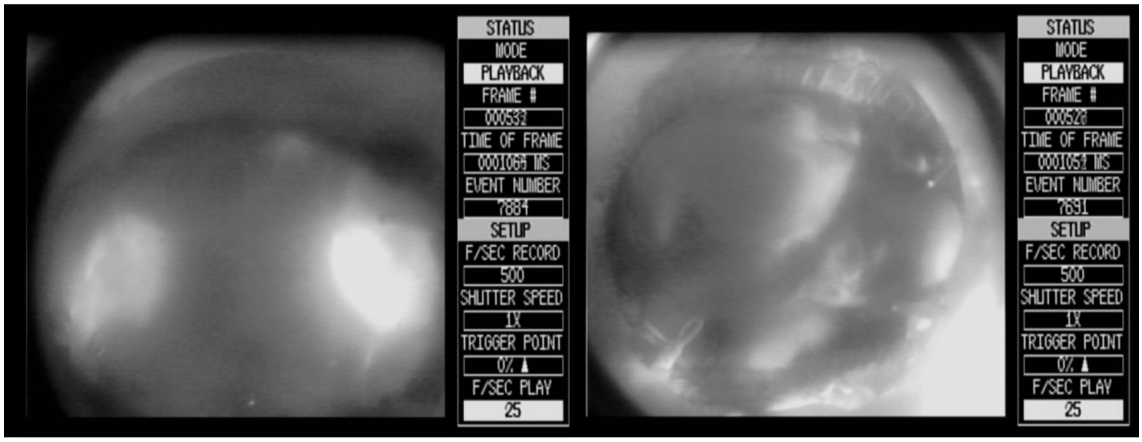

Abb. 3.7: Links: suffizient geschlossene Trikuspidalklappe; rechts: geschlossene Trikuspidalklappe mit Prolaps des anterioren Segels, Blickrichtung in die Herzkammer hinein (Ausschnitte aus den Aufnahmen der Hochgeschwindigkeitskamera).

Das Aufnehmen der Trikuspidalklappe mit der Hochgeschwindigkeitskamera ermöglicht die visuelle Beurteilung und Dokumentation der Klappensegel und ihrer Koaptation in den verschiedenen Versuchsteilen. Die Bilder dienen vor allem der Identifikation von Ursachen für Leckagen. Die suffizient geschlossene Klappe zeigt sich im Video während der Systole nahezu unbeweglich und ohne frei flottierende oder durchschlagende Segelränder mit möglichst gleichmäßiger Reflexion. Ist die Klappe ohne Leckage, ist im Bereich der Koaptationsfläche keine residuale Öffnung mehr sichtbar (beispielhaft in Abbildung 3.7 auf Seite 35, links). Eine Leckage würde sich je nach Lichteinfall als dunkler, sichtbarer

Hintergrund oder als durchscheinendes Licht darstellen (s. Pfeile in Abbildung 3.8 auf Seite 36 und Abbildung 3.9 auf Seite 37). Ein Segelprolaps ist im Video durch die deutliche Vorwölbung der Segelfläche über die Klappenebene erkennbar und ist rechts in Abbildung 3.7 auf Seite 35 dargestellt.

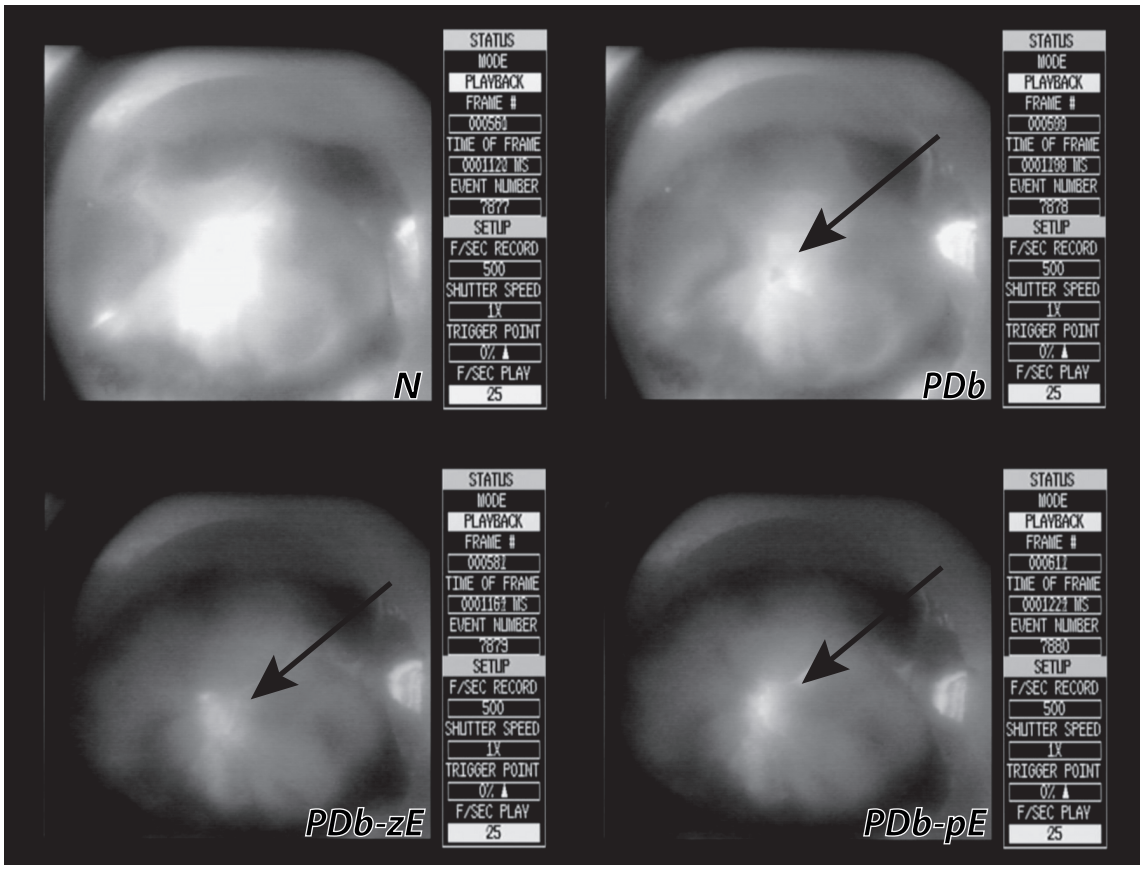

Abb. 3.8: Ausschnitte aus den Aufnahmen der Hochgeschwindigkeitskamera aus der Versuchsreihe T13, Blickrichtung in die Herzkammer hinein. Zu erkennen sind die bei der nativen Klappe *N* sehr gut angenäherten Segel, die residuale Öffnung in *PDb* und die wieder besser angenäherten Segel in *PDb-zE* und *PDb-pE*. In den letzten beiden Versuchsteilen ist das zentral vermehrte Durchscheinen von Licht erkennbar.

In den Versuchsteilen mit Papillarmuskeldislokation nach basal zeigen sich die Segel durch die fehlende Spannung im Bereich der Koaptationsfläche sehr beweglich. Zudem ist zu erkennen, dass sich die Segel weit über die Klappenebene hinaus in Richtung Vorhof vorwölben. Es kommt zum Segelprolaps. Wird dann die zentrale *Edge-to-edge*-Technik angewandt, wölben sich die Segel zwar noch immer weit über die Klappenebene vor, die Beweglichkeit der Segelränder nimmt jedoch deutlich ab. Die Segel werden zentral einander angenähert und der Segelprolaps durch Fixation des prolabierenden Segels an den anderen verhindert.

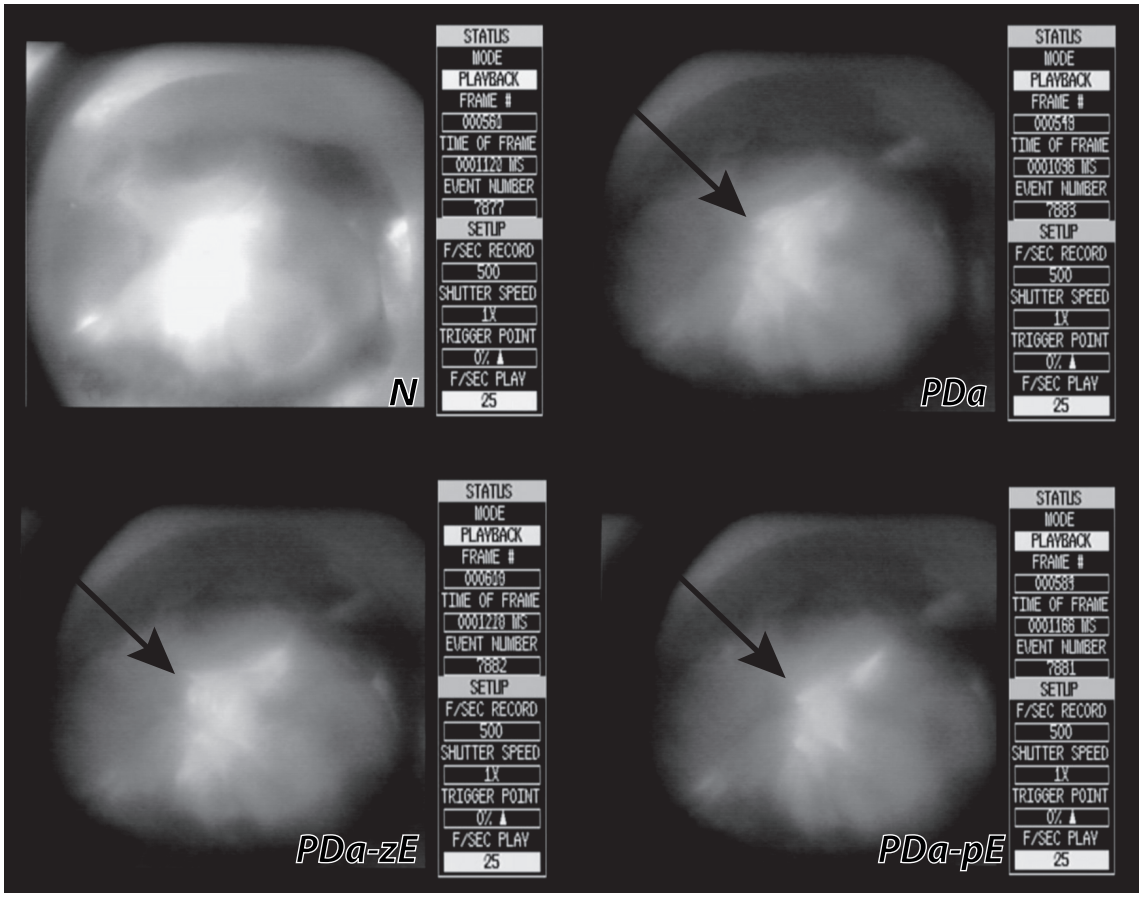

Abb. 3.9: Ausschnitte aus den Aufnahmen der Hochgeschwindigkeitskamera aus der Versuchsreihe T13, Blickrichtung in die Herzkammer hinein. Zu erkennen sind die schlechte Koaptation in den Versuchsteilen *PDa*, *PDa-zE* und *PDa-pE* im Vergleich zu *N* anhand des zentralen, lichtdurchlässigen Spalts.

Bei Anwendung des parakommissuralen Stichs verbleiben größere zentrale Öffnungen (Abbildung 3.8 auf Seite 36). Die Versuchsteile *PDa*, *PDa-zE* und *PDa-pE* haben gemeinsam, dass die Papillarmuskeln und Chordae tendineae stark gespannt sind. Dementsprechend sind die Segel in der Systole wenig beweglich und nähern sich schlecht aneinander an. Im Bereich der Segelränder scheint im Video viel Licht durch die Klappe. Dies wird in Abbildung 3.9 auf Seite 37 deutlich, in der die entsprechenden Stellen durch Pfeile markiert sind. Sie zeigt Ausschnitte aus den oben genannten Versuchsteilen und zusätzlich die Klappe *N* aus der Versuchsreihe T13. Zu erkennen ist anhand der veränderten Reflexe, dass sich die Annäherung der Segel aneinander verändert.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

Es wurden 14 porcine Trikuspidalklappen in einem Linksherzsimulator untersucht. Porcine Herzen sind aufgrund ihrer anatomischen Ähnlichkeit als Alternative zum menschlichen Herz anerkannt, wenn es um den Einsatz in Studien geht, die mit dem menschlichen Herz vergleichbare Ergebnisse liefern sollen [12, 20]. Der Linksherzsimulator erzeugt, wie der Name bereits sagt, Druckverhältnisse von 125/80 mmHg, wie sie im großen Kreislauf vorherrschen. Diese entsprechen nicht den Bedingungen, denen die Trikuspidalklappe physiologisch ausgesetzt ist und können sowohl die Regurgitationsvolumina als auch die Druckgradienten erhöht haben. Jedoch konnten mit dem Pulsduplikator im Vergleich zum Einsatz des Geräts mit niedrigen Drücken in der Vergangenheit bessere Kurvenverläufe mit weniger Oszillation bei Hochdruckverhältnissen erzeugt werden. Deshalb wurde die Trikuspidalklappe bei einem intraventrikulären Druck von 125/80 mmHg untersucht. Selbst bei diesen Druckverhältnissen unterliegt das System einer stetigen Schwingung, die die Kurvenverläufe überlagert und die Genauigkeit der Auswertung beeinträchtigt. Die Ursachen für diese Schwingung können vielfältig sein. Zum einen gerät das System selbst mit seinen Kunststoffrohren und -schläuchen durch die pulsatile Messung in Oszillation. Zum anderen erzeugen die Klappensegel durch ihre Bewegung Schwingungen. Möglich ist auch, dass Geräte in der näheren Umgebung Oszillationen verursachen. Die Flussmessung wird davon kaum beeinträchtigt, wie in den entsprechenden Kurvenverläufen in den Abbildungen 2.5 und 3.1 auf den Seiten 24 und 28 zu erkennen ist. Die Druckkurve oszilliert jedoch sehr stark, sodass die Messung nur eines Herzzyklus eine entsprechende Ungenauigkeit aufweist. Dadurch, dass die Messung des Druckgradienten über 10 Herzzyklen erfolgte, konnte die Genauigkeit so weit verbessert werden, dass der mittlere Druckgradient in der Diastole für die einzelne Klappe mit Standardabweichungen zwischen 5 und 20 % des Mittelwertes bestimmt wurde. So wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsteilen messbar und das Einsetzen eines Filters umgangen.

Die Insuffizienz wurde mithilfe der Papillarmuskeldislokation erfolgreich erzeugt. Es gab zum einen die Gruppe der Dislokation nach basal, die den Segelprolaps nachgestellt, und die Gruppe der Dislokation nach apikal, die das *tethering* nachgebildet hat. Das Erzeugen des Segelprolaps war technisch unproblematisch und wurde in die Versuchsreihe mit aufgenommen, da der Prolaps bei Trikuspidalinsuffizienz ein häufiges Phänomen darstellt (dazu siehe auch Abschnitt 1.2 der Einleitung). Das Nachstellen des *tethering* stellte eine größere Herausforderung dar, da bisher noch nicht genau erforscht ist, wie sich die Lage der Papillarmuskeln im Rahmen einer Ventrikeldilatation verändert. Spinner *et al.* veröffentlichten dazu, dass es in diesem Zusammenhang vor allem zu einer Entfernung des septalen rechtsventrikulären Papillarmuskels von der septalen Wand kommt [94]. Dieser Aspekt konnte aus praktischen Gründen nicht berücksichtigt werden, da für eine deutliche Dislokation nach lateral der Platz in der Kammer des Pulsduplikators nicht ausgereicht hätte. Die Papillarmuskeln wurden ausgehend von einem Punkt, an dem funktionell die maximale Dichtigkeit erreicht wurde, alle nach apikal dislozíert. Das Ausmaß der Dislokation wurde durch den eintretenden Reflux bestimmt. Da auch auf diesem Wege die Insuffizienz erzeugt werden konnte, sollte die Methode annähernd die Vorgänge beim *tethering* nachgestellt haben.

Obwohl die Klappen nicht alle die gleiche Größe hatten, wurde für alle der gleiche Haltering benutzt. Höchstwahrscheinlich hat diese bei sehr kleinen Klappen ungewollt durchgeführte Annulusdilatation zusätzlich zur Klappeninsuffizienz geführt und erklärt, warum das mittlere Leckvolumen bei den nativen Klappen nicht null ist, sondern 12,8 ml beträgt. Ebenso kann es bei eher großen Klappen durch die Reduktion der Klappenöffnungsfläche zu einer leichtgradigen Stenosierung der Klappe gekommen sein, wodurch die Druckgradienten künstlich erhöht würden. Dieses Phänomen zeigt sich in einigen Messreihen und ist am ehesten durch den zu kleinen Haltering zu erklären.

Schon im nativen Zustand hatten die Klappen alle unterschiedliche Regurgitationsvolumina und Druckgradienten, weil die benutzten Trikuspidalklappen alle unterschiedlich groß waren. Dadurch streuen die Ergebnisse erheblich, wenn die sie schlicht in Gruppen wie z.B. *PDb-zE* zusammengefasst werden. Entsprechend wurden die Werte nicht nur innerhalb der Gruppe miteinander verglichen, sondern jede Klappe und ihre Entwicklung für sich betrachtet. Dazu wurden die prozentualen Veränderungen berechnet, die die Klappen durchmachen, und der *Wilcoxon-Test* für verbundene Stichproben angewandt. So wurde eine optimale statistische Auswertung ermöglicht und signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sichtbar gemacht.

4.2 Die Reduktion des Regurgitationsvolumens

Durch den Einsatz der *Edge-to-edge*-Techniken konnte das Regurgitationsvolumen signifikant verringert werden. Es handelt sich bei dem erzielten Ergebnis um eine teilweise Reduktion in drei von vier Gruppen. Nicht erfolgreich war die parakommissurale Technik bei Nachstellung des Segelprolaps. Sowohl in der Auswertung mittels Mittelwert und Standardabweichung als auch bei der Betrachtung der prozentualen Veränderung des Regurgitationsvolumens jeder einzelnen Klappe zeigt sich, dass die Methode nicht bei jeder Klappe das gleiche Ergebnis erzielt. Insgesamt kommt es aber in drei Gruppen nachweisbar zu einer Verringerung des Regurgitationsvolumens. Damit zeigen die *in vitro* erhobenen Daten, dass der Effekt der *Edge-to-edge*-Technik nicht nur auf die Mitralklappe beschränkt ist, sondern die Technik auch bei der insuffizienten Trikuspidalklappe eine Verbesserung erzielt.

Die Methode liefert bei der Mitralinsuffizienz gute Ergebnisse. Es gibt umfangreiche Daten sowohl zur zentralen als auch zur parakommissuralen *Edge-to-edge*-Technik in Form von klinischen und *In-vitro*-Studien an der Mitralklappe. In diesen zeigt sich, dass sich die Technik sowohl zur Therapie des Segelprolaps als auch bei schlechter Annäherung der Mitralklappensegel eignet. Diese Pathologien sind in der hier vorliegenden Studie nachgestellt worden. In einer der ersten Studien an der Mitralklappe von Fucci *et al.* mit 35 Patienten lagen die Ergebnisse beispielsweise bei 100 % Reoperationsfreiheit [33]. Bei Alfieri *et al.* lag die Reoperationsfreiheit unter 260 Patienten noch bei 90 % [5]. Es bleibt unklar, um wie viele Grade die Trikuspidalinsuffizienz in diesen frühen Studien gesenkt wurde und um wie viel Prozent das Regurgitationsvolumen. Die Ergebnisse können lediglich implizieren, dass es sich um eine deutliche Reduktion gehandelt haben muss, die bei nahezu allen Patienten zu einer klinischen Besserung geführt hat. In der hier durchgeführten *In-vitro*-Studie wurde eine solche Verbesserung nicht erzielt. Die ermittelte maximale Reduktion des Regurgitationsvolumens um maximal 19,3 % reicht für einen solchen Effekt nicht aus. In mehreren Studien ist auch die parakommissurale Technik beschrieben. Sie wurde angewandt, wenn es sich nicht um einen zentralen, sondern parakommissuralen Prolaps handelte. Die Entscheidung über die Lokalisation des Stichs wurde bei der Testung der Klappe mittels Kochsalzinjektion getroffen [5, 33]. Die Methode lieferte dann im Vergleich zum zentralen Stich gleichwertige Ergebnisse [11, 68]. Dies wiederum entspricht den Erkenntnissen, die aus der vorliegenden Studie hervorgegangen sind. Die parakommissurale Technik erzielte auch *in vitro* an der Trikuspidalklappe mit der zentralen Methode vergleichbare Ergebnisse, wenn sie bei der richtigen Pathologie angewandt wurde.

In einigen klinischen Studien mit kleiner Fallzahl wurde die insgesamt seltene Anwendung der zentralen *Edge-to-edge*-Technik an der Trikuspidalklappe untersucht (*clover technique*). Die parakommissurale Methode findet bisher im Zusammenhang mit der Trikuspidalklappe keine Erwähnung. Soweit gibt es in der Literatur auch keine *In-vitro*-Studien mit Trikuspidalklappen. In klinischen Studien liefert die *clover technique* zum Teil überzeugende Ergebnisse hinsichtlich der Verringerung des Regurgitationsvolumens. Bei einem großen Teil der Patienten blieb keine oder nur eine leichte Trikuspidalklappeninsuffizienz bestehen [4, 22]. Bei Lapenna *et al.*, die 66 Patienten mit schwerer Trikuspidalinsuffizienz eingeschlossenen haben, besteht beispielsweise nach dem Eingriff bei 45,4 % der Patienten gar keine Insuffizienz mehr, bei 48,5 % noch eine leichte Trikuspidalinsuffizienz und moderate bei 6 %. Insbesondere mit zunehmendem Beobachtungszeitraum nahm der Anteil an Patienten mit moderater und schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz aber wieder auf über 10 % zu [61, 62]. Diese Ergebnisse bedeuten, dass die *clover technique* zumindest initial bei über 90 % der Patienten das Regurgitationsvolumen stark reduziert haben muss. Die hier vorliegende Studie kann einen solche Wirksamkeit nicht bestätigen. Die erzielte Verringerung des Regurgitationsvolumens um maximal 19,3 % kann bei einer schweren Trikuspidalinsuffizienz sicher nicht die Reduktion des Schweregrades bis hin zu keiner oder leichter Insuffizienz erreichen.

In der Klinik wird sowohl in der Mitral- als auch in der Trikuspidalchirurgie die *Edge-to-edge*-Technik fast immer noch zusätzlich mit einer Annuloplastie kombiniert, da sich ansonsten die Reoperationsrate [5, 33, 65] oder die Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten der Insuffizienz [11, 65] erhöht. Das bestätigen auch die Ergebnisse von Jimenez *et al.* [52], die 2006 in einer *in vitro* durchgeführten Mitralklappenstudie zeigten, dass bei einer Dilatation des Annulus die Mitralinsuffizienz trotz *Edge-to-edge*-Technik signifikant höher ist als bei einem normalen Annulus nach Anwenden der Methode. So beschreiben auch die zuvor genannten klinischen Studien alle den Erfolg der Methode in Kombination mit einer Annuloplastie. Das ist die Ursache dafür, dass die klinischen Daten im Vergleich zu den in der hier vorliegenden Arbeit erhaltenen Ergebnissen deutlich besser waren. Da die Annuloplastie selbst eine wirksame Technik ist, wird ein Großteil der Verbesserung in den klinischen Studien durch die Annuloplastie erreicht. In der Literatur gibt es bisher nur eine Studie, die die isolierte Annuloplastie mit der Kombination aus Annuloplastie und *clover technique* vergleicht. Navia *et al.* werteten 2277 trikuspidalklappenchirurgische Eingriffe aus, von denen bei 79 die *Edge-to-edge*-Technik angewandt wurde. Dabei brachte der zusätzliche Einsatz der *clover technique* im Vergleich zur alleinigen Annuloplastie keine Vorteile. Das Muster des Auftretens höhergradiger Trikuspidalinsuffizienz war gleich. Wurde die *Edge-to-edge*-Technik mit einer Annuloraphie nach Kay kombiniert und die

Annuloplastie weggelassen, war zwar die initiale Prävalenz höhergradiger Insuffizienz mit 2,4 % niedrig, stieg aber innerhalb von zwei Jahren auf 24 % an, was deutlich schlechter war als die Ergebnisse nach isolierter Annuloplastie [75].

Die beiden Varianten der *Edge-to-edge*-Technik waren nicht gleich erfolgreich. Vielmehr brachte die zentrale Stichtechnik insbesondere eine Verbesserung bei nach basal dislozierten Papillarmuskeln. Hier konnte das Regurgitationsvolumen im Mittel um 19,3 % gesenkt werden. Bei den nach apikal dislozierten Papillarmuskeln war die zentrale Methode ebenfalls erfolgreich, senkte das Regurgitationsvolumen im Mittel jedoch mit 11,4 % etwas weniger. Die parakommissurale *Edge-to-edge*-Technik brachte nur bei Papillarmuskeldislokation nach apikal Erfolge, reduzierte das Regurgitationsvolumen aber immerhin um 17,2 %. Um besser zu verstehen, warum die Ergebnisse sich unterschiedlich verhalten, helfen die Aufnahmen der Hochgeschwindigkeitskamera. Im Bildmaterial erkenntlich, erzeugte die gleichmäßige Dislokation der Papillarmuskeln nach basal eine vermehrte Beweglichkeit des freien, mittleren Segelrandes bis hin zum Segelprolaps. Die guten Ergebnisse der zentralen *Edge-to-edge*-Technik lassen sich also möglicherweise dadurch erklären, dass die zentrale Naht bei zentral erhöhter Beweglichkeit genau an der Stelle zur Annäherung der Segel führt, an der die Pathologie entsteht. Umgekehrt liegen die Daten bei den Versuchen mit Papillarmuskeldislokation nach apikal. Die zentrale Methode kann nur eine geringe Verbesserung um 11,4 % erreichen. Die parakommissurale Methode ist hier etwas erfolgreicher. Aufgrund der Geometrie der Klappe ist denkbar, dass bei der Papillarmuskeldislokation nach apikal der mittlere, freie Segelrand über die langen Sehnenfäden gespannt wird, und die Segelränder parakommissural, wo kurze Sehnenfäden einstrahlen, die der Annulus-nahen Ventrikelwand entspringen, noch vergleichsweise beweglich sind. Das könnte zu einem vor allem parakommissuralen Reflux führen, der besser mit der parakommissuralen Methode korrigierbar ist. Dazu passen ebenfalls die Beobachtungen mit der Kamera, die in dieser Konstellation einen langen, undichten Spalt anstelle einer zentralen Öffnung zeigen (siehe auch Abbildung 3.9 auf Seite 37). Im Fall der Papillarmuskeldislokation nach basal kann der parakommissurale Stich aufgrund seiner Position die vermehrte Beweglichkeit des freien, mittleren Segelrandes nicht korrigieren. In dieser Konstellation besteht zudem der Verdacht, dass die parakommissurale Methode den Klappenschluss beeinträchtigt und damit das Schließvolumen erhöht (s.a. Abschnitt 4.3 und 4.4). Insgesamt nimmt dadurch natürlich auch das Regurgitationsvolumen in der Gruppe zu.

4.3 Die Veränderungen im Schließvolumen

Das mittlere Schließvolumen der nativen Trikuspidalklappen wurde mit 14,5 ± 3,5 ml bestimmt. Das entspricht bei einem Schlagvolumen von 70 ml 20,7 %. Zum Vergleich bestimmten Jimenez *et al.* in einer *In-vitro*-Studie an der Mitralklappe das Schließvolumen mit 18,2 % bei normaler Annulusweite. Bei dilatiertem Mitralklappenannulus steigt die Fraktion auf 25,2 % des Schlagvolumens an [52]. Warnecke erhält in ihrer Dissertation mit 16,3 % ähnliche Werte für das mittlere Schließvolumen der Mitralklappe [104]. Es ist denkbar, dass die Trikuspidalklappe aufgrund ihrer etwas anderen Konfiguration ein größeres Schließvolumen hat als die Mitralklappe, womit der für die Trikuspidalklappe erhobene Wert plausibel ist. Möglich ist aber auch, dass, wie oben beschrieben, einige Klappen bereits in der Versuchsreihe *N* im Annulus dilatiert waren, und deshalb das Schließvolumen größer ist. Zudem könnte der mit 125/80 mmHg zu hohe Ventrikeldruck zu größeren Schließvolumina geführt haben.

Mit der Veränderung der Position der Papillarmuskeln wurde das Schließvolumen beeinflusst. Sowohl die Papillarmuskeldislokation nach basal als auch die nach apikal erhöhten es von 14,5 ± 3,5 ml auf 22,5 ± 5,4 ml beziehungsweise 21,5 ± 5,9 ml. Zum Vergleich liegen nur die Daten von Warnecke vor. An der Mitralklappe verändert sich das Schließvolumen durch die Papillarmuskeldislokation nicht [104]. Die *Edge-to-edge*-Technik hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Schließvolumen. In der Gruppe *PDb-pE* nimmt es im Mittel um ca. 1 ml zu, was zu der Überlegung führt, ob bei Dislokation nach basal der parakommissurale Stich eventuell den Klappenschluss beeinträchtigt, sodass das Schließvolumen sich erhöht. Es sind in der Literatur auch bereits Bedenken geäußert worden, ob die *Edge-to-edge*-Technik der Physiologie des Trikuspidalklappenannulus überhaupt gerecht wird [57]. Die Zunahme des Schließvolumens in dieser einen Gruppe ist aber nicht signifikant.

4.4 Die Reduktion des Leckvolumens

Das Leckvolumen der nativen Trikuspidalklappe beträgt im Mittel 12,8 ± 6,3 ml. Das entspricht nahezu dem Wert von 12,05 ± 5,64 ml, den Warnecke für die Mitralklappe erhält [104]. Eine suffiziente, native Klappe hat physiologisch gar kein Leckvolumen. Der Wert macht deutlich, dass eine optimale Einstellung der Klappe mithilfe des Halteapparates nicht möglich war, sondern dass für die Gruppe *N* das kleinstmögliche im Pulsduplikator erzielbare Regurgitations- und Leckvolumen bestimmt wurde. Durch Papillarmuskeldislo-

kation nach basal und apikal nimmt das Leckvolumen signifikant zu und kann in allen vier Gruppen, in denen die Technik angewandt wurde, im Mittel um Prozentsätze zwischen 16,8 % und 30,7 % reduziert werden. Da sich das Leckvolumen durch die Methode deutlich, das Schließvolumen gar nicht beeinflussen lässt und sich das Regurgitationsvolumen aus Schließ- und Leckvolumen zusammensetzt, ist davon auszugehen, dass bei der Rekonstruktion mithilfe der *Edge-to-edge*-Technik das Regurgitationsvolumen ausschließlich über eine Verringerung des Leckvolumens reduziert wird. Dass die parakommissurale *Edge-to-edge*-Technik auch in der Gruppe *PDb-pE* das Leckvolumen senken kann, aber das Regurgitationsvolumen nicht beeinflusst, liegt sehr wahrscheinlich daran, dass in derselben Gruppe das Schließvolumen etwas angestiegen ist. Die Veränderung im Schließvolumen ist zwar nicht statistisch nachweisbar, es handelt sich aber trotzdem um einen logischen Schluss. Hier hätte eine größere Anzahl von Versuchsreihen Aufschluss gebracht.

4.5 Der Anstieg der Druckdifferenz

Die ermittelte transvalvuläre Druckdifferenz über den nativen Trikuspidalklappen beträgt 1,6 ± 1,9 mmHg. Damit liegt der Druckgradient der nativen Klappen im Mittel im physiologischen Bereich. Ab einem transvalvulären Druckgradienten von über 2 mmHg wird in der Literatur von einer Trikuspidalstenose gesprochen, die ab 5 mmHg hämodynamisch bedeutsam und klinisch relevant wird [21, 63, 105, 106]. Es finden sich unter den Messdaten drei Klappen, die schon im nativen Zustand einen mittleren Druckgradienten von über 2 mmHg aufweisen. Dadurch entsteht auch die Standardabweichung von ± 1,9 mmHg. Ursache dafür könnte der verwendete Haltering sein. Wie bereits im Abschnitt 4.1 erläutert, kann die Benutzung nur eines einzigen Rings zur falschen Reproduktion des Klappenannulus und somit bei großen Herzklappen zu einer ungewollten Stenosierung des Klappenostiums geführt haben. Dies ist die wahrscheinlichste Ursache für die bereits nativ erhöhten Druckgradienten.

Bei Papillarmuskeldislokation nach basal bleibt der Druckgradient mit Werten von 1,9 ± 2,1 mmHg ebenfalls im Mittel unterhalb der 2 mmHg. Durch Papillarmuskeldislokation nach apikal nimmt er auf 1,9 ± 1,7 mmHg zu. Die leichte Zunahme im Vergleich zur nativen Gruppe ist jedoch in beiden Fällen nicht statistisch nachweisbar. Nur die Klappen, die bereits initial einen erhöhten Druckgradienten gezeigt hatten, haben auch in den Versuchsteilen *PDb* und *PDa* einen Druckgradienten von über 2 mmHg. Damit ist auch hier für die erhöhte Druckdifferenz der Haltering verantwortlich zu machen.

In allen Versuchsteilen, in denen die *Edge-to-edge*-Technik angewandt wurde, steigt die Druckdifferenz statistisch nachweisbar an. Allein die Tatsache, dass die Klappensegel aneinander genäht werden und so durch die *Edge-to-edge*-Technik die Klappenöffnungsfläche verkleinert wird, lässt erwarten, dass in der Füllungsphase der Druckgradient zunimmt. Das betrifft sowohl die zentrale als auch die parakommissurale Variante. Die Klappensegel, die normalerweise beim Einstrom des Bluts in den Ventrikel zur Seite gedrängt werden, verbleiben in der Klappenöffnung und behindern die Ventrikelfüllung. Das wird auch bei der Betrachtung der schematischen Abbildung 2.4 auf Seite 22) deutlich. Bestätigt wird dies durch Daten aus klinischen Studien, die eine deutliche Verkleinerung der KÖF beim Einsatz der *clover technique* zeigen. Sowohl bei Lapenna *et al.* als auch bei De Bonis *et al.* verringerte die Methode die Fläche auf etwas über $4\,cm^2$ im Vergleich zu den physiologischen 10-12 cm^2 [22, 62]. In einer weiteren Studie ist sogar eine Verkleinerung auf 3,1 $\pm$ 0,4 cm^2 beschrieben [61]. Daten zur verbleibenden Öffnungsfläche nach parakommissuraler *Edge-to-edge*-Technik gibt es nicht. Bei den klinischen Studien zur *clover technique* handelt es sich wie immer um Untersuchungen der Methode in Kombination mit einer Annuloplastie, die die KÖF natürlich ebenso beeinflusst.

Die in dieser Studie erhobenen Daten deuten darauf hin, dass die parakommissurale Technik die transvalvuläre Druckdifferenz noch stärker erhöht als der zentrale Stich. Allerdings ist dieser Effekt nur bei nach apikal dislozierten Papillarmuskeln signifikant. Bei den Versuchen mit nach basal dislozierten Papillarmuskeln zeigt sich zumindest die Tendenz. Der Unterschied zwischen den Gruppen *PDb-zE* und *PDb-pE* ist aber nicht statistisch nachweisbar. Dass bei der parakommissuralen Methode die Klappensegel aber sogar an drei Stellen miteinander vernäht werden, lässt vermuten, dass insbesondere diese Technik die KÖF in ihrer Größe einschränkt und somit auch den größeren transvalvulären Druckgradienten erzeugt. Ein signifikanter Unterschied zwischen *PDb-zE* und *PDb-pE* könnte durch die Ungenauigkeit verschleiert worden sein, die durch die stetige Schwingung des Systems entsteht und die nur kleinen Unterschiede zwischen den einzelnen Klappen überlagert.

Was die Größenordnungen der Druckgradienten angeht, bewegen sich die erhobenen Werte in den Gruppen, in denen die Technik angewandt wurde, im Bereich von Mittelwert plus/minus einer Standardabweichung alle bis über 5 mmHg, was den Referenzwert für eine relevante Trikuspidalstenose darstellt. Insofern sprechen die Daten dafür, dass beide Varianten der *Edge-to-edge*-Technik bei einem Großteil der Klappen eine relevante Stenose verursacht haben. Wird die im *Box-Whisker-Plot* veranschaulichte Verteilung der Daten berücksichtigt, so wird allerdings klar, dass einzelne, vergleichsweise hohe Messwerte, die Statistik negativ beeinflussen. Werden die Klappen außer Acht gelassen, die bereits nativ

einen erhöhten Druckgradienten aufwiesen, vermutlich weil von Anfang an ein zu kleiner Haltering benutzt worden war, so steigt der transvalvuläre Druckgradient nur in einer Versuchsreihe auf über 5 mmHg an. Nichtsdestotrotz verbleibt ein Ergebnis, bei dem durch die Anwendung der *Edge-to-edge*-Techniken der transvalvuläre Druckgradient in einem Großteil der Fälle deutlich über die Norm angehoben wird.

Sucht man in klinischen Studien zur *clover technique* nach den Auswirkungen der Methode auf den transvalvulären Gradienten, so finden sich unterschiedliche Ergebnisse. In den ersten Veröffentlichungen zum Thema, bei denen es sich um die Beschreibung von Einzelfällen mit traumatischer Trikuspidalklappeninsuffizienz handelt, ist kein transvalvulärer Gradient beschrieben [4, 66]. In einer Fallbeschreibung von Fayad *et al.*, in der es um den Einsatz der *clover technique* bei Trikuspidalklappenendokarditis geht, ist hingegen ein postoperativer Druckgradient von 6 mmHg entstanden, allerdings ohne dass der Patient dadurch kardiovaskulär eingeschränkt war [30]. Zudem gibt es einige Studien, die Gruppen zwischen 14 und 66 Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz unterschiedlicher Ätiologie untersucht haben. Diese beschreiben Gradienten zwischen 2,7 $\pm$ 1,4 mmHg und 3.3 $\pm$ 0.9 mmHg in Ruhe, sodass am *San Raffaele University Hospital* in Mailand bei 6 Patienten Stressechokardiographien durchgeführt worden sind, um das Ausmaß der möglichen Trikuspidalstenosen unter Belastung beurteilen zu können. Klinisch relevante Trikuspidalstenosen wurden hierbei nicht festgestellt und der Gradient stieg zwar im Vergleich zum Druckgradienten in Ruhe etwas an, blieb aber im Bereich von 3 mmHg [22, 61, 62]. Letztendlich nimmt der Druckgradient durch die *clover technique* also eindeutig zu, ohne jedoch beim Patienten klinische Zeichen einer Trikuspidalstenose zu verursachen, selbst wenn Referenzwerte überschritten werden. Die Ergebnisse zur *Edge-to-edge*-Technik an der Mitralklappe verhalten sich genauso. Auch hier ergaben die Messungen, dass die Klappenöffnungsfläche deutlich verringert wird [67, 68] und dass der Druckgradient zunimmt, ohne klinisch eine Stenose zu erzeugen [11, 68]. In ebenfalls durchgeführten Stressechokardiographien stieg der Gradient mit zunehmender körperlicher Belastung der Patienten zwar im Vergleich zum Ausgangswert an, aber wiederum ohne klinische Symptome zu verursachen [1], genauso wie es auch bei den Patienten mit Trikuspidalinsuffizienz der Fall war. Die Ergebnisse werden in einer *In-vitro*-Studie von Jimenez *et al.* [52], einer echokardiographischen Studie von Kinnaired *et al.* [59] und einer *In-vivo*-Studie am ovinen Herz [100] zusätzlich bestätigt.

4.6 Schlussfolgerung

Die gewonnenen Daten haben bestätigt, dass die *Edge-to-edge*-Techniken das Regurgitationsvolumen bei Trikuspidalklappeninsuffizienz teilweise senken. Das zu erreichende Ausmaß der Verbesserung ist aber zu gering, um sie als isolierte Verfahren einsetzen zu können, zumal auch bei guten frühzeitigen Ergebnissen das Auftreten höhergradiger Insuffizienz über die Zeit wieder zunimmt, wenn sie allein zur Therapie benutzt wird. Die bereits klinisch Anwendung findende *clover technique* erreichte in der Gruppe des Segelprolaps eine Verringerung des Regurgitationsvolumens von 19,3 %, sodass vorstellbar ist, dass sie im Fall einer solchen Pathologie zusätzlich zu einer anderen Technik erfolgreich angewandt werden kann. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine alleinige Annuloplastie versagt. Die beiden Techniken sollten weiterhin miteinander kombiniert werden, da die Annuloplastie die Wirkung der *Edge-to-edge*-Technik verbessert. Der Effekt der zentralen *Edge-to-edge*-Technik auf die Insuffizienz in der Gruppe, in der das *tethering* nachgestellt wurde, war mit 11,4 % eher gering. In dieser Gruppe waren die Ergebnisse mit der parakommissuralen Technik deutlich besser. Sie senkte das Regurgitationsvolumen in dieser Konstellation um 17,2 %. Da das *tethering* nicht allein auftritt, sondern bei sekundärer Trikuspidalklappeninsuffizienz in Kombination mit der Annulusdilatation und dem Segelprolaps, bleibt die *clover technique* trotzdem die bessere Alternative, da sie bei beiden Pathologien Wirkung zeigte. Der Einsatz der parakommissuralen Technik bleibt also dem Einzelfall vorbehalten. Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass sie, im richtigen Moment eingesetzt, kaum schlechter ist als die *clover technique*. So ist das Einbringen von drei parakommissuralen Nähten, wie es in dieser Arbeit durchgeführt wurde, wohl nicht standardmäßig sinnvoll, zumal die Daten darauf hindeuten, dass diese Technik den transvalvulären Druckgradienten stärker erhöht als die *clover technique*. Eine einzelne parakommissurale Naht im Falle eines parakommissural lokalisierten Reflux kann aber ein nützliches Werkzeug in der Trikuspidalklappenchirurgie sein. Da in der Praxis bei einer offenen Operation die Möglichkeit besteht, *in vivo* die Klappe zu testen, um den Ort der Leckage zu lokalisieren, kann die dementsprechend richtige Methode ausgewählt werden.

Die Erhöhung des transvalvulären Druckgradienten *in vitro* bestätigt die bereits in klinischen Studien erhobene Steigerung der Druckdifferenz durch die *Edge-to-edge*-Technik über die Norm. Die über den Drucksensor gemessenen Werte sind dabei höher als die bisher echokardiographisch am Patienten ermittelten. Der Unterschied wird aber am ehesten durch methodische Fehler in der hier vorliegenden Arbeit zustande gekommen sein. Auch in dieser Studie wies der größere Teil der Klappen nach Intervention Druckgradienten von

unter 5 mmHg auf und die Patienten, die eine Stressechokardiographie erhalten haben, entwickelten bei Druckgradienten um 3 mmHg keine Symptome einer Klappenstenose. Daher ist zu diesem Zeitpunkt nicht zu befürchten, dass die klinisch manifeste Trikuspidalstenose eine regelhafte Komplikation der *Edge-to-edge*-Technik sein könnte. Um dazu deutliche Klarheit zu schaffen, müsste aber eine wesentlich größere Patientengruppe stressechokardiographisch untersucht werden.

5 Zusammenfassung

In der Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz gibt es viele Operationstechniken, von denen sich am ehesten die Annuloplastie etabliert hat. Da auch bei dieser Methode häufig Restinsuffizienzen zurückbleiben, gibt es Bestrebungen, neue oder zusätzliche Techniken zu etablieren. Ziel dieser Studie war es, die *Edge-to-edge*-Techniken zu untersuchen, die für die Mitralklappe entwickelt und auch an der Trikuspidalklappe schon eingesetzt worden sind. Gegenstand der Arbeit sind die bereits klinisch in der Trikuspidalchirurgie angewandte zentrale *Edge-to-edge*-Technik, auch *clover technique* genannt, und die parakommissurale *Edge-to-edge*-Technik, die bisher nur für die Rekonstruktion der Mitralklappe benutzt worden ist.

Die Studie ist eine *In-vitro*-Studie, für die an 14 porcinen Herzen zwei Pathologien nachgestellt worden sind: der Segelprolaps und das *tethering* im Rahmen der funktionellen Trikuspidalinsuffizienz. Beide Pathologien konnten durch die Dislokation der Papillarmuskeln nach basal beziehungsweise apikal in einem speziell für diesen Zweck entwickelten Halteapparat realisiert werden. An den insuffizienten Klappen wurden dann die beiden Rekonstruktionstechniken angewandt und die Klappen in einem Pulsduplikator untersucht. Gemessen wurden das Regurgitations-, Schließ- und Leckvolumen und der transvalvuläre Druckgradient. Zusätzlich wurden Videoaufnahmen mit einer Hochgeschwindigkeitskamera gemacht, um Leckagen optisch zu lokalisieren.

In drei der vier Gruppen konnte das Regurgitationsvolumen teilweise gesenkt werden, und zwar zu einem Prozentsatz, der leider zu gering ist, als dass die *Edge-to-edge*-Techniken als isolierte Therapieverfahren eingesetzt werden können. Bei Erzeugen des Segelprolaps war nur die zentrale *Edge-to-edge*-Technik mit einer Verringerung des Regurgitationsvolumens von im Mittel 19,3 % erfolgreich. In der Gruppe des *tethering* brachten beide Varianten etwas weniger Erfolg. Die *clover technique* erzielte hier ein schlechteres Ergebnis als die parakommissurale Technik. Da das *tethering* den geringeren Teil der Pathologien ausmacht, ist damit die *clover technique* die insgesamt erfolgversprechendere Methode. Die Einführung der parakommissuralen Technik in der Form, wie sie in dieser Studie unter-

sucht wurde, erscheint bei dem in nur einer Teilgruppe eingetretenen Erfolg wenig sinnvoll. Da sie in der Gruppe mit parakommissuralem Reflux aber eine Reduktion um im Mittel 17,2 % erzielt hat, macht es Sinn, sie in dieser Situation als singuläre, parakommissurale Naht einzusetzen. Beide Techniken erhöhten den transvalvulären Druckgradienten bei nahezu allen Klappen über die Norm, wobei aber davon auszugehen ist, dass aufgrund von methodischen Fehlern insgesamt zu hohe Werte ermittelt worden sind. Der größere Teil der Ergebnisse entspricht einer hämodynamisch unbedeutsamen Erhöhung des Gradienten, wie sie bereits in klinischen Studien vorkam, ohne dass bei den Betroffenen Symptome einer Trikuspidalstenose auftraten. In Zusammenschau mit diesen bereits existierenden Daten spricht die Erhöhung des transvalvulären Druckgradienten zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegen den Einsatz der *Edge-to-edge*-Techniken. Sie können also als zusätzliches Werkzeug der Trikuspidalklappenchirurgie erhalten bleiben, insbesondere dann, wenn andere Techniken versagen.

Literaturverzeichnis

[1] Agricola, E. ; Maisano, F. ; Oppizzi, M. ; De Bonis, M. ; Torracca, L. ; La Canna, G. ; Alfieri, O.: Mitral valve reserve in double-orifice technique: an exercise echocardiographic study. In: *J Heart Valve Dis* 11 (2002), S. 637–643

[2] Akasaka, T. ; Yoshikawa, J. ; Yoshida, K. ; Okumachi, F. ; Koizumi, K. ; Shiratori, K. ; Takao, S. ; Shakudo, M. ; Kato, H.: Age-related valvular regurgitation: a study by pulsed Doppler echocardiography. In: *Circulation* 76 (1987), S. 262–265

[3] Alber, H. ; Müller, S. ; Bartel, T. (Hrsg.) ; Müller, S. (Hrsg.): *Echokardiographie: Lehrbuch und Atlas.* Kap. Erkrankungen der Trikuspidalklappe, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München, 2006, S. 172–178

[4] Alfieri, O. ; De Bonis, M. ; Lapenna, E. ; Agricola, E. ; Quarti, A. ; Maisano, F.: The clover technique as a novel approach for correction of post-traumatic tricuspid regurgitation. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 126 (2003), S. 75–79

[5] Alfieri, O. ; Maisano, F. ; De Bonis, M. ; Stefano, P. L. ; Torracca, L. ; Oppizzi, M. ; La Canna, G.: The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 122 (2001), S. 674–681

[6] Anwar, A. M. ; Geleijnse, M. L. ; Soliman, O. I. I. ; McGhie, J. S. ; Frowijn, R. ; Nemes, A. ; van den Bosch, A. E. ; Galema, T. W. ; ten Cate, F. J.: Assessment of normal tricuspid valve anatomy in adults by real-time three-dimensional echocardiography. In: *Int J Cardiovasc Imaging* 23 (2007), S. 717–724

[7] Anyanwu, A. C. ; Chikwe, J. ; Adams, D. H.: Tricuspid valve repair for treatment

and prevention of secondary tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve surgery. In: *Curr Cardiol Rep* 10 (2008), S. 110–117

[8] Badano, L. P. ; D.Muraru ; Rajamannan, N. M. (Hrsg.): *Cardiac Valvular Medicine*. Kap. Mechanisms, Evaluation and Management of Tricuspid Regurgitation, Springer, London, 2013, S. 223–248

[9] Bautista-Hernandez, V. ; Brown, D. W. ; Loyola, H. ; Myers, P. O. ; Borisuk, M. ; Del Nido, P. J. ; Baird, C. W.: Mechanisms of tricuspid regurgitation in patients with hypoplastic left heart syndrome undergoing tricuspid valvuloplasty. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 148 (2014), S. 832–840

[10] Bernhardt, A. ; Sievers, H.H. ; Hombach, V. (Hrsg.): *Kardiologie Band 3, Kardiovaskuläre Chirurgie*. Kap. Herzklappenprothesen, Schattauer, Stuttgart, 1990, S. 62–64

[11] Bhudia, S. K. ; McCarthy, P. M. ; Smedira, N. G. ; Lam, B.-K. ; Rajeswaran, J. ; Blackstone, E. H.: Edge-to-edge (Alfieri) mitral repair: results in diverse clinical settings. In: *Ann Thorac Surg* 77 (2004), S. 1598–1606

[12] Bowman, T. A. ; Hughes, H. C.: Ventriculoatrial conduction in swine during cardiac pacing: animal model for retrograde conduction. In: *Am Heart J* 108 (1984), S. 337–341

[13] Braunwald, E. ; Bonow, R.O. ; Zipes, D. P. (Hrsg.) ; Libby, P. (Hrsg.) ; Bonow, R.O. (Hrsg.) ; Braunwald, E. (Hrsg.): *Braunwald's Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Band 2*. Kap. Valvular Heart Disease. 7. Aufl., Elsevier, Saunders, Philadelphia, 2005, S. 1603–1606

[14] Carpentier, A. ; Deloche, A. ; Dauptain, J. ; Soyer, R. ; Blondeau, P. ; Piwnica, A. ; Dubost, C. ; McGoon, D. C.: A new reconstructive operation for correction of mitral and tricuspid insufficiency. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 61 (1971), S. 1–13

[15] Carpentier, A. ; Deloche, A. ; Hanania, G. ; Forman, J. ; Sellier, P. ; Piwnica, A. ; Dubost, C. ; McGoon, D. C.: Surgical management of acquired tricuspid valve disease. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 67 (1974), S. 53–65

[16] Chang, B.-C. ; Lim, S.-H. ; Yi, G. ; Hong, Y. S. ; Lee, S. ; Yoo, K.-J. ; Kang, M. S. ; Cho, B. K.: Long-term clinical results of tricuspid valve replacement. In: *Ann Thorac Surg* 81 (2006), S. 1317–23, discussion 1323–4

[17] Cohen, S. R. ; Sell, J. E. ; McIntosh, C. L. ; Clark, R. E.: Tricuspid regurgitation in patients with acquired, chronic, pure mitral regurgitation. I. Prevalence, diagnosis, and comparison of preoperative clinical and hemodynamic features in patients with and without tricuspid regurgitation. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 94 (1987), S. 481–487

[18] Cohn, L. H.: Tricuspid regurgitation secondary to mitral valve disease: when and how to repair. In: *J Card Surg* 9 (1994), S. 237–241

[19] Cosgrove, DM ; Arcidi, J. M. ; Rodriguez, L. ; Stewart, W. J. ; Powell, K. ; Thomas, J. D.: Initial experience with the Cosgrove-Edwards Annuloplasty System. In: *Ann Thorac Surg* 60 (1995), S. 499–503; discussion 503–4

[20] Crick, S. J. ; Sheppard, M. N. ; Ho, S. Y. ; Gebstein, L. ; Anderson, R. H.: Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. In: *J Anat* 193 (Pt 1) (1998), S. 105–119

[21] Daniel, W. G. ; Baumgartner, H. ; Gohlke-Bärwolf, C. ; Hanrath, P. ; Horstkotte, D. ; Koch, K. C. ; Mügge, A. ; Schäfers, H. J. ; Flachskampf, F. A.: Klappenvitien im Erwachsenenalter. In: *Clin Res Cardiol* 95 (2006), S. 620–641

[22] De Bonis, M. ; Lapenna, E. ; La Canna, G. ; Grimaldi, A. ; Maisano, F. ; Torracca, L. ; Caldarola, A. ; Alfieri, O.: A novel technique for correction of severe tricuspid valve regurgitation due to complex lesions. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 25 (2004), S. 760–765

[23] De Bonis, M. ; Lapenna, E. ; Taramasso, M. ; Manca, M. ; Calabrese, M. C. ; Buzzatti, N. ; Rossodivita, A. ; Pappalardo, F. ; Dorigo, E. ; Alfieri, O.: Mid-term results of tricuspid annuloplasty with a three-dimensional remodelling ring. In: *J Card Surg* 27 (2012), S. 288–294

[24] De La Zerda, D. J. ; Cohen, O. ; Marelli, D. ; Esmailian, F. ; Hekmat, D. ; Laks, H.: Tricuspid valve repair using autologous pericardium annuloplasty in adults. In: *Heart Surg Forum* 11 (2008), S. E4–E8

[25] Drenckhahn, D. ; Drenckhahn, D. (Hrsg.): *Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen: Band 2.* Kap. Herz-Kreislauf-System. 16. Aufl., Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München, 2004, S. 50–51

[26] Dreyfus, G. D. ; Corbi, P. J. ; Chan, K M J. ; Bahrami, T.: Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? In: *Ann Thorac Surg* 79 (2005), S. 127–132

[27] Duran, C. G. ; Ubago, J. L.: Clinical and hemodynamic performance of a totally flexible prosthetic ring for atrioventricular valve reconstruction. In: *Ann Thorac Surg* 22 (1976), S. 458–463

[28] Duran, C. M. ; Kumar, N. ; Prabhakar, G. ; Ge, Z. ; Bianchi, S. ; Gometza, B.: Vanishing De Vega annuloplasty for functional tricuspid regurgitation. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 106 (1993), S. 609–613

[29] Erbel, R. ; Gerok, W. (Hrsg.) ; Huber, C. (Hrsg.) ; Meinertz, T. (Hrsg.) ; Zeidler, H. (Hrsg.): *Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt.* Kap. Erworbene Störungen der Herzklappenfunktion. 11. Aufl., Schattauer, Stuttgart, 2007, S. 188–190

[30] Fayad, G. ; Modine, T. ; Ennezat, P.-V. ; Le Tourneau, T. ; Larrue, B. ; Azzaoui, R. ; Nugue, O. ; Leroy, O. ; Decoene, C. ; Asseman, P. ; Warembourg, H.: The clover technique as a new approach for correction of postendocarditic severe tricuspid valve regurgitation. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 130 (2005), S. 1208–1210

[31] Filsoufi, F. ; Anyanwu, A. C. ; Salzberg, S. P. ; Frankel, T. ; Cohn, L. H. ; Adams, D. H.: Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. In: *Ann Thorac Surg* 80 (2005), S. 845–850

[32] Filsoufi, F. ; Salzberg, S. P. ; Coutu, M. ; Adams, D. H.: A three-dimensional ring annuloplasty for the treatment of tricuspid regurgitation. In: *Ann Thorac Surg* 81 (2006), S. 2273–2277

[33] Fucci, C. ; Sandrelli, L. ; Pardini, A. ; Torracca, L. ; Ferrari, M. ; Alfieri, O.: Improved results with mitral valve repair using new surgical techniques. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 9 (1995), S. 621–6 discuss 626–7

[34] Fukuda, S. ; Gillinov, A M. ; McCarthy, P. M. ; Stewart, W. J. ; Song, J.-M. ; Kihara, T. ; Daimon, M. ; Shin, M.-S. ; Thomas, J. D. ; Shiota, T.: Determinants of recurrent or residual functional tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. In: *Circulation* 114 (2006), S. I582–I587

[35] Fukuda, S. ; Gillinov, A M. ; Song, J.-M. ; Daimon, M. ; Kongsaerepong, V. ; Thomas, J. D. ; Shiota, T.: Echocardiographic insights into atrial and ventricular mechanisms of functional tricuspid regurgitation. In: *Am Heart J* 152 (2006), S. 1208–1214

[36] Fukuda, S. ; Saracino, G. ; Matsumura, Y. ; Daimon, M. ; Tran, H. ; Greenberg, N. L. ; Hozumi, T. ; Yoshikawa, J. ; Thomas, J. D. ; Shiota, T.: Three-dimensional geometry of the tricuspid annulus in healthy subjects and in patients with functional tricuspid regurgitation: a real-time, 3-dimensional echocardiographic study. In: *Circulation* 114 (2006), S. I492–I498

[37] Fukuda, S. ; Song, J.-M. ; Gillinov, A M. ; McCarthy, P. M. ; Daimon, M. ; Kongsaerepong, V. ; Thomas, J. D. ; Shiota, T.: Tricuspid valve tethering predicts residual tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. In: *Circulation* 111 (2005), S. 975–979

[38] Fukuda, T. ; Kashima, I. ; Yoshiba, S.: Surgically created double orifice repair of tricuspid regurgitation in infants with congenital heart disease. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 126 (2003), S. 1220–1221

[39] Funkat, A. ; Beckmann, A. ; Lewandowski, J. ; Frie, M. ; Ernst, M. ; Schiller, W. ; Gummert, J. F. ; Cremer, J.: Cardiac Surgery in Germany during 2013: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. In: *Thorac Cardiovasc Surg* (2014)

[40] Garatti, A. ; Nano, G. ; Bruschi, G. ; Canziani, A. ; Colombo, T. ; Frigiola, A. ; Martinelli, L. ; Menicanti, L.: Twenty-five year outcomes of tricuspid valve replacement comparing mechanical and biologic prostheses. In: *Ann Thorac Surg* 93 (2012), S. 1146–1153

[41] Gatti, G. ; Maffei, G. ; Lusa, A. M. ; Pugliese, P.: Tricuspid valve repair with the Cosgrove-Edwards annuloplasty system: early clinical and echocardiographic results. In: *Ann Thorac Surg* 72 (2001), S. 764–767

[42] Giannitsis, E. ; Kurowski, V. ; Schwabe, K. ; Stierle, U. ; Renz-Polster, H. (Hrsg.) ; Krautzig, S. (Hrsg.) ; Braun, J. (Hrsg.): *Basislehrbuch Innere Medizin - Studienausgabe: kompakt-greifbar-verständlich.* Kap. Herz. 4. Aufl., Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2008, S. 174–176

[43] Godart, F. ; Baruteau, A.-E. ; Petit, J. ; Riou, J.-Y. ; Sassolas, F. ; Lusson, J. R. ; Fraisse, A. ; Boudjemline, Y.: Transcatheter tricuspid valve implantation: a multicentre French study. In: *Arch Cardiovasc Dis* 107 (2014), S. 583–591

[44] Golubev, I. S. ; Grigorian, E. A.: Remote results of surgical treatment of mitral valve stenosis complicated by relative tricuspid valve insufficiency. In: *Kardiologiia* 17 (1977), S. 49–54

[45] Gundlach, J.-P. ; Madjidyar, J. ; Marczynski-Bühlow, M. ; Pokorny, S. ; Bähr, T. M. ; Cremer, J. ; Lutter, G.: Off-pump tricuspid valved stent implantation: the next step. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 45 (2014), S. e46–e53

[46] Hetzer, R. ; Komoda, T. ; Delmo Walter, E. M.: How to do the double orifice valve technique to treat tricuspid valve incompetence. In: *Eur J Cardiothorac Surg* (2012)

[47] Hornick, P. ; Harris, P. A. ; Taylor, K. M.: Tricuspid valve replacement subsequent to previous open heart surgery. In: *J Heart Valve Dis* 5 (1996), S. 20–25

[48] Horstkotte, D. ; Loogen, F. ; Bircks, W.: *Erworbene Herzklappenfehler*, Elsevier, München, 1987, S. 112–117

[49] Horstkotte, D. ; Piper, C. ; Steinbeck, G. (Hrsg.) ; Paumgartner, G. (Hrsg.): *Therapie innerer Krankheiten.* Kap. Erworbene Herzklappenfehler. 11. Aufl., Springer, Berlin, 2005, S. 129–130

[50] Hvass, U. ; Baron, F. ; Fourchy, D. ; Pansard, Y.: Mitral homografts for total tricuspid valve replacement: comparison of two techniques. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 121 (2001), S. 592–594

[51] International Organization for Standardization,Genf (Veranst.): *ISO 5840 Cardiovascular implants – Cardiac valve prostheses.* 2005

[52] Jimenez, J. H. ; Forbess, J. ; Croft, L. R. ; Small, L. ; He, Z. ; Yoganathan, A. P.: Effects of annular size, transmitral pressure, and mitral flow rate on the edge-to-edge repair: an in vitro study. In: *Ann Thorac Surg* 82 (2006), S. 1362–1368

[53] Jobic, Y. ; Slama, M. ; Tribouilloy, C. ; Lan Cheong Wah, L. ; Choquet, D. ; Boschat, J. ; Penther, P. ; Lesbre, J. P.: Doppler echocardiographic evaluation of valve regurgitation in healthy volunteers. In: *Br Heart J* 69 (1993), S. 109–113

[54] Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (E. S. C) ; European Association for Cardio-Thoracic Surgery (E. A. C. T. S) ; Vahanian, A. ; Alfieri, O. ; Andreotti, F. ; Antunes, M. J. ; Barón-Esquivias, G. ; Baumgartner, H. ; Borger, M. A. ; Carrel, T. P. ; De Bonis, M. ; Evangelista, A. ; Falk, V. ; Iung, B. ; Lancellotti, P. ; Pierard, L. ; Price, S. ; Schäfers, H.-J. ; Schuler, G. ; Stepinska, J. ; Swedberg, K. ; Takkenberg, J. ; Von Oppell, U. O. ; Windecker, S. ; Zamorano, J. L. ; Zembala, M.: Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). In: *Eur Heart J* 33 (2012), S. 2451–2496

[55] Kaplan, M. ; Kut, M. S. ; Demirtas, M. M. ; Cimen, S. ; Ozler, A.: Prosthetic replacement of tricuspid valve: bioprosthetic or mechanical. In: *Ann Thorac Surg* 73 (2002), S. 467–473

[56] Kay, J. H. ; Maselli-Campagna, G. ; Tsuji, K. K.: SURGICAL TREATMENT OF TRICUSPID INSUFFICIENCY. In: *Ann Surg* 162 (1965), S. 53–58

[57] Kestelli, M. ; Yurekli, I. ; Gunes, T. ; Gurbuz, A.: Does the clover technique fit the annular physiology? In: *Eur J Cardiothorac Surg* 39 (2011), S. 285; author reply 285

[58] Kim, H.-K. ; Kim, Y.-J. ; Park, J.-S. ; Kim, K. H. ; Kim, K.-B. ; Ahn, H. ; Sohn, D.-W. ; Oh, B.-H. ; Park, Y.-B. ; Choi, Y.-S.: Determinants of the severity of functional tricuspid regurgitation. In: *Am J Cardiol* 98 (2006), S. 236–242

[59] Kinnaird, T. D. ; Munt, B. I. ; Ignaszewski, A. P. ; Abel, J. G. ; Thompson, R C.: Edge-to-edge repair for functional mitral regurgitation: an echocardiographic study of the hemodynamic consequences. In: *J Heart Valve Dis* 12 (2003), S. 280–286

[60] Klein, A. L. ; Burstow, D. J. ; Tajik, A. J. ; Zachariah, P. K. ; Taliercio, C. P. ; Taylor, C. L. ; Bailey, K. R. ; Seward, J. B.: Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. In: *J Am Soc Echocardiogr* 3 (1990), S. 54–63

[61] Lai, Y.-Q. ; Meng, X. ; Bai, T. ; Zhang, C. ; Luo, Y. ; Zhang, Z.-G.: Edge-to-edge tricuspid valve repair: an adjuvant technique for residual tricuspid regurgitation. In: *Ann Thorac Surg* 81 (2006), S. 2179–2182

[62] Lapenna, E. ; De Bonis, M. ; Verzini, A. ; La Canna, G. ; Ferrara, D. ; Calabrese, M. C. ; Taramasso, M. ; Alfieri, O.: The clover technique for the treatment of complex tricuspid valve insufficiency: midterm clinical and echocardiographic results in 66 patients. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 37 (2010), S. 1297–1303

[63] Lapp, H. ; Krakau, I.: *Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken.* 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2010, S. 160–163

[64] Lauten, A. ; Doenst, T. ; Hamadanchi, A. ; Franz, M. ; Figulla, H. R.: Percutaneous bicaval valve implantation for transcatheter treatment of tricuspid regurgitation: clinical observations and 12-month follow-up. In: *Circ Cardiovasc Interv* 7 (2014), S. 268–272

[65] Maisano, F. ; Caldarola, A. ; Blasio, A. ; De Bonis, M. ; La Canna, G. ; Alfieri, O.: Midterm results of edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 126 (2003), S. 1987–1997

[66] Maisano, F. ; Lorusso, R. ; Sandrelli, L. ; Torracca, L. ; Coletti, G. ; La Canna, G. ; Alfieri, O.: Valve repair for traumatic tricuspid regurgitation. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 10 (1996), S. 867–873

[67] Maisano, F. ; Schreuder, J. J. ; Oppizzi, M. ; Fiorani, B. ; Fino, C. ; Alfieri, O.: The double-orifice technique as a standardized approach to treat mitral regurgitation due to severe myxomatous disease: surgical technique. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 17 (2000), S. 201–205

[68] Maisano, F. ; Torracca, L. ; Oppizzi, M. ; Stefano, P. L. ; D'Addario, G. ; La Canna, G. ; Zogno, M. ; Alfieri, O.: The edge-to-edge technique: a simplified

method to correct mitral insufficiency. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 13 (1998), S. 240–5; discussion 245–6

[69] McCarthy, P. M. ; Bhudia, S. K. ; Rajeswaran, J. ; Hoercher, K. J. ; Lytle, B. W. ; Cosgrove, D. M. ; Blackstone, E. H.: Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 127 (2004), S. 674–685

[70] Müller, M.: *Chirurgie für Studium und Praxis - 2010/11.* 10. Aufl., Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 2010, S. S.129–131

[71] Mutschler, E. ; Vaupel, P. ; Schaible, H.G.: *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen.* 6. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2007, S. 232–233

[72] Nakano, K. ; Eishi, K. ; Kosakai, Y. ; Isobe, F. ; Sasako, Y. ; Nagata, S. ; Ueda, H. ; Kito, Y. ; Kawashima, Y.: Ten-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial xenograft in the tricuspid position. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 111 (1996), S. 605–612

[73] Nakano, K. ; Koyanagi, H. ; Hashimoto, A. ; Ohtsuka, G. ; Nojiri, C.: Tricuspid valve replacement with the bileaflet St. Jude Medical valve prosthesis. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 108 (1994), S. 888–892

[74] Nath, J. ; Foster, E. ; Heidenreich, P. A.: Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. In: *J Am Coll Cardiol* 43 (2004), S. 405–409

[75] Navia, J. L. ; Nowicki, E. R. ; Blackstone, E. H. ; Brozzi, N. A. ; Nento, D. E. ; Atik, F. A. ; Rajeswaran, J. ; Gillinov, A M. ; Svensson, L. G. ; Lytle, B. W.: Surgical management of secondary tricuspid valve regurgitation: annulus, commissure, or leaflet procedure? In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 139 (2010), S. 1473–1482

[76] Nowak, B. ; Ruppecht, H.-J. ; Lehnert, H. (Hrsg.) ; Werdan, K. (Hrsg.): *Innere Medizin - essentials.* Kap. Erworbene Herzklappenfehler. 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, S. 311–313

[77] Park, Y.-H. ; Song, J.-M. ; Lee, E.-Y. ; Kim, Y.-J. ; Kang, D.-H. ; Song, J.-K.: Geometric and hemodynamic determinants of functional tricuspid regurgitation: a

real-time three-dimensional echocardiography study. In: *Int J Cardiol* 124 (2008), S. 160–165

[78] Pinney, S. P.: The role of tricuspid valve repair and replacement in right heart failure. In: *Curr Opin Cardiol* 27 (2012), S. 288–295

[79] Pomar, J. L. ; Mestres, C. A. ; Pare, J. C. ; Miro, J. M.: Management of persistent tricuspid endocarditis with transplantation of cryopreserved mitral homografts. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 107 (1994), S. 1460–1463

[80] Ratnatunga, C. P. ; Edwards, M. B. ; Dore, C. J. ; Taylor, K. M.: Tricuspid valve replacement: UK Heart Valve Registry mid-term results comparing mechanical and biological prostheses. In: *Ann Thorac Surg* 66 (1998), S. 1940–1947

[81] Rizzoli, G. ; Vendramin, I. ; Nesseris, G. ; Bottio, T. ; Guglielmi, C. ; Schiavon, L.: Biological or mechanical prostheses in tricuspid position? A meta-analysis of intra-institutional results. In: *Ann Thorac Surg* 77 (2004), S. 1607–1614

[82] Rogers, T. ; Ratnayaka, K. ; Sonmez, M. ; Franson, D. N. ; Schenke, W. H. ; Mazal, J. R. ; Kocaturk, O. ; Chen, M. Y. ; Faranesh, A. Z. ; Lederman, R. J.: Transatrial intrapericardial tricuspid annuloplasty. In: *JACC Cardiovasc Interv* 8 (2015), S. 483–491

[83] Sagie, A. ; Schwammenthal, E. ; Padial, L. R. ; Vazquez de Prada, J. A. ; Weyman, A. E. ; Levine, R. A.: Determinants of functional tricuspid regurgitation in incomplete tricuspid valve closure: Doppler color flow study of 109 patients. In: *J Am Coll Cardiol* 24 (1994), S. 446–453

[84] Sagie, A. ; Schwammenthal, E. ; Palacios, I. F. ; King, M. E. ; Leavitt, M. ; Freitas, N. ; Weyman, A. E. ; Levine, R. A.: Significant tricuspid regurgitation does not resolve after percutaneous balloon mitral valvotomy. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 108 (1994), S. 727–735

[85] Scharfschwerdt, M. ; Misfeld, M. ; Sievers, H.-H.: The influence of a nonlinear resistance element upon in vitro aortic pressure tracings and aortic valve motions. In: *ASAIO J* 50 (2004), S. 498–502

[86] Schiebler, T. H. ; Korf, H.-W.: *Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte,*

makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. 10. Aufl., Steinkopff, Dresden, 2007, S. 286–287

[87] Schofer, J. ; Bijuklic, K. ; Tiburtius, C. ; Hansen, L. ; Groothuis, A. ; Hahn, R. T.: First-in-Human Transcatheter Tricuspid Valve Repair in a Patient With Severely Regurgitant Tricuspid Valve. In: *J Am Coll Cardiol* 65 (2015), S. 1190–1195

[88] Seo, H.-S. ; Ha, J.-W. ; Moon, J. Y. ; Choi, E.-Y. ; Rim, S.-J. ; Jang, Y. ; Chung, N. ; Shim, W.-H. ; Cho, S.-Y. ; Kim, S. S.: Right ventricular remodeling and dysfunction with subsequent annular dilatation and tethering as a mechanism of isolated tricuspid regurgitation. In: *Circ J* 72 (2008), S. 1645–1649

[89] Shemin, R. J. ; Cohn, L. H. (Hrsg.): *Cardiac Surgery in the Adult.* Kap. Tricuspid Valve Disease. 3. Aufl., Mcgraw-Hill, New York, 2008, S. 1111–1128

[90] Silver, M. D. ; Lam, J. H. ; Ranganathan, N. ; Wigle, E. D.: Morphology of the human tricuspid valve. In: *Circulation* 43 (1971), S. 333–348

[91] Singh, J. P. ; Evans, J. C. ; Levy, D. ; Larson, M. G. ; Freed, L. A. ; Fuller, D. L. ; Lehman, B. ; Benjamin, E. J.: Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). In: *Am J Cardiol* 83 (1999), S. 897–902

[92] Solomon, N. A. G. ; Lim, R. C. H. ; Nand, P. ; Graham, K. J.: Tricuspid valve replacement: bioprosthetic or mechanical valve? In: *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 12 (2004), S. 143–148

[93] Spinner, E. M. ; Shannon, P. ; Buice, D. ; Jimenez, J. H. ; Veledar, E. ; Del Nido, P. J. ; Adams, D. H. ; Yoganathan, A. P.: In vitro characterization of the mechanisms responsible for functional tricuspid regurgitation. In: *Circulation* 124 (2011), S. 920–929

[94] Spinner, E. M. ; Sundareswaran, K. ; Dasi, L. P. ; Thourani, V. H. ; Oshinski, J. ; Yoganathan, A. P.: Altered right ventricular papillary muscle position and orientation in patients with a dilated left ventricle. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 141 (2011), S. 744–749

[95] Statistisches Bundesamt (Hrsg.): *Gesundheit, Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle)*, Statistisches Bundesamt, 2013, S. 17–52

[96] Takahashi, K. ; Inage, A. ; Rebeyka, I. M. ; Ross, D. B. ; Thompson, R. B. ; Mackie, A. S. ; Smallhorn, J. F.: Real-time 3-dimensional echocardiography provides new insight into mechanisms of tricuspid valve regurgitation in patients with hypoplastic left heart syndrome. In: *Circulation* 120 (2009), S. 1091–1098

[97] Tang, G. H L. ; David, T. E. ; Singh, S. K. ; Maganti, M. D. ; Armstrong, S. ; Borger, M. A.: Tricuspid valve repair with an annuloplasty ring results in improved long-term outcomes. In: *Circulation* 114 (2006), S. I577–I581

[98] Tei, C. ; Pilgrim, J. P. ; Shah, P. M. ; Ormiston, J. A. ; Wong, M.: The tricuspid valve annulus: study of size and motion in normal subjects and in patients with tricuspid regurgitation. In: *Circulation* 66 (1982), S. 665–671

[99] Tei, C. ; Shah, P. M. ; Cherian, G. ; Trim, P. A. ; Wong, M. ; Ormiston, J. A.: Echocardiographic evaluation of normal and prolapsed tricuspid valve leaflets. In: *Am J Cardiol* 52 (1983), S. 796–800

[100] Timek, T. A. ; Nielsen, S. L. ; Liang, D. ; Lai, D. T. ; Dagum, P. ; Daughters, G. T. ; Ingels, NB ; Miller, D. C.: Edge-to-edge mitral repair: gradients and three-dimensional annular dynamics in vivo during inotropic stimulation. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 19 (2001), S. 431–437

[101] Ton-Nu, T.-T. ; Levine, R. A. ; Handschumacher, M. D. ; Dorer, D. J. ; Yosefy, C. ; Fan, D. ; Hua, L. ; Jiang, L. ; Hung, J.: Geometric determinants of functional tricuspid regurgitation: insights from 3-dimensional echocardiography. In: *Circulation* 114 (2006), S. 143–149

[102] Ubago, J. L. ; Figueroa, A. ; Ochoteco, A. ; Colman, T. ; Duran, R. M. ; Duran, C. G.: Analysis of the amount of tricuspid valve anular dilatation required to produce functional tricuspid regurgitation. In: *Am J Cardiol* 52 (1983), S. 155–158

[103] Van Nooten, G. J. ; Caes, F. ; Taeymans, Y. ; Van Belleghem, Y. ; François, K. ; De Bacquer, D. ; Deuvaert, F. E. ; Wellens, F. ; Primo, G.: Tricuspid

valve replacement: postoperative and long-term results. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 110 (1995), S. 672–679

[104] Warnecke, R. J.: *In-vitro-Untersuchungen der Auswirkung der Papillarmuskeldislokation und Rekonstruktion der Mitralklappe durch Repositionierung der Papillarmuskeln bei ischämischer Mitralinsuffizienz*, Med. Diss. Lübeck, 2011

[105] Zechner, P. ; Weihs, W.: Klappenstenosen. In: *Austrian J Cardiol* 21 (2014), S. 29–37

[106] URL: `http://www.msd-manual.de/msdmanual/`. (Tag des Zugriffs: 16.10.2014)

A Anhang

A.1 Die Volumina

Tab. A.1: Mittelwerte der Regurgitationsvolumina V_R der einzelnen Klappen in [ml], gebildet aus der Messung von 10 Herzzyklen, repräsentativ für die gesamte Gruppe die zugehörigen Standardabweichungen von N.

	N	σ_N	*PDb*	*PDb-zE*	*PDb-pE*	*PDa-pE*	*PDa-zE*	*PDa*
T02	26,83	± 0,47					40,96	41,92
T03	23,07	± 0,39				57,37	63,11	56,86
T04	34,25	± 0,32	52,89	38,98	44,96	54,54	62,64	69,31
T05	36,71	± 0,39	56,35	47,57	44,38	38,91	57,47	56,14
T06	38,22	± 0,45	50,77	48,91	52,03	47,64	47,42	56,64
						58,25		
T07	39,72	± 0,48	52,12	29,48	44,12	43,35	58,12	63,68
T08	22,07	± 0,36	36,84	37,49	43,89	39,86	43,06	48,41
T09	22,82	± 0,43	72,33	62,80	61,69	18,39	16,09	16,70
T10	17,52	± 0,39	23,68	22,64	28,21			
T11	15,42	± 0,46	36,26	35,06	33,94	14,84	20,04	34,22
T13	34,20	± 1,18	65,58	55,43	62,83	32,34	40,61	45,95
T14	16,65	± 0,31	46,91	14,55	31,23	46,74	30,50	46,31
$\overline{V_R}$	27,3		49,4	39,3	44,7	41,1	43,6	48,7
σ_{V_R}	8,5		13,6	14,1	11,1	13,8	15,6	13,9

Tab. A.2: Mittelwerte der Schließvolumina V_S der einzelnen Klappen in [ml], gebildet aus der Messung von 10 Herzzyklen, repräsentativ für die gesamte Gruppe die zugehörigen Standardabweichungen von *N*.

	N	σ_N	*PDb*	*PDb-zE*	*PDb-pE*	*PDa-pE*	*PDa-zE*	*PDa*
T02	12,82	± 1,06					16,73	17,83
T03	13,89	± 0,18	27,67	28,05	26,27			
T04	12,97	± 0,21	26,93	20,46	24,58	31,01	35,78	33,60
T05	14,79	± 0,14	24,66	19,93	22,71	20,56	23,44	22,94
T06	20,00	± 0,36	25,41	28,39	28,97	23,13	22,79	23,81
						28,62		
T07	22,42	± 0,24	30,60	16,93	25,64	22,33	27,01	27,61
T08	17,02	± 0,28	23,97	24,92	27,65	22,11	20,55	21,60
T09	12,98	± 0,27	26,42	33,72	30,83	14,59	13,00	12,12
T10	10,68	± 0,26	11,98	15,76	17,64			
T11	10,12	± 0,18	15,64	16,84	18,35	13,52	13,39	15,01
T13	15,07	± 0,42	21,28	21,44	24,34	15,67	15,889	18,35
T14	11,44	± 0,19	17,83	11,40	13,13	16,31	11,80	17,25
$\overline{V_S}$	14,5		22,5	21,0	23,4	21,4	20,8	21,5
σ_{V_S}	3,5		5,5	6,2	5,3	5,7	7,2	5,9

Tab. A.3: Mittelwerte der Leckvolumina V_L der einzelnen Klappen in [ml], gebildet aus der Messung von 10 Herzzyklen, repräsentativ für die gesamte Gruppe die zugehörigen Standardabweichungen von *N*.

	N	σ_N	*PDb*	*PDb-zE*	*PDb-pE*	*PDa-pE*	*PDa-zE*	*PDa*
T02	14,02	± 1,01					24,24	24,09
T03	9,18	± 0,33				29,70	35,07	30,59
T04	21,28	± 0,26	25,96	18,52	20,38	23,53	26,85	35,70
T05	21,92	± 0,36	31,69	27,65	21,67	18,35	34,02	33,20
T06	18,23	± 0,29	25,36	20,53	23,06	24,51	24,63	32,82
						29,63		
T07	17,29	± 0,22	21,52	12,56	18,48	21,02	31,10	36,07
T08	5,06	± 0,23	12,87	12,57	16,24	17,75	22,51	26,80
T09	9,84	±0,33	45,90	29,08	30,85	3,80	3,09	4,58
T10	6,84	± 0,24	11,70	6,88	10,57			
T11	5,30	± 0,33	20,62	18,22	15,59	1,33	6,65	19,21
T13	19,14	± 0,27	44,29	33,98	38,49	16,67	24,73	27,60
T14	5,21	± 0,21	29,08	3,15	18,11	30,43	18,70	29,06
$\overline{V_L}$	12,8		26,9	18,3	21,3	19,7	22,9	27,2
σ_{V_L}	6,3		10,9	9,4	7,6	9,3	9,7	8,6

A.2 Die Druckdifferenz zwischen Vorhof und Kammer

Tab. A.4: Mittelwerte der Druckdifferenzen Δp der einzelnen Klappen in [mmHg], gebildet aus der Messung von 10 Herzzyklen, repräsentativ für die gesamte Gruppe die zugehörigen Standardabweichungen von N; in rot fehlerhafte Werte, die nicht in die endgültige Auswertung eingegangen sind und zugehörige Mittelwerte und Standardabweichungen.

	N	σ_N	*PDb*	*PDb-zE*	*PDb-pE*	*PDa-pE*	*PDa-zE*	*PDa*
T02	0,57	± 0,08					2,00	0,90
T03	0,68	± 0,07				8,40	7,92	1,51
T04	0,80	± 0,05	0,52	0,80	1,05	1,04	0,75	0,24
T05	0,73	± 0,09	0,69	1,18	1,92	4,02	1,65	1,09
T06	0,87	± 0,16	0,90	2,73	2,90	1,16	-4,43	-5,48
						-1,20		
T07	0,88	± 0,05	1,02	1,95	2,85	2,74	2,10	1,04
T08	7,76	± 0,21	7,87	10,31	12,17	11,82	7,71	6,46
T09	0,48	± 0,09	1,12	3,87	2,39	3,09	2,39	1,45
T10	0,82	± 0,11	1,07	2,56	14,29			
T11	1,33	± 0,08	1,49	1,89	2,55	1,63	1,79	1,65
T13	2,14	± 0,07	2,28	3,00	3,42	3,12	7,95	13,59
T14	2,14	± 0,07	2,12	3,15	3,89	4,06	3,48	2,51
$\overline{\Delta p}$	1,6		1,9	3,1	4,7	3,6	3,0	2,3
$\sigma_{\Delta p}$	1,9		2,1	2,5	4,3	3,5	3,5	4,4

Tab. A.5: Mittelwerte der Druckdifferenzen Δp der einzelnen Klappen in [mmHg], gebildet aus der Messung von 10 Herzzyklen, repräsentativ für die gesamte Gruppe die zugehörigen Standardabweichungen von N; ohne fehlerhafte Werte.

	N	σ_N	*PDb*	*PDb-zE*	*PDb-pE*	*PDa-pE*	*PDa-zE*	*PDa*
T02	0,57	± 0,08					2,00	0,90
T03	0,69	± 0,07				8,40	7,92	1,51
T04	0,80	± 0,05	0,52	0,80	1,05	1,04	0,75	0,24
T05	0,73	± 0,09	0,69	1,18	1,92	4,02	1,65	1,09
T06	0,87	± 0,16	0,90	2,73	2,90			
T07	0,88	± 0,05	1,02	1,95	2,85	2,74	2,10	1,04
T08	7,76	± 0,21	7,87	10,31	12,17	11,82	7,71	6,46
T09	0,48	± 0,09	1,12	3,87	2,39	3,09	2,39	1,45
T10	0,82	± 0,11	1,07	2,56				
T11	1,33	± 0,08	1,49	1,89	2,55	1,63	1,79	1,65
T13	2,14	± 0,07	2,28	3,00	3,42	3,12		
T14	2,14	± 0,07	2,12	3,15	3,89	4,06	3,48	2,51
$\overline{\Delta p}$	1,6		1,9	3,1	3,7	4,4	3,3	1,9
$\sigma_{\Delta p}$	1,9		2,1	2,5	3,1	3,3	2,5	1,7

A.3 Ergebnisse des *Wilcoxon-Tests*

Tab. A.6: Ausgewählte p-Werte aus dem *Wilcoxon-Test*, aufgelistet nach untersuchtem Wert und Teilgruppe

	V_R	V_S	V_L	Δp
N / PDb	0,005	0,005	0,005	0,139
N / PDa	0,004	0,004	0,004	0,374
PDb / PDa	0,953	0,085	0,767	0,499
PDb / PDb-zE	0,007	0,721	0,005	0,005
PDb / PDb-pE	0,074	0,444	0,017	0,008
N / PDb-zE	0,022	0,022	0,093	0,005
N / PDb-pE	0,005	0,005	0,013	0,008
PDb-zE / PDb-pE	0,037	0,036	0,139	0,086
PDa / PDa-zE	0,041	0,286	0,033	0,008
PDa / PDa-pE	0,028	0,114	0,013	0,017
N / PDa-zE	0,008	0,003	0,013	0,021
N / PDa-pE	0,047	0,007	0,241	0,008
PDa-zE / PDa-pE	0,114	0,646	0,093	0,017

Danksagung

Diese Arbeit entstand unter der Leitung meines Doktorvaters Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers. Ich möchte mich herzlich für das mir entgegengebrachte Vertrauen bei der Bearbeitung dieses spannenden Themas bedanken. Ebenso bedanke ich mich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und des Materials. Mein besonderer Dank gilt Dr. rer. hum. biol. Michael Scharfschwerdt für die intensive Betreuung und die vielen nützlichen Ratschläge, mit denen er mich sowohl während der praktischen Umsetzung als auch während der Zeit der Auswertung und des Schreibens unterstützt hat. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Außerdem danke ich Dr. Roza Meyer-Saraei für ihre Hilfestellung bei der Durchführung der Messungen und für ihre unkomplizierte Art. Das Arbeitsklima im herzchirurgischen Forschungslabor fand ich sehr angenehm. Ich fühlte mich dort stets willkommen und respektiert.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die mich während der gesamten Zeit meines Studiums und der Promotion sowohl finanziell als auch mental immer unterstützt haben. Meinem Partner, Richard Börner, möchte ich für seine Hilfe bei technischen Fragen während des Schreibens und für die angeregten Diskussionen danken, die die Arbeit weiter vorangebracht haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Heidemarie Bohm
Geburtsdatum:	09.07.1987

Beruflicher Werdegang

Seit Dez. 2014	Assistenzärztin Innere Medizin, Spital Bülach, Schweiz

Ausbildung und Studium

Juli 2014	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Approbation
2007 - 2014	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
Juni 2006	Abitur am Fleesensee-Gymnasium Malchow

Dissertation

seit Nov. 2011	Promotion bei Prof. Dr. med. H.-H. Sievers im herzchirurgischen Forschungslabor der Klinik für Herzchirurgie der Universität zu Lübeck
Nov. 11 - Sep. 12	Datenerhebung
Okt. 12 - Jan. 13	Auswertung und Beginn der schriftlichen Ausarbeitung
Feb. 13 - Jul. 14	Unterbrechung der Promotion durch Praktisches Jahr und Examensvorbereitung
ab Juli 14	Schriftliche Ausarbeitung