

DISSERTATION

Identifikation von Risikofaktoren für einen erfolglosen
Fast-Track-Verlauf nach minimalinvasiver
Mitralklappenreparatur

Analysis of Risk Factors for an unsuccessful Fast-Track course
following Minimally Invasive Surgical Mitral Valve Repair

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Solveig Hirsch

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Jörg Kempfert

Datum der Promotion: 30.06.2024

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Van Praet KM, Kofler M, Hirsch S, Akansel S, Hommel M, Sündermann SH, Meyer A, Jacobs S, Falk V, Kempfert J. Factors associated with an unsuccessful fast-track course following minimally invasive surgical mitral valve repair. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*.;62(4):ezac451. doi: 10.1093/ejcts/ezac451. PMID: 36069638 / 07.09.2022.

Inhaltsverzeichnis:

| | |
|---|----|
| 1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis | 5 |
| 2. Abkürzungsverzeichnis | 7 |
| 3. Abstract | 9 |
| 3.1. Kurzzusammenfassung (deutsch) | 9 |
| 3.2. Abstract (english) | 11 |
| 4. Einleitung | 12 |
| 4.1. Einführung | 12 |
| 4.2. Das Konzept des Fast-Trackings | 14 |
| 4.2.1. Fast-Tracking in der Kardiochirurgie | 14 |
| 4.2.2. Bedeutung der Bevölkerungsstruktur | 18 |
| 4.2.3. Schmerzmanagement als Element des Fast-Trackings | 20 |
| 4.2.4. Konzept des Fast-Track-Failures | 23 |
| 4.3. Mitralklappe | 25 |
| 4.3.1. Erkrankungen der Mitralklappe | 25 |
| 4.3.2. Therapieoptionen und Operationsindikationen | 32 |
| 4.3.3. Katheterbasierte Verfahren | 34 |
| 4.3.4. Chirurgische Techniken | 37 |
| 4.3.5. Minimalinvasive Zugangsverfahren | 40 |
| 5. Fragestellung | 42 |
| 6. Methoden | 43 |
| 6.1. Studienkonzept | 43 |
| 6.2. Studienaufbau und Datenverwaltung | 43 |
| 6.3. Studienpopulation | 44 |
| 6.4. Operationsablauf | 47 |
| 6.4.1. Perioperatives anästhesiologisches Management | 47 |
| 6.4.2. Chirurgische Technik: Minimalinvasive Mitralklappenreparatur | 49 |
| 6.5. Elemente des Fast-Track-Failures | 53 |
| 6.5.1. Definition des Fast-Track-Failures | 53 |
| 6.5.2. Strukturelle Ressourcen der postoperativen Versorgung | 54 |
| 6.6. Datenerhebung | 54 |
| 6.6.1. Red Cap | 54 |
| 6.6.2. Datensystem mLIFE | 58 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 6.7. | Statistische Verfahren | 59 |
| 6.7.1. | Instrumente zur Datenauswertung | 59 |
| 6.7.2. | Statistische Methoden der Datenanalyse | 59 |
| 6.7.3. | Univariable und multivariable Regressionsanalysen | 60 |
| 7. | Ergebnisse | 62 |
| 7.1. | Patientenkollektiv: Präoperative Merkmale | 62 |
| 7.2. | Perioperative Faktoren der Gesamtkohorte | 64 |
| 7.2.1. | Chirurgische Operationsverfahren | 64 |
| 7.2.2. | Kanülierung und perioperatives Setup | 66 |
| 7.2.3. | Operationsende | 67 |
| 7.2.4. | Komplikationen | 67 |
| 7.3. | Fast-Track-Failure Population | 68 |
| 7.3.1. | Fast-Track Erfolg vs. Failure: Ausgangscharakteristika | 68 |
| 7.3.2. | Ursachen des Fast-Track-Failures | 70 |
| 7.3.3. | Fast-Track Erfolg vs. Failure: Perioperatives Management | 72 |
| 7.3.4. | Fast-Track Erfolg vs. Failure: Komplikationen | 75 |
| 7.3.5. | Multivariable logistische Regression: Assoziierte Faktoren des Fast-Track-Failures | 79 |
| 8. | Diskussion | 80 |
| 8.1. | Vorüberlegungen zur Diskussion des Fast-Trackings | 80 |
| 8.2. | Risikofaktoren des Fast-Track-Failures | 82 |
| 8.3. | Spektrum des Fast-Trackings | 86 |
| 8.4. | Die Rate des Fast-Track-Failures | 90 |
| 8.5. | Stärken und Einschränkungen | 92 |
| 8.6. | Zusammenfassung | 95 |
| 9. | Literaturverzeichnis | 98 |
| 10. | Eidesstattliche Versicherung | 114 |
| 11. | Anteilerklärung | 115 |
| 12. | Tabellarischer Lebenslauf | 116 |
| 13. | Publikationsliste | 118 |
| 14. | Danksagung | 119 |
| 15. | Bescheinigung des akkreditierten Statistikers | 120 |

1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Bilder

| | |
|---|----|
| 1. Allgemeine Komponenten des Fast-Trackings | 17 |
| 2. Systemische Auswirkungen postoperativer Schmerzereignisse | 21 |
| 3. Schematische Zeichnung der Mitralklappe aus dem linken Atrium heraus..... | 27 |
| 4. Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier..... | 28 |
| 5. Mitralklappe in verschiedenen Anlotungen in der transthorakalen Echokardiografie | 31 |
| 6. Flow-Chart: Management der schweren primären chronischen Mitralklappen- insuffizienz | 36 |
| 7. Übersicht chirurgischer Techniken zur Mitralklappenreparatur | 38 |
| 8. Chirurgische Maßnahmen bei Mitralklappeninsuffizienz | 39 |
| 9. Thorakale Zugangswege bei minimalinvasiver Herzchirurgie | 40 |
| 10. Flow-Chart der analysierten Patientenpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien | 46 |
| 11. Minimalinvasiver periareolärer „Nipple-Cut“ | 50 |
| 12. Minimalinvasive Mitralklappenchirurgie in High-Definition 3D unter der Durchführung von Prof. Dr. Kempfert und seinem Team am DHZC | 50 |
| 13. Anterolaterale Thorakotomie bei minimalinvasiver Mitralklappenoperation | 51 |
| 14. Chirurgische Interventionen bei Mitralklappenreparatur | 52 |
| 15. Klassifikationskriterien des Fast-Track-Failures in dieser Arbeit | 53 |

Tabellen

| | |
|---|----|
| 1. Risikofaktoren der postoperativen Schmerzentwicklung und -chronifizierung | 22 |
| 2. Definitionskriterien des Fast-Track-Failures in der Literatur | 24 |
| 3. Primäre und sekundäre Ursachen einer Mitralklappeninsuffizienz | 26 |
| 4. Ursachen der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier | 29 |
| 5. Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz anhand echokardiographischer Merkmale | 30 |
| 6. Merkmale einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz..... | 33 |
| 7. Operationsindikationen für die schwere primäre Mitralklappeninsuffizienz | 34 |
| 8. Ein- und Ausschlusskriterien | 44 |
| 9. Eignung zum Fast-Tracking: Intraoperative Reevaluation der Einschlusskriterien | 48 |
| 10. Extubationskriterien..... | 49 |
| 11. Red Cap Datenbank: Auszug der erfassten Daten in Modulen | 55 |
| 12. Ausgangscharakteristika der Gesamtpopulation..... | 63 |
| 13. Intraoperative Parameter der Gesamtkohorte..... | 66 |

| | |
|---|----|
| 14. Zeitliche Komponenten der Operation in der Gesamtkohorte | 67 |
| 15. Postoperative Komplikationen der Operation in der Gesamtkohorte..... | 68 |
| 16. Ausgangscharakteristika und Odds Ratio der FT-Failure-Gruppe..... | 69 |
| 17. Definition der Kriterien des Fast-Track-Failures..... | 71 |
| 18. Intraoperative Verfahren und Odds Ratio des FTF | 72 |
| 19. Postoperatives Outcome und Odds Ratio des FTF..... | 74 |
| 20. Zeitliche Komponenten..... | 75 |
| 21. Postoperative Komplikationen der Fast-Track-Failure und -Erfolgs-Kohorte..... | 76 |
| 22. Univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen..... | 80 |

Diagramme

| | |
|---|----|
| 1. Klassifikation der Gesamtkohorte nach dem Score der New York Heart Association | 64 |
| 2. Präoperatives Vorliegen eines Vorhofflimmerns in der Gesamtkohorte | 64 |
| 3. Durchgeführte operative Prozeduren im Rahmen der Mitralklappenreparatur in der Gesamtpopulation | 65 |
| 4. Klassifikation als Fast-Track-Failure (n = 237) nach Einzelkriterien | 71 |
| 5. Odds Ratio und Konfidenzintervalle intraoperativer Prozeduren und Zugangswege..... | 73 |
| 6. Krankenhausaufenthalt in Stunden in der FT-Erfolg- und FT-Failure-Population | 76 |
| 7. Postoperative Komplikationen der Fast-Track-Failure vs. Fast-Track-Erfolgs-Kohorte | 77 |
| 8. Erythrozyten (RBC) - Transfusionen in FT-Erfolg und FT-Failure-Population | 78 |
| 9. Thrombozyten (PLT) - Transfusionen in FT-Erfolg und FT-Failure-Population..... | 78 |
| 10. Notwendigkeit einer chirurgischen Revision aufgrund Blutung in FT-Erfolg und FT-Failure-Population | 78 |

2. Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AML | Anteriores Mitralklappensegel |
| AIC | Akaike-Informationskriterium |
| AVR | Aortic valve replacement |
| AWR | Aufwachraum |
| BMI | Body Mass Index |
| BPS | Behavioral Pain Score |
| BSA | Body surface area (Körperoberfläche) |
| CABG | Coronary artery bypass grafting |
| CPB | Cardiopulmonaler Bypass |
| DHZC | Deutsches Herzzentrum der Charité |
| DSM | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| EACTS | European Society of Cardiothoracic Surgery (Europäische Gesellschaft für Herz-Thorax-Chirurgie) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ERAS | Enhanced recovery after surgery |
| ESC | European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie) |
| EuroSCORE | European system for cardiac operative risk evaluation (Europäisches System zur kardiologischen Risikoevaluation) |
| FR | French (Maß für den Außendurchmesser) |
| FT | Fast-Track |
| FTF | Fast-Track-Failure |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73m ² |
| ICD | Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator |
| ICR | Interkostalraum |
| ICU | Intensive Care Unit |
| IPS | Intensivpflegestation |
| KI | Konfidenzintervall |
| LA | Linkes Atrium |
| LAA | Left Atrial Appendage, linkes Vorhofohr |
| LV | Linker Ventrikel |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LVESD | Left ventricular end-systolic diameter |
| MI | Mitralklappeninsuffizienz |
| MIC | Minimalinvasive Chirurgie |
| MIMVS | Minimal invasive mitral valve surgery (Minimalinvasive Mitralklappenchirurgie) |
| MR | Mitral regurgitation (Mitralklappeninsuffizienz) |

| | |
|----------------|---|
| NYHA | New York Heart Association |
| OPCAB | Off-pump coronary artery bypass |
| OR | Odds ratio |
| PACU | Post-anaesthetic care unit |
| PCI | Perkutane Koronarintervention |
| PEEP | Positive end-expiratory pressure (Positiver endexpiratorischer Druck) |
| PFO | Persistierendes Foramen ovale |
| PML | Posteriores Mitralklappensegel |
| POD | Postoperatives Delir |
| PROM | Predicted Risk of Mortality |
| RBC | Red blood cell |
| SOP | Standard Operating Procedure |
| SPAP | Systolischer Pulmonalarteriendruck |
| STS | Society of Thoracic Surgeons (Gesellschaft der Thoraxchirurgen) |
| TEER | Transcatheter Edge-to-Edge Repair |
| TIVA | Total intravenöse Anästhesie |
| TTE | Transthorakale Echokardiographie |
| TEE | Transösophageale Echokardiographie |
| UFT | Ultra-Fast-Track |
| VAS | Visual analog scala |
| VHF | Vorhofflimmern |
| X-Clamp | Abklemmung der Aorta ascendens |
| 2D | Zweidimensional |
| 3D | Dreidimensional |

3. Abstract

3.1. Kurzzusammenfassung (deutsch)

Hintergrund: Die Anwendung von Fast-Track (FT) Anästhesieverfahren zeigte positive Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität mit Reduktion der Beatmungs- und Intensivstationsliegedauer, sodass FT-Prozeduren in der Herzchirurgie zunehmend an Bedeutung gewinnen. Hinsichtlich der sicheren Anwendbarkeit in der minimalinvasiven Mitralklappenchirurgie (MIMVS) liefert die Studienlage noch keine umfassenden Daten. Zu diesem Zwecke analysierten wir 491 MIMVS-Patienten und -Patientinnen unter FT-Anästhesieverfahren, um Ausmaß, Charakteristika und assoziierte Risikofaktoren des Fast-Track-Failures (FTF) zu evaluieren.

Methoden: Im Deutschen Herzzentrum der Charité (DHZC) wurden retrospektiv 491 Patienten und Patientinnen, die sich zwischen 2014 und 2020 einer MIMVS mit FT bei Mitralklappeninsuffizienz Carpentier Typ I und/oder II unterzogen, in die Studie eingeschlossen. Es wurden uni- und multivariable Analysen durchgeführt, um unabhängige prä- und perioperative Assoziationsfaktoren für das Scheitern des FT-Protokolls zu identifizieren. Unsere Definition des FTF beinhaltet vier Elemente: (1) >10 Stunden Beatmung und/oder (2) >24 Stunden Aufenthalt auf der Intensivpflegestation (IPS) und/oder (3) Reintubation nach erfolgter Extubation und/oder (4) IPS-Wiederaufnahme.

Ergebnisse: Ein FTF lag bei 237 (48.3%) unserer Gesamtpopulation aus 491 Patienten und Patientinnen vor. Die häufigsten Ursachen waren ein IPS-Aufenthalt über 24 Stunden in 155 Fällen (65.4%) und eine Beatmungsdauer von über 10 Stunden (142, 59.9%). Die mittlere Operationsdauer beträgt 150 Minuten und die des kardiopulmonalen Bypasses (CPB) 101 Minuten. Eine Notwendigkeit für Erythrozytentransfusionen bestand in 69 Fällen (14.1%) und die einer operativen Revision aufgrund einer Blutung in 29 Fällen (5.9%). Die multivariable logistische Regression zeigte eine unabhängige Assoziation zum Fast-Track-Failure für folgende Faktoren: Revision aufgrund einer Blutung (OR 8.36, KI [2.81 – 36.01]; $p = <0.001$), chronische Nierenerkrankung (GFR <85 ml/min/1,73m²) (OR 2.03, KI [1.14 – 3.70]; $p = 0.018$), koronare Herzkrankheit (OR 1.90, KI [1.13 – 3.23]; $p = 0.016$), präoperativer NYHA III oder IV (OR 2.05, KI [1.38 – 3.08]; $p = <0.001$) und die Operationsdauer in Minuten (OR 1.01, KI [1.01 – 1.01]; $p = <0.001$).

Zusammenfassung: Die Inzidenz des FTF ist in der von uns untersuchten Population von Patienten und Patientinnen mit Carpentier Typ I und/oder II Mitralklappeninsuffizienz und minimalinvasiver Mitralklappenreparatur nicht zu vernachlässigen. Als nicht-modifizierbare, mit dem FTF assoziierte Faktoren, identifizierten wir einen NYHA-Status III und IV, eine vorbestehende chronische Nierenerkrankung und eine begleitende koronare Herzkrankheit. Hinsichtlich potenziell modifizierbarer Faktoren identifizierten wir postoperative Blutungen, die eine chirurgische Revision bedürfen sowie die Dauer des Eingriffs als Assoziationen für einen FTF bei minimalinvasiver Mitralklappenreparatur.

3.2. Abstract (english)

Background: The use of fast-track (FT) anesthesia techniques is becoming increasingly important in cardiac surgery due to its positive impact on morbidity and mortality while reducing intensive care unit length of stay and total ventilation time. Regarding the safe applicability in minimally invasive mitral valve surgery (MIMVS), the study situation does not yet provide comprehensive data. Therefore we analyzed 491 patients undergoing MIMVS under the use of the FT anesthetic procedure in order to evaluate the extent of fast-track failure (FTF) and its associated factors.

Methods: Retrospectively 491 patients of the “Deutsches Herzzentrum der Charité” (DHZC) who underwent MIMVS with FT enrolled. Surgery for Carpentier type I and/or II mitral regurgitation was performed between 2014 and 2020. Univariate and multivariate analyses were conducted to identify independent preoperative and perioperative associated factors of FTF. Our definition of FTF includes four elements: (1) >10 hours of ventilation and/or (2) >24 hours of intensive care unit (ICU) stay and/or (3) reintubation after extubation and/or (4) ICU readmission.

Results: FTF was present in 237 (48.3%) of our population (n = 491). The most common causes were ICU stay over 24 hours in 155 cases (65.4%) and ventilation duration longer than 10 hours (142, 59.9%). A need for blood transfusion application was given in 14.1% (69) and operative revision due to bleeding had to be performed in 29 cases (5.9%). Multivariate logistic regression showed significant results for the following FTF associations: surgical revision due to postoperative bleeding (OR 8.36; CI 2.81 - 36.01; p = <0.001), pre-existing chronic kidney disease (GFR <85 ml/min/1,73m²) (OR 2.03; CI 1.14 - 3.70; p = 0.018), coronary artery disease (OR 1.90; CI 1.13 - 3.23; p = 0.016), preoperative NYHA III or IV (OR 2.05; CI 1.38 - 3.08; p = <0.001), and duration of surgery (OR 1.01; CI 1.01 - 1.01; p = <0.001).

Summary: The incidence of FTF is not negligible in our population of Carpentier type I and/or II mitral regurgitation undergoing minimally invasive mitral valve repair. We identified high NYHA status (III and IV), pre-existing chronic kidney disease and concomitant coronary artery disease as non-modifiable associated factors for FTF. Regarding potentially modifiable factors, we evaluated postoperative bleeding requiring surgical revision and duration of surgery as associated to failure of fast-tracking in a MIMVS population.

4. Einleitung

4.1. Einführung

Noch nie zuvor war der Anteil der Menschen im Rentenalter so groß wie heute. Im Jahr 1950 war 1% der Population Deutschlands 80 Jahre oder älter, aktuell betrifft dies ca. 7%. Bei Betrachtung der über 65-Jährigen sind es bereits mehr als ein Fünftel (22%), welche gemäß der Berechnungen des Bundesinstitutes für Bevölkerungsforschung zum Jahr 2060 auf fast ein Drittel (30%) ansteigen wird ¹. Neben den Herausforderungen des demografischen Wandels wird in unserer entwickelten Gesellschaft eine hohe Lebensqualität bis in das gehobene Alter angestrebt, was gleichwohl umfassende Ansprüche an das Gesundheitssystem stellt. Einerseits werden personelle, strukturelle und finanzielle Ressourcen zunehmend stärker beansprucht, andererseits wird die Reduktion der arbeitenden Bevölkerung die Situation auf dem gesundheitsmedizinischen Arbeitsmarkt weiter aggravieren. Unser Gesundheitssystem muss der Entwicklung mit variablen Ansätzen begegnen, um dem zukünftigen Versorgungsauftrag gerecht zu werden.

Die Grundpfeiler der modernen chirurgischen Versorgung sind Qualität, Effizienz und Sicherheit. Die Zahl der Patienten und Patientinnen höheren Alters nimmt zu und mit ihnen die assoziierten Komorbiditäten, Polypharmazie und Risikofaktoren. Ein Ansatz zur Verbesserung der Patientenversorgung ist hier die Verkürzung der Gesamtbeatmungszeit und des Aufenthaltes auf der Intensivpflegestation (IPS), da diese neben der Ressourcenschonung nachweislich eine insgesamt verbesserte Genesung mit Reduktion beatmungsassoziierter und postoperativer Komplikationen erzielen kann ²⁻⁵. Um der gesellschaftsökonomischen Herausforderung zu begegnen, wurden sogenannte Fast-Track (FT) Protokolle entwickelt, die im operativen Management unterschiedlicher Fachrichtungen bereits seit einigen Jahren regelhaft Anwendung finden. In der Kombination mit ERAS (enhanced recovery after surgery) kann eine frühere postoperative Regeneration erfolgen, ohne dabei das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zu steigern ^{6,7}. Durch eine Reduktion der Gesamtverweildauer auf der IPS und im Krankenhaus können sowohl finanzielle und personelle Ressourcen geschont als auch die postoperative Morbidität der Patienten und Patientinnen gesenkt werden. FT-Grundelement ist hierbei eine kurzwirksame opioidbasierte Allgemeinanästhesie in niedriger Dosierung, die durch eine gute Steuerbarkeit charakterisiert ist und somit eine frühe postoperative Extubation ermöglicht. Das FT konnte sich als sicheres Verfahren etablieren. Studien evaluieren im Vergleich zum traditionellen Standardverfahren ein

ähnliches oder sogar reduziertes Risiko für postoperative Mortalität und schwerwiegende Komplikationen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder tracheale Reintubation ^{2,8-10}. Demnach konnte sich die Implementierung der FT-Protokolle als sichere und wirtschaftlich effiziente Alternative zu herkömmlichen Protokollen durchsetzen.

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist eines der häufigsten erworbenen Klappenvitien im Erwachsenenalter. Sie ist nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste behandlungsbedürftige Vitium und repräsentiert eine der wichtigsten Indikationsstellungen für eine chirurgische Therapie am valvulären Apparat ¹¹. Insgesamt ist eine Prävalenz von 2-3% in der Bevölkerung zu verzeichnen, wobei dieser Anteil in der Population der über 75-Jährigen sogar auf über 10% ansteigt ¹². Klinisch präsentieren sich die Patienten und Patientinnen in frühen Stadien asymptomatisch, wobei im späteren Verlauf Symptome der Herzinsuffizienz aggravieren. Der therapeutische Goldstandard der primären MI besteht in der operativen Mitralklappenrekonstruktion, welche im Jahr 2019 als isolierter Eingriff 4.140 Mal in Deutschland durchgeführt wurde ¹³. Im Deutschen Herzbericht 2020 ¹³ zeigt diese Zahl hinsichtlich ihrer quantitativen Entwicklung während des letzten Jahrzehnts einen konstanten Anstieg. Dieser wird sich in den kommenden Jahren mit den geburtenstarken Jahrgängen zwischen 1946 und 1965, den sogenannten Baby Boomern, fortsetzen.

Um dieser Entwicklung zu begegnen, gewinnt das Fast-Tracking in verschiedenen Fachbereichen zunehmend an Bedeutung. Um das Gesundheitssystem zu entlasten, ist die Gewährleistung der Sicherheit des Verfahrens essenziell. Studien untersuchten zu diesem Zwecke unabhängige Risikofaktoren für den Misserfolg des Fast-Trackings. Nicht-profitierende Patienten und Patientinnen sollen mit Hilfe dieser Kriterien präoperativ identifiziert, vom FT ausgeschlossen und einem Standard-Track-Verfahren zugeführt werden. Dies soll die Rate des FT-Failure und perioperative Komplikationen vermindern. Die hierzu in der Literatur vorliegenden Arbeiten betrachten dabei verschiedene operative Verfahren mit unterschiedlichen Zugangstechniken ^{5,14-16}.

Um der wachsenden Bedeutung einer sicheren Handhabung des FT auch im Rahmen spezieller Operationstechniken gerecht zu werden, wurde diese Arbeit in der konkret definierten Population der Patienten und Patientinnen mit minimalinvasiver Mitralklappenreparation (MIMVS) unter FT durchgeführt. Ziel ist es, diese Studienpopulation gemäß unserer Interpretation des Fast-Track-Versagens (vier Kriterien) zu evaluieren und darüber hinaus unabhängige assoziierte Faktoren für ein Ausbleiben des FT-Erfolges zu identifizieren.

4.2. Das Konzept des Fast-Trackings

4.2.1. Fast-Tracking in der Kardiochirurgie

Historische Einordnung:

Der Standard der postoperativen Patientenversorgung bestand lange Zeit in einer ausgedehnten Nachbeatmungsphase mit entsprechender intensivmedizinischer Überwachung. Eine zügige Mobilisierung mit früher Extubation wurde selten angewandt und war in den Anfängen der achtziger Jahre einigen wenigen chirurgischen Fallberichten vorbehalten. Im Verlauf implementierten sich seit den 1990er Jahren verschiedene Verfahren auf der Basis des FTs mit beschleunigter Rehabilitation in den Bereichen der Gynäkologie, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Orthopädie, Urologie sowie Traumatologie¹⁷. Im Rahmen der elektiven Kolonresektionen erfolgte aufgrund der erzielten Komplikationsreduktion und Aufenthaltsverkürzung der weitestgehend regelhafte Einsatz des FT-Konzepts, was seinerseits den Anstoß für die Prüfung der Anwendbarkeit in anderen chirurgischen Bereichen legte^{18,19}. Das FT-Verfahren erhielt in den folgenden Jahrzehnten Einzug in viele Fachgebiete der modernen Medizin.

In der kardiologischen Chirurgie wurde das Prinzip des Fast-Trackings seit den achtziger Jahren in Einzelfällen eingesetzt, wobei es sich durch zunehmend erfolgreiche und effiziente Operationsverläufe als wichtiges Verfahren implementierte. So bestand der frühere Goldstandard in einer längeren Beatmungsphase mit ausgedehnter Krankenhausaufenthaltsdauer, bis erste Studien den nützlichen Effekt einer frühen Extubation zeigten²⁰. Insbesondere tracheale Traumata, Infektionen und Exazerbation pulmonaler Dysfunktionen wurden beispielsweise bei pädiatrischen kardiologischen Eingriffen unter frühem Weaning seltener beobachtet²¹. Cheng et al.²² zeigten im Rahmen der verlängerten postoperativen Ventilationsdauer die signifikant verstärkte Ausbildung intrapulmonaler Shunts und Atelektasen mit Reduktion der Oxygenierung, welche als pathophysiologisches Korrelat einer eingeschränkten pulmonalen Funktion verstanden werden kann²². Neben der baldigen Extubation wurde als weitere Teilkomponente der ersten FT-Verfahren die bessere Steuerbarkeit der Narkosendauer und -tiefe mit kurzwirksamen Anästhetika erkannt, die darüber hinaus mit einer verbesserten Herzfunktion und Reduktion pulmonaler Infektionen assoziiert war²³.

Die individuelle kritische Überprüfung einer vorliegenden Indikation zur mechanischen Beatmung gewann an Bedeutung und wurde zunehmend wissenschaftlich diskutiert^{24,25}. Eine „verlängerte Beatmung“ nach kardiochirurgischem Eingriff bezeichnet heute je nach

Studie eine Dauer von über 24 oder 48 Stunden bis zu über sieben Tagen. Im Kontext des Fast-Trackings wird eine verlängerte Beatmungsdauer im Sinne eines FT-Misserfolgs häufig bereits ab 8 Stunden Ventilationszeit definiert ²⁶⁻²⁹. Während in den 1970er und 1980er Jahren ein uneingeschränkter Einsatz der ventilatorischen Nachbehandlung unter der Population der kardiochirurgischen Patienten und Patientinnen als essenzielle Therapiekomponente des postoperativen Verlaufs galt, wurde dies später unter den neuen Studienergebnissen zunehmend in Frage gestellt ^{20,21,30}.

Perioperatives Risiko in der Kardiochirurgie:

Heute findet Fast-Tracking in verschiedenen Bereichen der Herzchirurgie Einzug. Dazu gehören beispielsweise klappenchirurgische Verfahren und Bypassoperationen mit offenen und minimalinvasiven Techniken. Dabei ist die Risikoreduktion postoperativer Komplikationen besonders in der Kardiochirurgie von klinischer Relevanz, da diese Population laut einer Arbeit von Pearse et al.³¹ eine Komplikationshäufigkeit von 57% aufweist und die höchste risikoadjustierte Mortalität (2.3%) unter allen medizinisch chirurgischen Fachgebieten zeigt. Die multizentrische Studie analysierte Daten von über 44.000 Patienten und Patientinnen verschiedener Fachbereiche, wobei die durchschnittliche Komplikationshäufigkeit mit insgesamt 16.8% weit unter der der Herzchirurgie lag ³¹. Ansätze wie das FT-Verfahren können zur Reduktion kardiochirurgischer postoperativer Komplikationen beitragen, indem der IPS-Aufenthalt verkürzt oder sogar ganz vermieden werden kann. c Andererseits werden insgesamt höhere Gesamtkosten verursacht, welche das Gesundheitssystem in ihrer Summe stärker belasten und darüber hinaus personelle Ressourcen beanspruchen ³²⁻³⁷.

Komponenten des Fast-Track-Verfahrens:

FT in der Kardiochirurgie folgt keiner starren Definition, sondern ist als Kombination der Maßnahmen in der prä-, intra- und postoperativen Phase zu verstehen. Ziel ist es, einzelne Teilkomponenten (Beatmungszeit, IPS-Verweildauer) zu verkürzen und dabei ein sicheres und effizientes Verfahren für geeignete Patientenpopulationen zu gestalten. Eine präoperative Selektion dient der Auswahl von Patienten und Patientinnen anhand ihres Alters, ihres Risikoprofils und ihrer Komorbiditäten, wobei insbesondere „Gesündere“ mit wenigen Vorerkrankungen von der Durchführung eines FT-Protokolls profitieren ¹⁰. Es handelt sich um ein interdisziplinäres Konzept, das der Zusammenarbeit zwischen Anästhesie, Kardiologie, Intensivmedizin, Pflegepersonal und Physiotherapie bedarf. Gemäß klinikinterner Standard-Operating-Protocols (SOP) erfolgt die

Narkoseführung mit PONV-Prophylaxe (Postoperative Nausea and Vomiting) und Analgesie. Nach der Operation kann der Patient bzw. die Patientin nach Erfüllen der definierten Extubationskriterien stationär verlegt werden. Weiterhin sind die zügige Mobilisation mit Atemübungen, physiotherapeutischem Training und frühem Kostenaufbau Elemente des postoperativen FT-Behandlungsregimes ^{33,37,38}. Dies erfolgt unter Einbeziehung des aufgeklärten Patienten bzw. Patientin, welche aktiv am Rehabilitationsprozess beteiligt werden sollen ^{33,37,38}. Einige Komponenten des Fast-Trackings sind in Bild 1 dargestellt.

Die multiplen Teilaspekte und deren klinikinterne Variationen sollten beim Vergleich der vorhandenen Publikationen Berücksichtigung finden. Es bestehen unterschiedliche Definitionen des FT in Abhängigkeit von IPS-Aufenthalt, Ventilationsdauer und postoperativem Transfer. Darüber hinaus bestehen Ansätze des sogenannten Ultra-Fast-Trackings ³⁹⁻⁴².

Klinische Effekte des kardiochirurgischen Fast-Trackings:

Aufgrund der hohen klinischen Relevanz des FT in der Kardiochirurgie erfolgte 2016 unter Wong et al.¹⁰ eine systematische Cochrane Analyse, die eine Evaluation des Nutzens der Anwendung von FT-Protokollen vornahm. Die in früheren Arbeiten beschriebene Verkürzung des Aufenthalts auf der ITS konnte bestätigt werden, während kein vermehrtes Komplikationsrisiko nach FT im Vergleich zum Standard-Track beobachtet wurde. Es präsentierte sich eine erfolgreiche Reduktion der Extubationszeit (in Stunden) sowie verminderte Gesamtkosten. Dessen ungeachtet blieb die Dauer des stationären Klinikaufenthaltes unverändert. Zudem war eine reduzierte Mortalität mit einer Durchführung gemäß FT-Protokoll assoziiert. Das Risiko im perioperativen Setting an einem Myokardinfarkt, einer akuten Niereninsuffizienz, einem Schlaganfall, einer starken Blutung, Sepsis oder Wundinfektion zu erkranken, war nicht erhöht ¹⁰.

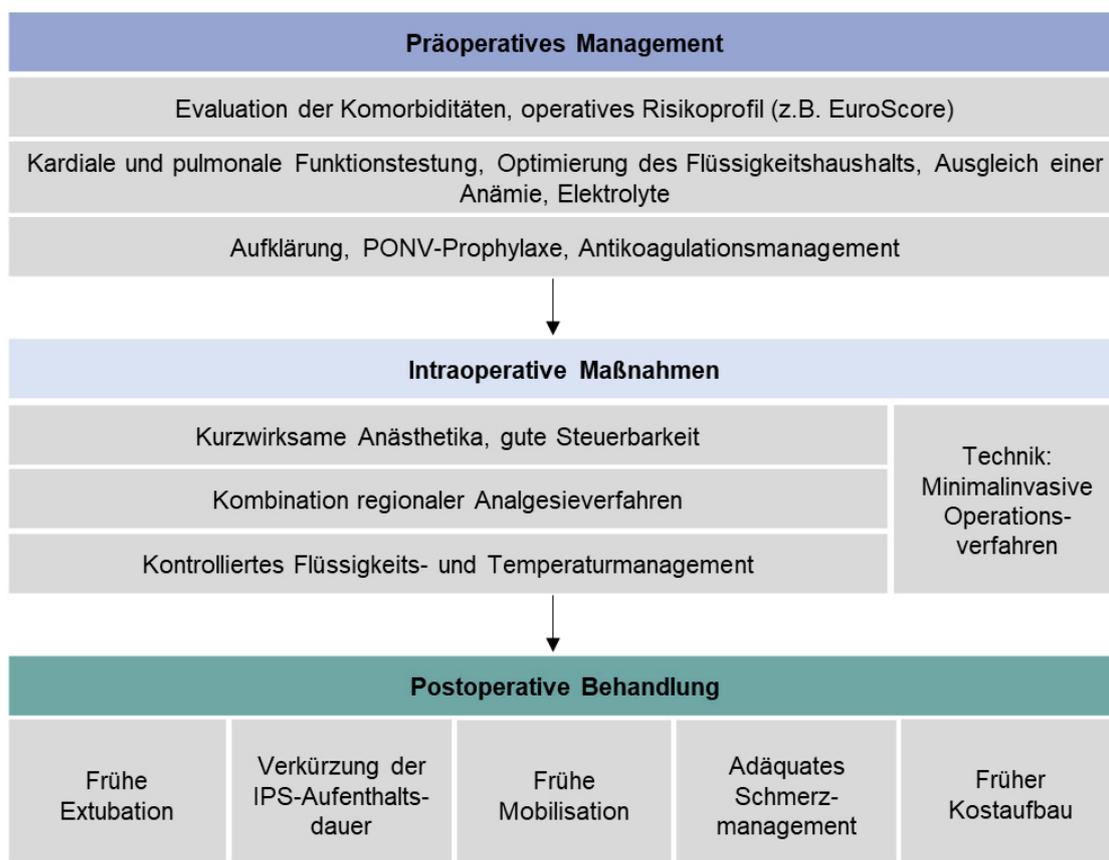


Bild 1: Allgemeine Komponenten des Fast-Trackings - multimodales Vorgehen zur Verbesserung der Rekonvaleszenz

PONV = postoperative nausea and vomiting; IPS = Intensivpflegestation

Quelle: Eigene Darstellung

Der Gesamtkrankenhausaufenthalt unterschied sich in der Cochrane Analyse nicht, wobei andere FT-Studien auch eine signifikant verkürzte Klinikaufenthaltsdauer dokumentieren konnten^{10,22,43,44}. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Leipziger Studie⁴⁵, die das FT-Verfahren anhand zweier Subgruppen mit postoperativem Aufenthalt auf der „intensive care unit“ (ICU) bzw. „post-anaesthetic care unit“ (PACU) untersuchte. Extubationszeit, Beatmungsdauer sowie ICU bzw. PACU-Aufenthaltsdauer waren im Vergleich zum Standard-Track signifikant vermindert, wobei zusätzlich ein selteneres Auftreten postoperativer Arrhythmien zu verzeichnen war⁴⁵. Darüber hinaus konnte in einzelnen Studien eine Verminderung des Auftretens postoperativer intrapulmonaler Shunts, der Rate eines Low-Cardiac-Outputs, sowie eine signifikant geringere Mortalität im Vergleich zur Standard-Track-Kohorte gezeigt werden^{2,22,32}. Neben dem Ausmaß der durch FT erzielten postoperativen Beatmungs- und Behandlungsverkürzung, zeichnet sich in den vorliegenden Arbeiten auch ein Einfluss der strukturellen Gegebenheiten der stationären Einrichtung ab. Individuelle Klinikeigenschaften hinsichtlich des Personalschlüssels, dem Vorhandensein und der

Größendimension einer ITS und PACU, sowie interne zeitliche Abläufe des postoperativen Transfers wirken zusätzlich auf den erfolgreichen Einsatz des FTs in der Kardiochirurgie ein ^{45,46}.

Ökonomische Aspekte:

Zur Implementierung neuer medizinischer Verfahren muss in erster Linie die Sicherheit der Prozedur gewährleistet sein. Im zweiten Schritt können wirtschaftliche Aspekte untersucht werden. Im Rahmen des Fast-Trackings ist durch das Zusammenwirken von Komplikationsreduktion und Aufenthaltszeitverkürzung eine effektive Schonung verfügbarer Ressourcen möglich. Die Untersuchung finanzieller Aspekte erfolgte in verschiedenen Studien. Exemplarisch zeigten Petersen et al.⁴⁷ in einer Analyse, dass durch die Anwendung perioperativer ERAS-Protokolle bei klappenchirurgischen Patienten und Patientinnen im Vergleich zur Standardprozedur bis zu 1909 Euro pro Fall im Verlauf des stationären Aufenthalts eingespart werden können ⁴⁷. Die erzielte Kostenreduktion im Rahmen des FT-Verfahrens betrug in einer Arbeit von Badhwar et al.⁴⁸ 23% der allgemeinen postoperativen Kosten. Insbesondere Verminderung der ICU- und Gesamtklinikaufenthaltsdauer waren ursächlich. Die Berechnung erfolgte für den Vergleich von ICU- und OR-Extubation (Operating room) ⁴⁸.

Auch Pinna-Pintor et al.⁴⁹ untersuchten finanzielle Aspekte. Gegenstand ihrer Studie war die Analyse des präoperativ erhobenen EuroSCOREs als mögliches Instrument für die Kostenabschätzung. Patienten und Patientinnen mit erhöhtem Risikoscore von beispielsweise 5% bis 6% verursachten in ihrer Untersuchung vermehrte Kosten von im Mittel über 8908 Euro ⁴⁹. Das Verfahren des Fast-Trackings reiht sich somit in den perioperativen Optimierungsprozess ein und adressiert die Versorgung der steigenden Patientenzahl ^{22,37,46,50}.

4.2.2. Bedeutung der Bevölkerungsstruktur

Mit der sich verändernden Altersstruktur wird sich die Zahl der über 75-Jährigen Bevölkerung Deutschlands in den nächsten 30 Jahren mehr als verdoppeln ¹. Demzufolge wird die dominierende Todesursache der Herz-Kreislauf-Erkrankungen, welche bereits heute die Hälfte aller Todesfälle begründet, noch stärker an Relevanz gewinnen. Die chronische ischämische Herzkrankheit führt mit jährlich 73.459 die Liste der häufigsten Todesursachen in Deutschland an ^{13,51}. Insgesamt wird der Bedarf an operativen Therapieoptionen steigen, insbesondere unter multimorbiden,

polypharmazierten Patientenpopulationen. Neben aortokoronaren Bypassoperationen zählen der Aorten- und Mitralklappenersatz bzw. -rekonstruktion mit mechanischen und biologischen Prothesen zu den häufigsten herzchirurgischen Eingriffen. Dabei stehen verschiedene offen-chirurgische und minimalinvasive Techniken zur Verfügung, die je nach Operationstypus den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erfordern können. Herzklappenerkrankungen sind die dritthäufigste Ursache einer stationären kardiologischen Behandlung (insgesamt 103.506) im Jahr 2019 in Deutschland ¹³. Führender Aufnahmegrund sind ischämische Herzkrankheiten (insgesamt 639.230), gefolgt von akuten Myokardinfarkten (insgesamt 212.396) ¹³.

Lebensqualität durch medikamentöse und chirurgische Therapie:

Die Frage, ob Herzchirurgie bis in das hohe Alter als Therapieoption angewandt werden sollte, wurde bereits in früheren Arbeiten adressiert. Grundsätzlich kommt dem biologischen Alter in diesem Rahmen eine größere Bedeutung zu als dem kalendarischen Geburtsdatum. Das Ziel einer Verlängerung der Lebenserwartung kann im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffes in größerem Maße erreicht werden, als durch medikamentöse Therapie ⁵². Darüber hinaus zeigen chirurgisch behandelte Patienten und Patientinnen über 80 Jahre eine signifikante Steigerung der Lebensqualität im Gegensatz zu solchen, die lediglich eine medikamentenbasierende Therapie erhielten ⁵²⁻⁵⁴. Minimalinvasive Verfahren können durch eine Reduktion des lokalen operativen Gewebetraumas eine zusätzliche Schmerzreduktion mit Lebensqualitätsverbesserung ermöglichen und gewinnen auch im Kontext des demographischen Wandels bei den „nicht konventionell operablen“ Patienten und Patientinnen an zunehmender Bedeutung ^{55,56}.

Risikofaktor Krankenhausliegedauer:

Ein FT-Grundelement besteht in der zügigen postoperativen Extubation, welche unter engmaschiger Überwachung durch ein speziell qualifiziertes Team aus Anästhesie, Intensivmedizin und Intensivpflege sicher durchgeführt werden soll. Folglich kann bei stabiler Kreislaufsituation ein IPS-Aufenthalt verkürzt bzw. vermieden werden und eine beschleunigte Mobilisation auf der Normalstation eine insgesamt verkürzte Gesamtaufenthaltsdauer erzielen ²⁻⁵. Neben der bereits beschriebenen pulmonalen und kreislaufzirkulatorischen Risikoreduktion, können neurologische und neuropsychiatrische Vorteile resultieren. Die Rückkehr in das Wohnumfeld ist insbesondere für ältere und geriatrische Patienten und Patientinnen von ausgesprochener Bedeutung, da Risikofaktoren für die Aggravation einer Demenz oder Entwicklung eines Delirs in eben

dem Entzug der gewohnten Umgebung bestehen⁵⁷. Delire sind zudem mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert⁵⁸.

Demographische Aspekte:

Aufgrund der Zunahme dieser vulnerablen alternden Bevölkerungsgruppe wird die medizinische Versorgung zukünftig stetig wachsende Nachfrage erfahren. Gleichzeitig ist der Arbeitsmarkt im Gesundheitssektor mit einem sich verschärfenden Fachkräftemangel konfrontiert, welcher die Aufrechterhaltung einer Gesundheitsversorgung hohen Standards zunehmend erschweren wird. Um die wachsenden Anforderungen der kardiochirurgischen Versorgung zu adressieren, ist der effiziente Ressourceneinsatz unter der Gewährleistung eines sicheren Verfahrens von Bedeutung. Das FT-Verfahren bietet diese Voraussetzungen an und konnte seine Sicherheit im Vergleich zu Standard-Track-Prozeduren nachweisen. Es gilt, modifizierbare Risikofaktoren zu erkennen und solche Patienten und Patientinnen, die von FT-Verfahren nicht profitieren, zu identifizieren.

4.2.3. Schmerzmanagement als Element des Fast-Trackings

Postoperativer Schmerz als Risikofaktor:

Chronische Schmerzzustände nach chirurgischen Eingriffen können neben einer wesentlich reduzierten Patientenzufriedenheit auch eine im Nachgang vermehrte Inanspruchnahme des Gesundheitssystems bei Notwendigkeit eines chronischen Analgesieregimes verursachen. Nach Reddi et al.⁵⁹ sind die postoperativen Schmerzzustände in 22.5% Grund für die Vorstellung in Schmerzambulanzen und -kliniken. Differenziert man einzelne Operationstypen, entwickelt sich eine Schmerzchronifizierung in 30 - 55% nach kardiochirurgischem Eingriff und in 5 - 65% nach Thorakotomien, welche somit eine der höchsten Raten aufweisen (Amputationen 50 - 85%, Hüftendoprothetik 12%, Sectiones caesareae 6%)⁵⁹. Hochgradige postoperative Schmerzzustände chronifizieren dabei häufiger. Dies ist von klinischer Relevanz, da sie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden sind⁶⁰⁻⁶³. Die durch den Schmerzzustand hervorgerufene Stimulation des sympathischen Nervensystems bedingt eine lokale Schmerzverstärkung und systemische Reaktionen (siehe Bild 2). Der mit dem Fast-Tracking verbundene Grundsatz der Anwendung minimalinvasiver, möglichst gewebeschonender Zugangstechniken adressiert diesen Prozess.

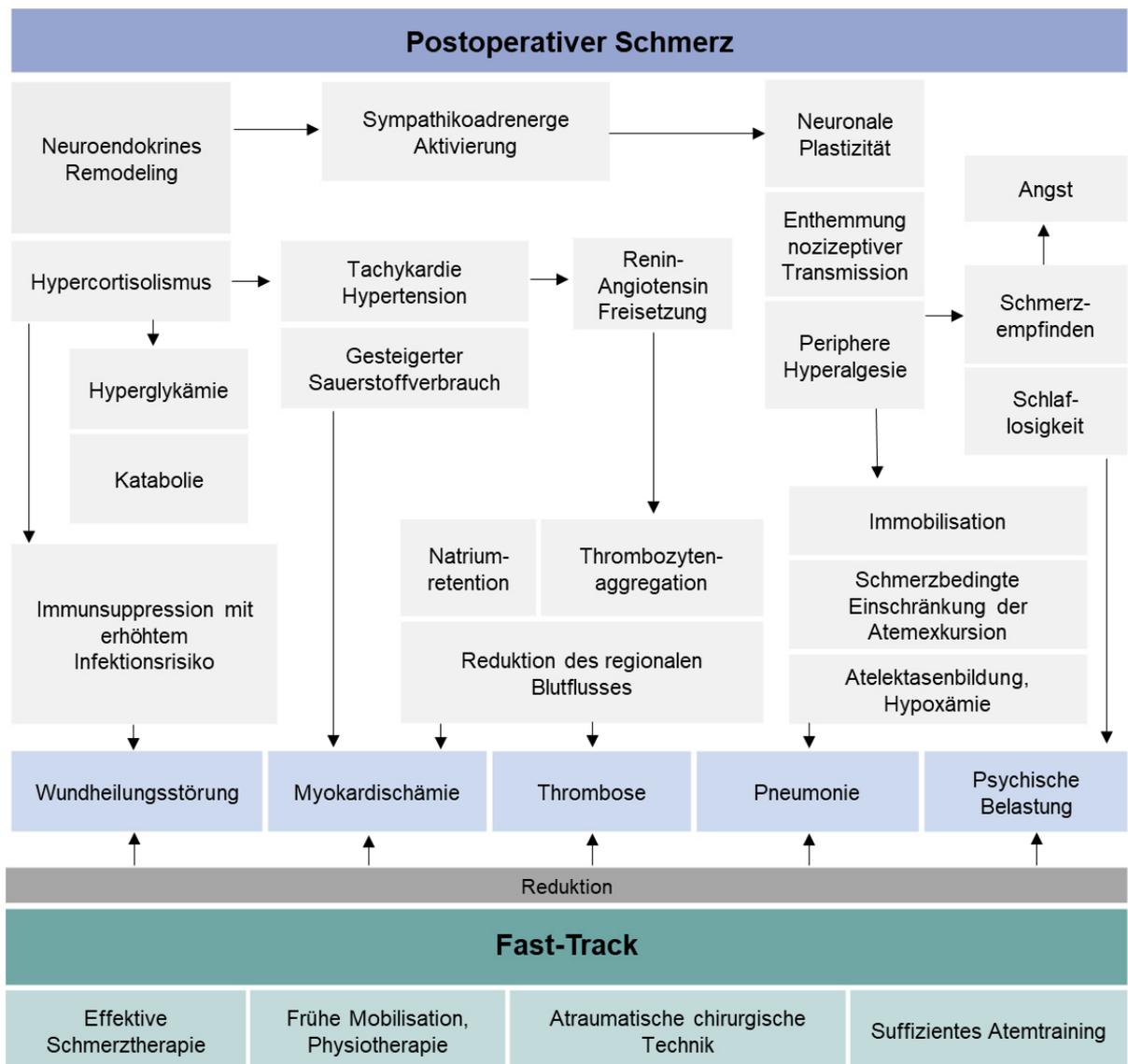


Bild 2: Systemische Auswirkungen postoperativer Schmerzereignisse
 Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Angster et al., 2005, S. 3

Das Schmerzerlebnis mit Sympathikusaktivierung führt zur vermehrten Vasokonstriktion und damit einhergehenden Minderperfusion, die eine reduzierte Reparationsaktivität im Gewebe verursacht. Die thrombozytäre Adhäsion wird verstärkt, das Immunsystem wird in seiner Funktion gehemmt und thrombembolische Ereignisse unter Sympathikuseinfluss begünstigt⁶⁴. Die Rate der Pneumonien, Thrombosen, Embolien und Infektionen können durch das frühe adäquate Schmerzmanagement im multidisziplinären Team reduziert werden und eine schnellere Mobilisierung mit frühem Kostenaufbau und Verkürzung der Gesamtbehandlungsdauer begünstigen⁶⁵. Beispielsweise kann das postoperative Atemtraining das frühe suffiziente Abhusten

ermöglichen und so zur Senkung des Sympathikusaktivitätsniveaus und der Schmerzchronifizierung beitragen ⁶⁵.

Einflussfaktoren:

Das akute Schmerzmaximum innerhalb der ersten 24 Stunden wird primär durch die Gewebeschädigung verursacht, wohingegen die Störung neuronaler Strukturen in der Chronifizierungsphase überwiegt ⁶². Die allgemeine Inzidenz persistierender Schmerzen beträgt laut einer 2006 im Lancet veröffentlichten Studie ⁶¹ zwischen 10 und 50%. In 2 bis 10% entwickelte sich eine besonders schwere Ausprägung. Die neuropathischen Symptome können sich als spontane Schmerzempfindungen, Verlust protopathischer und propriozeptiver sensorischer Wahrnehmung, brennende Schmerzqualität sowie lokale Allodynie präsentieren ⁶¹. Insgesamt zeigen jüngere Patientinnen eine stärkere Prädisposition zur Schmerzchronifizierung als solche, die älter, männlich und übergewichtig sind ^{62,66,67}. Weitere prädispositionierende Eigenschaften werden in der Tabelle 1 gezeigt.

| Präoperative Risikofaktoren | Intraoperative Risikofaktoren | Postoperative Risikofaktoren |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> . Präoperative Schmerzzustände . Junges Alter . Weibliches Geschlecht . Ausgeprägtes Angsterleben . Psychiatrische Vorerkrankung | <ul style="list-style-type: none"> . Eingriffsdauer . Offene chirurgische Verfahren (vs. minimalinvasive) . Läsionen neuronaler Strukturen . Zentren mit geringer Eingriffszahl . Große Wunde, >10 cm | <ul style="list-style-type: none"> . Wundinfektion . Hohe frühe Schmerzintensität . Frühe Schmerzen neuropathischer Qualität . Gefühl des Kontrollverlusts |

Tabelle 1: Risikofaktoren der postoperativen Schmerzentwicklung und -chronifizierung

Quelle: Eigene Darstellung unter Verwendung folgender Quellen (Zubrzycki et al. 2018; Mueller et al. 2000; Yorke et al. 2004) ^{62,66,68}

Ein bekannter Risikofaktor der Schmerzentwicklung ist das traumatische Ausmaß des chirurgischen Zugangs ⁶⁹⁻⁷⁶. Minimalinvasive Verfahren ermöglichen eine Reduktion der Gewebsverletzung indem kleinere Zugänge geschaffen werden, die mit feineren Geräten bedient und durch möglichst geringe Spreizung erhalten werden. Die dadurch erzielte Begrenzung des traumatischen Gewebeschadens ermöglicht eine zügigere Heilungsphase, welche ihrerseits Effekte auf die Notwendigkeit der IPS- und Klinikbehandlungsdauer hat ⁷⁷. Es können bessere kosmetische Ergebnisse erzielt, der

Blutverlust vermindert und die respiratorische Funktion verbessert werden ^{78,79}. Die Entwicklung minimalinvasiver Zugangswege bildet damit ein Teilelement der Optimierung des Operationsprozesses und findet bevorzugt Anwendung im FT-Kontext. Geringere Schmerzen tragen zur Realisierung einer zügigen Mobilisation bei und sind Grundpfeiler eines erfolgreichen FT-Operationsregimes mit hoher postoperativer Lebensqualität.

4.2.4. Konzept des Fast-Track-Failures

Zur Durchführung klinischer Studien wurden FT-Protokolle mit dem Grundprinzip einer gut steuerbaren und kurzwirksamen Anästhesie sowie möglichst frühem Extubationsregime erarbeitet. Zur Evaluation des Erfolges wurden spezielle Kriterien definiert, die in der Literatur je nach Arbeit unterschiedliche Elemente beinhalten. Patienten und Patientinnen, die diesen Vorgaben im Behandlungsverlauf nicht gerecht werden, summieren sich in der jeweiligen Gruppe des Fast-Track-Failures (FTF) bzw. Misserfolges. Eine Analyse dieser Kohorten kann wiederum der Identifikation von assoziierten Risikofaktoren, ungeeigneten Patienteneigenschaften sowie verfahrenstechnischen Modifikationsmerkmalen dienen. In der Literatur wurden diese Aspekte meist fachspezifisch analysiert, wobei die jeweilige Datenlage für einzelne spezielle chirurgische Prozeduren oder definierte Populationen häufig begrenzt ist.

Die FTF-Determinanten mit ihren jeweiligen Cut-Off-Werten variieren je nach Studie mitunter deutlich. Exemplarisch wird eine Extubation innerhalb von 6 oder 10 Stunden in einigen Studien als FT-Erfolg definiert. Andere Untersuchungen fordern zusätzlich einen Transfer von der ITS innerhalb der ersten 24 Stunden, um sich als „FT-Success“ zu klassifizieren ^{22,43,80,81}. Unter Constantinides et al.⁸² galt ein Patient bzw. eine Patientin als FTF bei Erfüllen einer der folgenden Parameter: Tod (innerhalb von 30 Tagen), „Fast-Track-Unit“-Aufenthalt (FTU) über 48 Stunden, Transfer von der FTU zur ICU, direkte postoperative ICU-Aufnahme oder ICU-Wiederaufnahme von der Normalstation ⁸². Auch die isolierte Betrachtung der ICU-Wiederaufnahme sowie jegliche Aufnahme auf die ICU wurde von einigen Autoren als FTF-Definition festgelegt ^{5,10,14,83–86}. Die Tabelle 2 veranschaulicht die Variabilität der Definitionselemente einiger Studien.

| Fast-Track-Failure Definitionskriterium | | Studie | | |
|---|---|------------------------------|--|------------------------|
| Mortalität | 30-Tages Mortalität | | Constantinides et al., 2006 Haanschoten et al., 2012 Anna Lee et al., 2013 | |
| ICU | FTU Aufenthalt >48 Stunden | | Constantinides et al., 2006 | |
| | ICU-Aufenthalt | >48 Stunden | Anna Lee et al., 2013 | |
| | | >24 Stunden | Kogan et al., 2008 | |
| | | Verlegung noch am selben Tag | Haanschoten et al., 2012 Kiessling et al., 2013 | |
| | Notwendigkeit der Verlegung von der FTU auf die ICU | | Constantinides et al., 2006 Waseem Zakhary et al., 2015 | |
| | Notwendigkeit der Verlegung von der Normalstation auf die ICU | Nach dem ersten Tag | Constantinides et al., 2006, Waseem Zakhary et al., 2015 | Kiessling et al., 2013 |
| | ICU-Readmission „anytime“ | | Haanschoten et al., 2012 Kogan et al., 2003 Anna Lee et al., 2013 Toraman et al., 2010 Youssefi et al., 2015 | |
| | Notwendigkeit der unmittelbar postoperativen ICU-Aufnahme | | Constantinides et al., 2006 Ender et al., 2008 Wong et al., 2016 Waseem Zakhary et al., 2015 Youssefi et al., 2015 | |
| Normalstation | Normalstation-Aufenthalt >6 Tage | | Kogan et al., 2008 | |
| Extubation | Extubation >10 Stunden | | Kogan et al., 2008 | |

Tabelle 2: Definitionskriterien des Fast-Track-Failures in der Literatur – ein Studienvergleich

FTU = Fast-track unit; ICU = Intensive care unit

Quelle: Eigene Darstellung, Studienvergleich^{5,10,14,15,80–85}

Die Analyse der Patientenpopulation des FTF ergibt Hinweise auf potenziell prädisponierende Risikofaktoren. Eine präoperative Evaluation kann zur Identifikation der vom FT profitierenden Patienten und Patientinnen erfolgen. Als bedeutsame Kriterien zeigten sich in der vorliegenden Literatur eine reduzierte Nierenfunktion, arterielle Hypertension, Alter, ein hoher EuroSCORE, ein langer Einsatz

des kardiopulmonalen Bypasses (CPB), Dauer des Crossclampings und laborchemische Parameter (erster postoperativer Laktatwert, Basendefizit in der BGA) ^{5,15,35,87}. Die frühe Identifikation solcher Populationen, die postoperativ in einem FTF terminieren könnten, ist von hoher klinischer Relevanz. Einerseits ist nur durch diese Erkenntnisse die Sicherheit der Durchführung eines FT-Protokolls zu gewährleisten. Andererseits können komplikationsbedingte Verlängerungen der stationären Behandlungsdauer als Folge eines FTF vermieden werden.

Insgesamt bietet die aktuelle Studienlage eine große Variabilität der verfügbaren FT-Protokolle, ihrer Definitionen eines FTF sowie der angewandten chirurgischen Verfahren in der jeweiligen Population. Unterschiedliche Operationstechniken, Zugänge, Eingriffsdauer und Indikationsstellung können mit unterschiedlichen Patienteneigenschaften assoziiert sein, was bei dem Vergleich der Ergebnisse stets Berücksichtigung finden sollte und diesen folglich erschweren könnte.

4.3. Mitralklappe

4.3.1. Erkrankungen der Mitralklappe

Im Jahr 2019 sind in Folge einer Herzklappenerkrankung 20.108 Menschen in Deutschland gestorben, wobei die Mortalitätsrate im Vergleich zu den Vorjahren einen verstärkten Anstieg zeigt ¹³. Insgesamt liegt eine erhöhte Prävalenz mit zunehmendem Alter vor. In einer Population der über 75-Jährigen weisen 13.3% eine Klappenerkrankung auf ¹². Die häufigste Indikationsstellung zum operativen Mitralklappeneingriff ist in unserer Gesellschaft die Insuffizienz. Diese kann primär im Zuge struktureller und degenerativer Klappenschäden auftreten oder sich infolge eines Chordaeabrisses oder -elongation mit einhergehendem Mitralklappenprolaps entwickeln. Die degenerative Genese ist in modernen Industrieländern die häufigste Ursache ^{88,89}. Sekundäre Ätiologien sind Dilatationen des linken Ventrikels mit Anuluserweiterung bei degenerativen, ischämischen und myokardialen Herzerkrankungen, wobei die Mitralklappe selbst keine direkte pathologische Veränderung aufweist ⁹⁰. Seltener sind angeborene Erkrankungen, wie das Ehlers-Danlos- oder Marfan-Syndrom sowie infektiöse Endokarditiden. In der Tabelle 3 werden die ätiologischen Elemente der Mitralklappeninsuffizienz dargestellt.

Mitralklappenstenosen sind in Deutschland weitaus seltener als die Insuffizienz und präsentieren sich eher im Rahmen des rheumatischen Fiebers mit kardialer Beteiligung. Sie weisen insbesondere in Entwicklungsländern eine höhere Inzidenz auf ^{89,91}.

| Ursachen der primären Mitralklappeninsuffizienz | Ursachen der sekundären Mitralklappeninsuffizienz |
|---|--|
| Degenerativ (verkalkte oder myxomatöse Segel) mit „flail leaflet“ (durchschlagende Klappenanteile), Prolaps | Dilatation des linken Ventrikels durch Kardiomyopathie |
| Traumatisch bzw. nach akutem Herzinfarkt (rupturierte Chordae, Papillarmuskel) | Dilatation des linken Ventrikels durch Myokarditis |
| Endokarditis (Perforation, rupturierte Chordae/Papillarmuskel) | Veränderte Geometrie des linken Ventrikels und subvalvulären Halteapparates durch Infarktnarben, Aneurysma |
| Rheumatisch, inflammatorisch (systemischer Lupus erythematodes, eosinophile Endokarditis) | Veränderte Geometrie des linken Ventrikels und subvalvulären Halteapparates durch Dilatation des linken Ventrikels |

Tabelle 3: Primäre und sekundäre Ursachen einer Mitralklappeninsuffizienz

Quelle: In Anlehnung an Pfanmüller et al., 2018, S. 2 ⁹⁰

Anatomie der Mitralklappe:

Anatomisch besteht die Mitralklappe aus zwei Segeln (bikuspide) in einem Anulus, welche sich embryologisch aus dem linksatrialen Endokard entwickelt. Zur Einteilung wird in erster Linie die Klassifikation nach Carpentier angewandt, welche zwischen anteriorem (AML) und posteriorem (PML) Anteil unterscheidet. Die Klassifikation nimmt eine dreiteilige Gliederung des posterioren Segels in P1 (anterolateral), P2 (medial) und P3 (posteromedial) vor, welche eine unterschiedlich starke Ausprägung von Vertiefungen und Einkerbungen aufweisen ⁹². Die vorderen Klappensegmente werden entsprechend als A1, A2 und A3 bezeichnet. Hier ist die Oberfläche glatter und weist keine deutlichen Unterteilungen auf (siehe Bild 3). Untersuchungen mittels hochauflösender Bildgebung zeigen jedoch, dass eine große Variabilität in der individuellen Klappenanatomie gegeben ist und Clefts in unterschiedlichen anterioren und posterioren Positionen vorliegen können ^{93–95}.

Die angrenzenden Strukturen der Mitralklappe werden aus der anterioren Commissura der aortalen Klappe sowie dem His-Bündel und Nodus atrioventricularis gebildet ⁹⁶. Der stabilisierende subvalvuläre Apparat aus anterolateralem und posteromedialem Papillarmuskel entwickelt sich aus dem linksventrikulären Myokard und geht in die fibrösen Chordae tendineae über ^{97,98}. Es können primäre, sekundäre und tertiäre Chordae tendineae unterschieden werden, welche in ihrer Kombination die suffiziente Klappenbewegung ermöglichen ⁹⁹. Die primären Chordae sind in ihrer Elastizität im Vergleich zu den sekundären Chordae eingeschränkt und stabilisieren die Klappenmotilität. Sie sind an den Spitzen der Mitralsegel befestigt. Die sekundären Chordae weisen einen höheren Elastinanteil auf, was ihre nachgiebigere Struktur bedingt. Sie sind mit dem rauhen Anteil der Segel verbunden, während die tertiären Chordae in der Basalregion und im Bereich der Kammerwand zu liegen kommen. Die durchschnittliche Länge beträgt etwa 2 cm, wobei die Werte eine große Variabilität aufweisen und zusätzlich im Rahmen von Remodelingprozessen sekundären Veränderungen unterliegen können ¹⁰⁰.

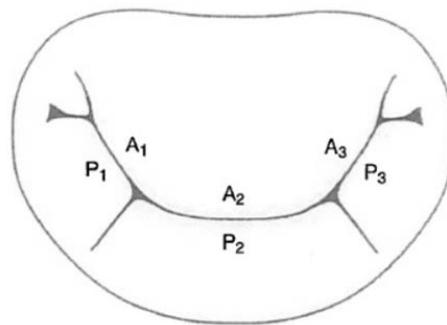


Bild 3: Schematische Zeichnung der Mitralklappe aus dem linken Atrium heraus

A = anterior; P = posterior

Quelle: Shah et al., 2010, S. 2 ¹⁰¹

Die mittlere Mitralklappenöffnungsfläche beträgt 7.6 cm^2 und kann zwischen $5.0 - 11.4 \text{ cm}^2$ variieren ⁹⁶. Zwei Drittel der Randstruktur werden durch das posteriore Segel gebildet ⁹⁶. Dabei liegt der Anulus nicht in einer flachen Ebene. Er weist eine sattelartige Form auf und ist an der Mitralklappenbewegung im Laufe des Herzzyklus beteiligt. In Kombination mit dem subvalvulären Apparat wird so eine Kräfteverteilung während der Muskelkontraktion ermöglicht und eine effektive Öffnung mit anschließendem suffizienten Schluss kann erfolgen ¹⁰².

Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz:

Die pathologische Veränderung der Mitralklappe im Sinne einer Mitralklappeninsuffizienz (MI) wird definiert als ein abnormaler Rückfluss von Blut aus dem Ventriculus sinister in das Atrium sinistrum während der Systole. Hierbei ist die Klassifikation nach Carpentier von klinischer Bedeutung ¹⁰³. In Abhängigkeit von ihrer Klappenbeweglichkeit, die in Bild 4 und Tabelle 4 schematisch zur Darstellung kommt, erfolgt folgende Einteilung in drei Typen:

| Typ I | | Typ II | | Typ III | |
|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |
| Normale Klappenbeweglichkeit | | Übermäßige Klappenbeweglichkeit | | Verminderte Klappenbeweglichkeit | |
| Anulus-erweiterung | Perforation | Prolaps | Flail | IIIa: Systole und Diastole | IIIb: Systole (Restriktion) |

Bild 4: Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier - Beweglichkeit der Klappe

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Ganatra et al., 2021, S. 2 ¹⁰⁴

Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz:

Eine Einordnung der MI kann anhand echokardiografischer Kriterien vorgenommen werden. In Zusammenschau mit der klinischen Präsentation des Patienten bzw. der Patientin kann mittels Echokardiografie eine objektive Messung der kardialen Funktion und Morphologie erfolgen. Die aktuellen europäischen und amerikanischen Leitlinien sehen hierfür eine dreigliedrige Klassifizierung von leichtgradig bzw. I bis schwergradig bzw. III vor (siehe Tabelle 5) ¹⁰⁵. Das Zusammenwirken von Klappensegeln, Halteapparat sowie der Ventrikelbewegung ist für die Gewährleistung der adäquaten Auswurf Funktion notwendig. Eine Funktionseinschränkung der Teilkomponenten kann in einer MI resultieren und durch Degeneration, Ischämie, Endokarditis oder Kardiomyopathie verursacht sein. Weiterhin kann eine zeitliche Einteilung in akute (Papillarmuskelabriss z.B. ischämisch oder bei infektiöser Endokarditis) und chronische Zustände (z.B.

dilatative Kardiomyopathie, Remodeling nach ischämischem Myokardinfarkt, rheumatisch) vorgenommen werden.

| Definition | | Ursache | Differenzialdiagnosen |
|------------|--|--|---|
| Typ I | Normale Beweglichkeit des Segels | <ul style="list-style-type: none"> • Degenerative Genese • Endokarditis mit Perforation • Kongenitale Veränderungen (z.B. „Cleft“) | <ul style="list-style-type: none"> • Anuluserweiterung • Segelperforation • Angeborener Cleft • Verkalkter Anulus |
| Typ II | Vermehrte Beweglichkeit des Segels bis hin zum Prolaps und „Flail leaflet“ | <ul style="list-style-type: none"> • Degenerative Genese („Flail leaflet“) • Endokarditis mit rupturierten Chordae tendineae • Rheumatische Genese mit akutem Verlauf • Traumatische Ruptur der Chordae tendineae • Rupturierter Papillarmuskel | <ul style="list-style-type: none"> • Sehnenfäden- und Papillarmuskel-elongation • Abriss der Sehnenfäden • Vorliegen von überschüssigem Segelgewebe |
| Typ IIIa | Restriktive Bewegung des Segels in der Systole und Diastole | <ul style="list-style-type: none"> • Rheumatische Genese mit chronischem Verlauf • Inflammation im Rahmen eines Lupus erythematodes, eosinophiler Endokarditis, Endokardfibrose • Iatrogen verursacht durch Bestrahlung, medikamentös | <ul style="list-style-type: none"> • Verdickte und starre Segelstruktur • Kommissurenverschmelzung • Sehnenfädenverwachsung • Sehnenfädenverkürzung |
| Typ IIIb | Restriktive Bewegung des Segels in der Systole | <ul style="list-style-type: none"> • Myokarditis • Kardiomyopathie • Andere Ursache der LV-Dysfunktion • Funktionell-ischämische Genese | <ul style="list-style-type: none"> • Dilatation des linken Ventrikels mit Funktionsbeeinträchtigung |

Tabelle 4: Ursachen der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier

Quelle: In Anlehnung an Schafbuch et al., 2019 und Nickenig et al., 2013 ^{106,107}

Sonographisch kann eine Beurteilung der einzelnen Komponenten des Klappenfunktionsapparates erfolgen, wobei der Mitralklappenannulus, die Segelmorphologie, -dicke und Grad der Verkalkung, prolabierende Anteile sowie Papillarmuskel- und Ventrikelmorphologie evaluiert werden (siehe Bild 5) ¹⁰⁸. Weiterhin können die Vena contracta, Pulmonalvenenfluss, Mitralöffnungsfläche, mitrales und aortales TVI (time-velocity integral), EROA (effektive Regurgitationsöffnungsfläche, effective regurgitant orifice area), Regurgitationsvolumen und -fraktion sowie Durchmesser von linkem Atrium und Ventrikel ermittelt werden. Die Bestimmung der Vena contracta bei Regurgitation beschreibt hierbei den Minimalwert des proximalen Jet-

Durchmessers. Sie dient neben der Beschreibung anhand der Defektgröße, dem endsystolischen Durchmesser und Volumen, der proximalen Konvergenzzone, der Jetausdehnung und -qualität der objektivierten Charakterisierung der individuellen Mitralklappenfunktionsleistung bzw. -störung¹⁰⁹. Darüber hinaus bietet die Berechnung der EROA unter Berücksichtigung des PISA (proximal isovelocity surface area, proximale Flusskonvergenzmethode) und der Maximalgeschwindigkeit des Regurgitationsjets ein Kriterium zur Schweregradeinteilung der MI, welches in der Gradeinteilung Berücksichtigung findet¹¹⁰.

| | Mild | Moderat | Schwer |
|-----------------------------------|--|---|--------|
| Quantitative Kriterien | | | |
| EROA (cm ²) | < 0.2 | 0.2 – 0.39 | > 0.4 |
| Vena Contracta (cm) | < 0.3 | 0.3 – 0.69 | > 0.7 |
| Regurgitationsvolumen (ml/Schlag) | < 30 | 30 - 59 | > 60 |
| Regurgiationsfraktion (%) | < 30 | 30 - 49 | > 50 |
| Spezifische Kriterien | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Schmalere zentraler Jet <4 cm² oder >10% des LA • Vena Contracta <0.3 cm • Keine/geringe Flusskonvergenz | <ul style="list-style-type: none"> • Großer zentraler MI-Jet >40% LA-Fläche oder -Wand treffend • Vena Contracta >0.7 cm • Große Flusskonvergenz • Systolische Flussumkehr in den Pulmonalvenen • „Flail leaflet“ oder rupturierter Papillarmuskel | |
| Unterstützende Kriterien | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Systolisch prominenter Fluss der Pulmonalvenen • A-Wellen-Dominanz des Mitralklappen-einflusses • Geringes MI-Dopplersignal • LV normalgroß | <ul style="list-style-type: none"> • Doppler mit triangulärem dichten MI-Befund • E-Wellen-Dominanz des Mitralklappeneinflusses (> 1-2 m/s) • LA- und LV-Vergrößerung | |

Tabelle 5: Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz anhand echokardiographischer Merkmale

LA = linkes Atrium; LV = linker Ventrikel; MI = Mitralklappeninsuffizienz; VC = Vena Contracta; EROA = effective regurgitant orifice area

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Nickenig et al., 2013 und Zoghbi et al., 2018^{111,112}

Die EROA gibt die tatsächliche Öffnungsfläche der Herzklappe an und wird mittels kontinuierlicher Wellen-Doppler-Technik ermittelt. Hierzu wird die Geschwindigkeit der Blutströmung in Klappennähe vermessen und anschließend die Öffnungsfläche berechnet¹¹³. Die EROA kann zur Beurteilung des Mortalitätsrisikos herangezogen werden und sollte in therapeutischen Überlegungen berücksichtigt werden^{114,115}. Insbesondere Messungen über 40 mm² können auch bei asymptomatischer Klinik eine

zeitnahe Versorgung indizieren ^{114–116}. In der Tabelle 5 sind die Grenzwerte der aktuellen Leitlinien dargestellt. Die Dopplerechokardiografie bildet aufgrund ihrer geringen Invasivität, der weiten Verfügbarkeit und des hohen Informationsgewinns die diagnostische Grundlage der MI. Zu berücksichtigen ist, dass im Falle nicht-holosystolischer MI und in Patienten und Patientinnen mit stark exzentrischen Jets Limitationen vorliegen können und zusätzliche diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden sollten ¹¹⁷. Neben der echokardiographischen Diagnostik können die magnetresonanztomographische und computertomographische Bildgebung sowie Herzkatheteruntersuchungen bei besonderen Fragestellungen wichtige ergänzende Informationen liefern. Laborchemisch kann eine regelmäßige Erhebung des BNP (Brain Natriuretic Peptide) oder des NT-proBNP (B-Type Natriuretic Peptide) erfolgen.

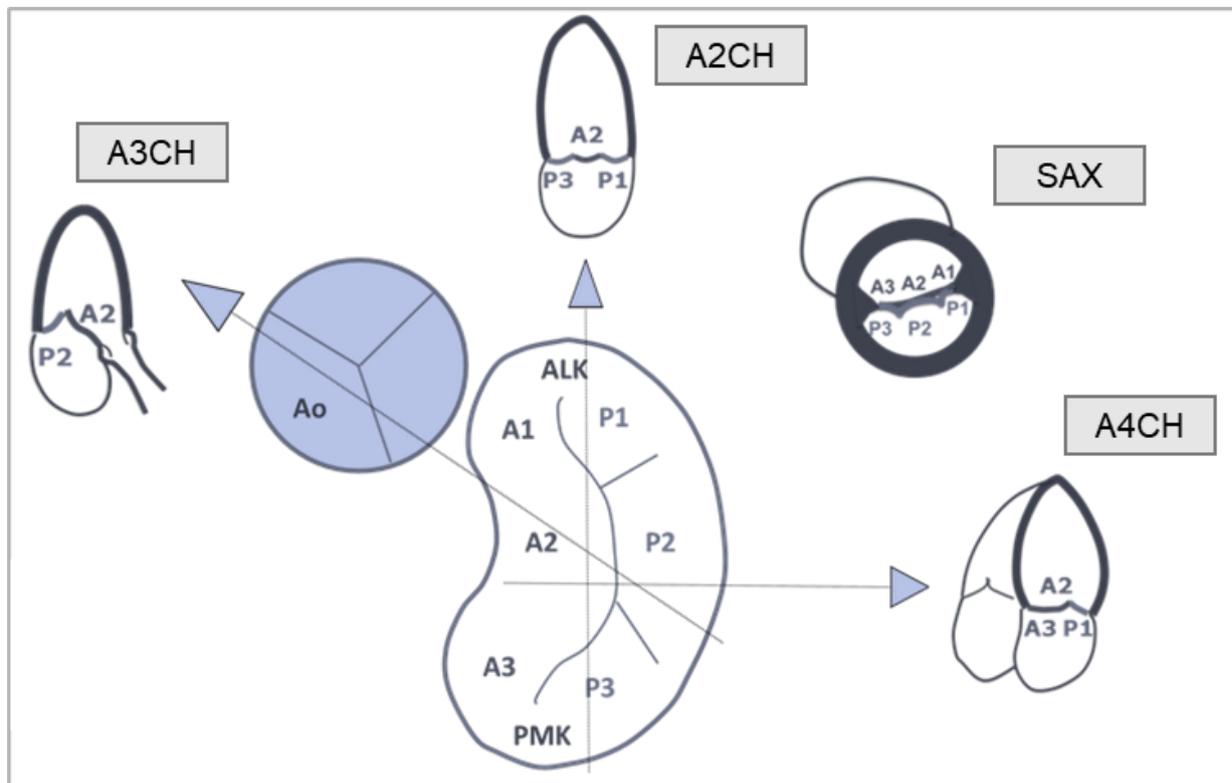


Bild 5: Mitralklappe in verschiedenen Anlotungen in der transthorakalen Echokardiografie (TTE)
 ALK = anterolaterale Kommissur; PMK = posteromediale Kommissur; SAX = parasternale kurze Achse des linken Ventrikels; 2CH = Zweikammerblick; 3CH = Dreikammerblick; 4CH = Vierkammerblick
 Quelle: Modifizierte Abbildung in Anlehnung an Echokurs Graz (<https://www.echokursgraz.at/online-calculator/mitralinsuffizienz/>, Stand 09.05.2023) ¹¹⁸

4.3.2. Therapieoptionen und Operationsindikationen

Dem Deutschen Herzbericht 2020 ¹³ zufolge war die Zahl der isolierten mitralklappenchirurgisch durchgeführten Operationen mit 6.419 größer denn je. Dabei erfolgten 4.140 Rekonstruktionen und 2.279 Implantationen bzw. Ersatz ¹³. Der Diagnose einer MI kann in Abhängigkeit von Schweregrad und klinischer Symptomlast sowohl medikamentös, interventionell als auch chirurgisch begegnet werden. Asymptomatische Patienten und Patientinnen können bei erhaltener guter Belastbarkeit und stabilen LV-Dimensionen, trotz des apparativen Nachweises einer MI, unter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie und regelmäßigen Kontrollen geführt werden ⁹¹. Dieses Watchful Waiting sollte allerdings nur in Abwesenheit folgender Parameter erwogen werden: LVEF < 60%, LVESD > 40 mm, LA Volumen > 60 ml/L², LA Durchmesser > 55 mm oder systolischer pulmonalarterieller Druck (SPAP) > 50 mmHg ¹⁰⁵. Ein Vorliegen dieser Kriterien ist Indikator für eine höhere Mortalitäts- und Morbiditätswahrscheinlichkeit. Präsentieren sich im klinischen Verlauf eine Abnahme der LVEF und Zunahme des LVESD, sollten chirurgische Therapiemaßnahmen in Betracht gezogen werden.

Ziel ist es, einer durch langanhaltende Volumenüberlastung hervorgerufenen Hypertrophie mit irreversibler LV-Dysfunktion vorzubeugen und sekundäre Veränderungen des Herzkreislaufsystems zu begrenzen ¹¹⁹. Tribouilloy et al. ¹²⁰ evaluierten spezifische präoperative Prädiktoren, die als Risikoabschätzung für eine solche spätere LV-Dysfunktionsentwicklung geprüft werden sollten. Patienten und Patientinnen, die präoperativ eine LVEF von über 64% und eine LVESD kleiner als 37 mm aufwiesen, zeigten ein vergleichsweise niedriges Risiko, eine postoperative LV-Dysfunktion zu entwickeln. Gemäß Tribouilloy et al. können diese Parameter somit als Orientierungshilfe der Erwägung eines Eingriffes und Abschätzung des postoperativen Verlaufs dienen ¹²⁰. Die aktuelle Leitlinie nimmt eine Reduktion des empfohlenen Richtwertes der LVESD von 45 mm (Leitlinie 2017) auf 40 mm (Leitlinie 2021) im Vergleich zur vorherigen Version vor ⁹¹. Die ESC/EACTS Guidelines 2017 ⁹¹ formulierten eine Empfehlung zur operativen Versorgung für asymptomatische Patienten und Patientinnen bei Vorliegen einer LVEF < 60%, einem LVESD > 45 mm, Vorhofflimmern und einem systolischen Pulmonaldruck > 50 mmHg ⁹¹.

Die Merkmale einer schweren MI sind in der Tabelle 6 dargestellt. Eine Indikationsstellung zur Operation erfolgt in der Zusammenschau echokardiografischer

Parameter, klinischer Symptompräsentation sowie vorliegender Komorbiditäten gemäß den in Tabelle 7 dargestellten Richtlinien.

| | |
|--|--|
| Klappenmorphologie | <ul style="list-style-type: none"> • „Flail Leaflet“ • Ruptur eines Papillarmuskels • großer Koaptationsdefekt in visueller Darstellung |
| Insuffizienzjet im Farbdoppler | <ul style="list-style-type: none"> • Jet sehr groß oder exzentrisch, bis zum linken Atriumdach reichend • Große Konvergenzzone |
| CW-Doppler-Signal des Insuffizienzjets | <ul style="list-style-type: none"> • Dicht • Ggf. dreieckig |
| Breite der Vena contracta in mm | <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 7 (≥ 8 wenn biplane Messung erfolgt) |
| Pulmonalvenenfluss | <ul style="list-style-type: none"> • Systolische Flussumkehr |
| Einstromsignal über Mitralklappe | <ul style="list-style-type: none"> • Dominante E-Welle mit $V_{max} \geq 1,5$ m/s |
| EROA in mm^2 | <ul style="list-style-type: none"> • Primäre MI: ≥ 40 • Sekundäre MI: ≥ 20 |
| Regurgitationsvolumen in ml | <ul style="list-style-type: none"> • Primäre MI: ≥ 60 • Sekundäre MI: ≥ 30 |

Tabelle 6: Merkmale einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz

CW = continuous wave; EROA = effective regurgitant orifice area; MI = Mitralklappeninsuffizienz

Quelle: Baumgartner et al., 2017⁹¹

Zur Versorgung der MI stehen neben offen-chirurgischen Standardverfahren, minimalinvasive Techniken sowie ein interventionelles Vorgehen zu Verfügung. Bei degenerativer Mitralklappenerkrankung wird die Reparatur gegenüber dem Ersatz der Klappe bevorzugt^{91,105,121}. Dabei soll eine Wiederherstellung der physiologischen Klappenbewegung, eine Stabilisierung des Anulus unter Sicherung der adäquaten Mitralöffnung sowie die regelrechte Segelkoadaptation ermöglicht werden¹²². Hierbei können die trianguläre oder quadranguläre Resektion, eine Transposition oder Verkürzung der Sehnenfäden, Kombinationen mit Chordaeimplantationen sowie Anuloplastien mit Ringeinsatz erfolgen. In erfahrenen Zentren kann mit der operativen Reparatur in bis zu 95% eine erfolgreiche Therapie erzielt werden, wobei die Reoperationsfreiheit laut David et al. nach 20 Jahren über 90% beträgt^{123,124}.

| Empfehlung Operationsindikation | Empfehlungsgrad | Evidenzgrad |
|--|-----------------|-------------|
| Eine Rekonstruktion der Mitralklappe sollte bevorzugt werden, wenn ein dauerhaft gutes Ergebnis erwartet werden kann. | I | B |
| Eine chirurgische Versorgung wird für symptomatische Patienten und Patientinnen ohne hohes perioperatives Risikoprofil empfohlen. | I | B |
| Eine chirurgische Versorgung wird für asymptomatische Patienten und Patientinnen mit einer LV-Dysfunktion (LVESD ≥ 40 mm und/oder LVEF $\leq 60\%$) empfohlen. | I | B |
| Eine Operation sollte bei asymptomatischen Patienten und Patientinnen erwogen werden, wenn sie eine erhaltene LV-Funktion (LVESD < 40 mm und LVEF $> 60\%$) und ein sekundäres neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder eine pulmonale Hypertension (systolischer Pulmonaldruck > 50 mmHg) aufweisen. | Ila | B |
| Eine Operation sollte bei asymptomatischen Patienten und Patientinnen mit erhaltener LVEF $> 60\%$, LVESD < 40 mm und signifikanter LA-Dilatation (Volumenindex ≥ 60 mL/m ²) erwogen werden, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine nachhaltige Klappenrekonstruktion vorliegt und die Operation in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt wird. | Ila | B |
| Perkutane Edge-to-Edge Verfahren (TEER) können bei symptomatischer schwerer primärer MI erwogen werden, wenn die echokardiografischen Eignungskriterien erfüllt werden und der Patient oder die Patientin durch das Heart Team als inoperabel oder als Hochrisikopatient eingestuft wird. | Ilb | B |

Tabelle 7: Operationsindikationen für die schwere primäre Mitralklappeninsuffizienz

BSA = body surface area (Körperoberfläche); LA = linkes Atrium; LV = linker Ventrikel; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD = left ventricular end-systolic diameter (linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser); TEER = transcatheter Edge-to-Edge repair; MI = Mitralklappeninsuffizienz
 Quelle: ESC/EACTS Guidelines 2021, S. 589-590 ¹⁰⁵

4.3.3. Katheterbasierte Verfahren

Einige multimorbide Patienten und Patientinnen können aufgrund ausgeprägtem chirurgischen Risikoprofil nicht von einer herkömmlichen operativen Therapie profitieren. Hier bietet die katheterbasierende minimalinvasive Mitralklappenintervention die Möglichkeit einer weniger invasiven Alternative ¹²⁵. Gemäß der aktuellen ESC/EACTS

Guidelines ¹⁰⁵ soll im Rahmen der Betreuung symptomatischer Hochrisikopatienten eine Erwägung solcher perkutanen Verfahren, „transcatheter edge to edge repair“ (TEER), erfolgen. Die Beurteilung erfolgt im Heart Team.

Eine der ersten Studien in diesem Feld war die EVEREST I im Jahr 2005, welche die Sicherheit des perkutanen Verfahrens nachweisen konnte ¹²⁶. Auch die 2012 folgende EVEREST II Studie ordnet sich in die oben beschriebenen Ergebnisse ein und zeigte in einer Hochrisikopopulation eine Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie des linksventrikulären Remodelingprozesses innerhalb von 12 Monaten ¹²⁷. Zukünftig wird die Anwendung des TEER (Transcatheter Edge-to-Edge-Repair) in großen mittel- und hochgradigen Risikogruppen im Rahmen der MITRA-HR study und der REPAIR-MR study analysiert ¹⁰⁵. Die Entwicklung katheterbasierender Verfahren schreitet als Therapieoption der MI weiter voran, wobei der Goldstandard für Niedrigrisikopopulationen nach wie vor in der kardiochirurgischen Therapie besteht. Perkutane Prozeduren sind im Falle des Vorliegens schwerer Operationskontraindikationen die Option der Wahl ^{105,128}.

Lim et al. ¹²⁹ konnten eine Reduktion der Rehospitalisierung, Verbesserung der kardialen Funktionsfähigkeit und des Remodelings im Rahmen des interventionellen Verfahrens zeigen. Die Population wurde im Zuge eines 1-Jahres-Follow-ups analysiert. Charakteristisch waren ein erhöhtes Alter (82.4 Jahre), ausgeprägte Symptomatik (NYHA III oder IV) sowie ein ernsthaftes Operationsrisiko (STS score: $13.2 \pm 7.3\%$) ¹²⁹. Kar et al. ¹³⁰ untersuchten darüber hinaus einen 5-Jahres-Zeitraum nach minimalinvasiver katheterbasierter Mitralklappenoperation, wobei wieder Hochrisikopatienten mit Mortalitätsrisiko ab 12% sowie Mitralregurgitation von 3+ oder 4+ eingeschlossen wurden. Es konnte die Sicherheit des Verfahrens bestätigt werden, wobei die Verbesserung des NYHA-Grades innerhalb der 5 Jahre gehalten werden konnte ¹³⁰. Residuelle mittel- bis höhergradige postinterventionelle Regurgitationen präsentierten sich in 23-30%. Das Auftreten sollte mittels regelmäßiger echokardiografischer Kontrollen im postinterventionellen Verlauf geprüft werden ¹³¹.

Management der schweren chronischen primären Mitralklappeninsuffizienz

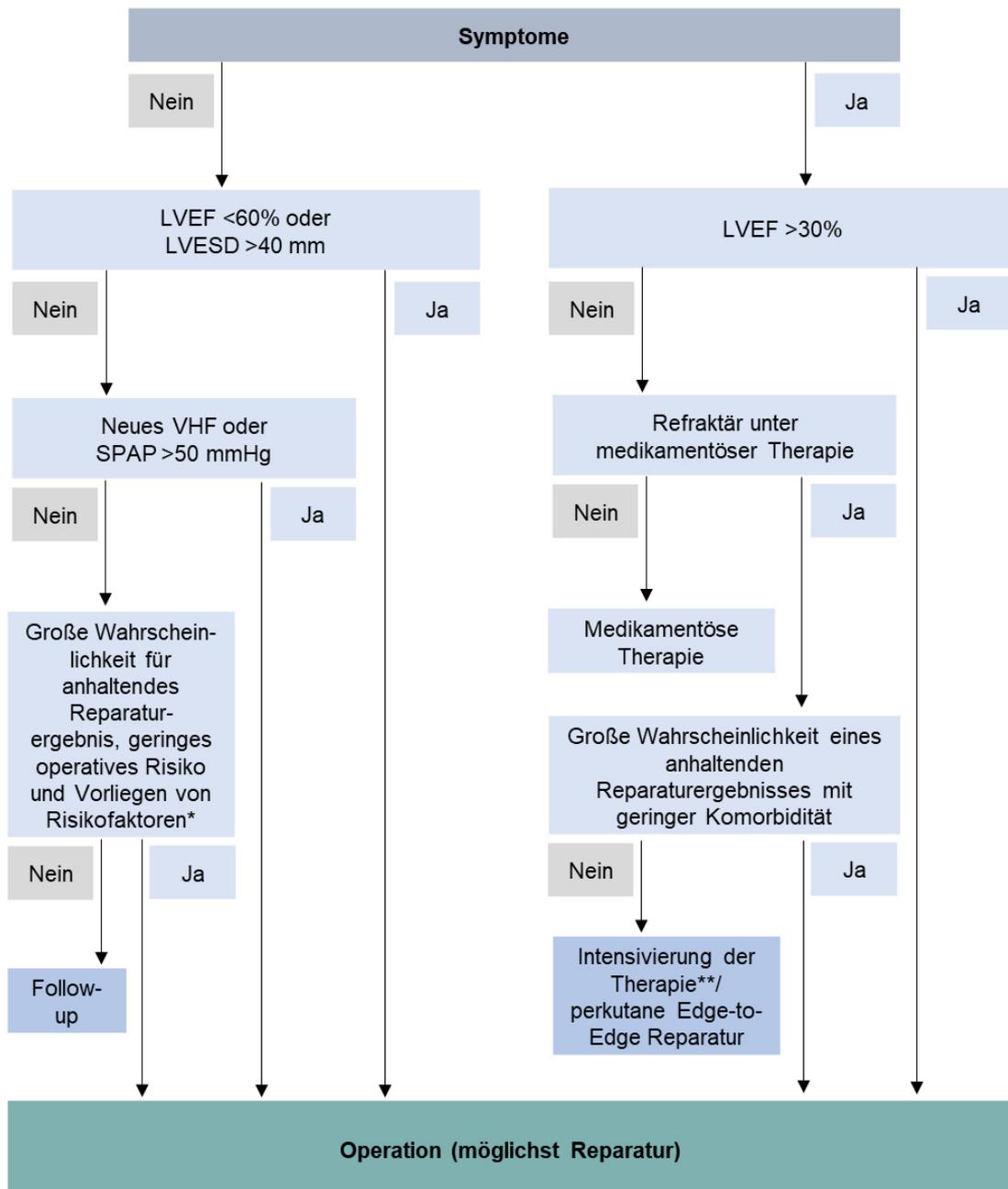


Bild 6: Flow-Chart: Management der schweren primären chronischen Mitralklappeninsuffizienz

*Wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaft stabiles Ergebnis der Klappenreparatur bei geringem Risiko besteht, sollte eine Klappenreparatur bei Patienten und Patientinnen mit einem LVEDD ≥ 40 mm in Betracht gezogen werden (IIa C). Eines der folgenden Kriterien muss erfüllt werden: „Flail leaflet“ oder LAVolumen ≥ 60 mL/m² BSA bei Sinusrythmus

**Ein erweitertes Management umfasst Folgendes: kardiale Resynchronisationstherapie, ventrikuläre Unterstützungssysteme, Herztransplantation

VHF = Vorhofflimmern; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; SPAP = systolischer Pulmonalarteriendruck

Quelle: In Anlehnung an ESC/EACTS Guidelines 2021, S. 591¹⁰⁵

Gemäß einer Untersuchung von Mirabel et al. ¹³² waren in ihrer Population der schweren symptomatischen Mitralklappeninsuffizienz 49% der Patienten und Patientinnen nicht operabel ¹³². Dieser Gruppe kann mit interventionellen Verfahren eine Therapieoption angeboten werden. Schwierigkeiten der Versorgung mittels Katheter bestehen im komplexen Aufbau der Mitralklappe, den morphologischen Unterschieden bei ischämischer, degenerativer oder rheumatischer Genese sowie den variablen anatomischen Anulus- und Neochordaevarianten ¹³³. Im Verlauf kann die im Zuge der Katheterversorgung potenziell induzierte Vernarbung und Fibrose im Falle einer Reoperation die adäquate operative Versorgung deutlich erschweren ¹³⁴. Während dies in einer Hochrisikopopulation im betrachteten Gesamtkontext akzeptabel sein kann, existiert für Patienten und Patientinnen mit niedrigem oder moderatem Risikoprofil im Rahmen der chirurgischen Versorgung, insbesondere unter Anwendung minimalinvasiver Zugangsverfahren, eine bessere Therapieoption mit günstigerem klinischen Outcome. In Bild 6 sind die Evaluationselemente zur Wahl des Therapieverfahrens veranschaulicht.

4.3.4. Chirurgische Techniken

Chirurgische Verfahren weisen im Vergleich zu perkutanen katheterbasierenden Prozeduren bessere funktionelle Ergebnisse auf und sind demnach bei einem breiten Patientenspektrum zu bevorzugen. Mauri et al. ¹³⁵ zeigten ein überdurchschnittlich hohes frühes Versagen im Zuge des perkutanen MitraClip-Verfahrens, wobei die Notwendigkeit einer Operation oder Reoperation innerhalb des ersten Jahres nach dem Eingriff das Fünffache gegenüber den klassisch-chirurgisch therapierten Patienten und Patientinnen betrug (20.4% vs. 2.2%) ¹³⁵. Für solche Patienten und Patientinnen mit niedrigem oder moderatem Risikoprofil besteht in der chirurgischen Versorgung, insbesondere unter Anwendung minimalinvasiver Zugangsverfahren, eine bessere Therapieoption mit günstigerem langfristigen Outcome.

Die traditionelle operative Versorgung der MI erfolgte mittels medianer Sternotomie. Um die Invasivität der klappenchirurgischen Eingriffe zu reduzieren, wurden verschiedene minimalinvasive Zugangsverfahren entwickelt. Neben der sogenannten Ministernotomie existieren die parasternale Inzision, die rechte Minithorakotomie und die Port-access Technik (videounterstützt mit oder ohne Robotertechnik) als Alternativen zum Sternotomie-Standardverfahren. Ziel ist es, die Invasivität und damit das iatrogene

chirurgische Gewebetrauma zu reduzieren ¹³⁶. Diese Zugangsverfahren werden heute in 20 - 30% der Zentren angewandt, wobei vergleichbare Ergebnisse wie bei konventionellen Techniken erzielt werden können ¹²⁸.

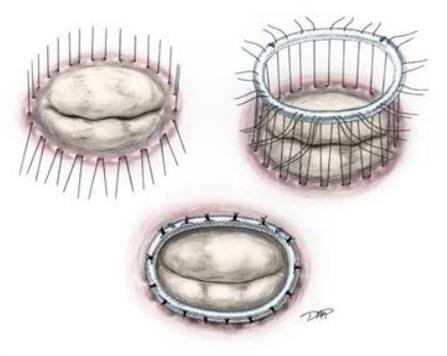
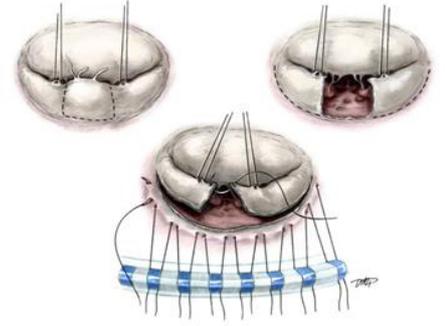
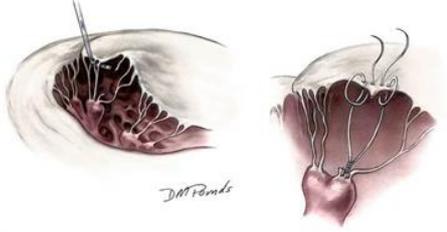
| Technik | | |
|---|---|--|
| <p>Anuloplastie</p> |  | <ul style="list-style-type: none"> • Ringimplantation • Anulusstabilisierung • Prävention zukünftiger Dilatation |
| <p>Kommissurotomie</p> |  | <ul style="list-style-type: none"> • Durchtrennung verwachsener anteriorer und posteriorer Klappenanteile • insb. bei rheumatischen und fibrotischen Veränderungen |
| <p>Quadranguläre und trianguläre Resektion</p> |  | <ul style="list-style-type: none"> • Dreiecksförmige oder quadranguläre Segelresektion von überschüssigem Segelgewebe, ggf. mit Anulusplikatur • Insb. bei Prolaps; nicht bei sehr großer prolabierender Segelfläche möglich |
| <p>Chordae tendineae</p> |  | <ul style="list-style-type: none"> • Implantation von Neochordae • Versenkung des prolongierten Sehnenfadens im zugehörigen Papillarmuskel • Plikatur |

Bild 7: Übersicht chirurgischer Techniken zur Mitralklappenreparatur

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Kon et al., 2022 (<https://www.ctsnet.org/article/mitral-valve-repair>, Stand 04.05.2023) ¹³⁷

Zur chirurgischen Behandlung stehen der Einsatz eines stabilisierenden Anuloplastierings in verschiedenen Größen, die trianguläre oder quadranguläre

Segelresektion, Verschiebepplastiken und die Implantation von Neochordae zur Verfügung. Der Klappenaustausch kann durch mechanische oder biologische Implantate erfolgen. Im Zuge der degenerativen Mitralklappenkrankung wird als intraoperatives Verfahren die Reparatur gegenüber dem Austausch bevorzugt, wodurch eine Verbesserung der Lebenserwartung und Lebensqualität erzielt werden kann^{90,91,105}. In der Abbildung 7 sind einige chirurgische Techniken zur Reparatur der Mitralklappe dargestellt.

In einer Analyse der „Adult Cardiac Surgery Database“ durch die Society of Thoracic Surgeons in Nordamerika wurden Patienten und Patientinnen mit isolierter primärer Mitralklappenoperation hinsichtlich durchgeführter Verfahren untersucht¹³⁸. Die häufigsten Reparaturtechniken waren der Ringeinsatz (94.3%), Segelresektion (46.5%) und Neochordaeimplantationen (22.7%). Insgesamt wurden operative Mortalitätsraten von 3.7% in der Klappenersatz-Population und 1.1% in der Klappenreparatur-Population gesehen. Die Autoren zeigten zudem eine Zunahme der absoluten Zahl der Mitralklappenoperationen von 2011 auf 2016 um 24%¹³⁸.

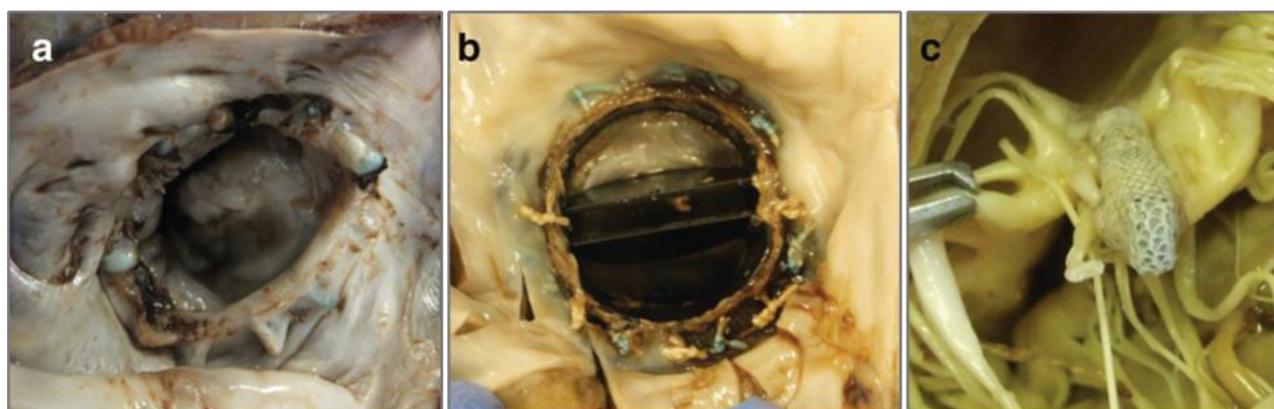


Bild 8: Chirurgische Maßnahmen bei Mitralklappeninsuffizienz

a: Anuloplastierung zur Stärkung der Anulusstabilität; b: Mitralklappenersatz mit mechanischer Klappe; c: Katheterbasierende Mitralklappenreparatur mit Mitra-Clip

Quelle: Westaby et al., 2021, S. 109¹³⁹

Ziel der chirurgischen Versorgung der MI ist die Wiederherstellung einer suffizienten Klappenöffnung und anschließendem dichten Schluss. In Abhängigkeit von der Ätiologie der MI sind Unterschiede in der Rate der erfolgreichen Reparaturen zu finden. Die in unserer modernen Gesellschaft dominierende degenerative Genese weist in einer Datenbankanalyse der Adult Cardiac Surgery Database in Nordamerika die Reparaturrate von 82.5% auf, während Mitralklappenoperationen auf dem Boden einer rheumatischen Erkrankung in nur 17.5% Erfolg zeigten¹³⁸.

4.3.5. Minimalinvasive Zugangsverfahren

Im Rahmen der sich immer weiter entwickelnden minimalinvasiven Operationstechniken haben sich in der Mitralklappenchirurgie als Alternative zur herkömmlichen Sternotomie der parasternale Zugang, die minimalinvasive J-Sternotomie und die rechte Minithorakotomie etabliert (siehe Bild 9) ^{79,140}. Die „Sternal sparing Strategies“ reduzieren den Bluttransfusionsbedarf, das Schmerzniveau, das Wundinfektionsrisiko, die Dauer des Klinik- und ICU-Aufenthaltes sowie die Beatmungszeit ¹⁴¹. Nissen et al. ¹⁴² zeigten in ihrer Untersuchung von Sternotomie vs. minimalinvasivem Zugangsverfahren eine höhere Rate der erfolgreichen Mitralklappenreparationen. Es präsentierten sich weniger VHF und Schlaganfälle, ein geringerer Schrittmacherbedarf, reduzierte Raten an Nierenversagen und eine Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer bei Anwendung der weniger invasiven Zugänge. Eine schnellere Mobilisation und Regeneration mit Rückkehr zu den Alltagsaktivitäten wird durch minimalinvasive Techniken begünstigt ¹⁴².

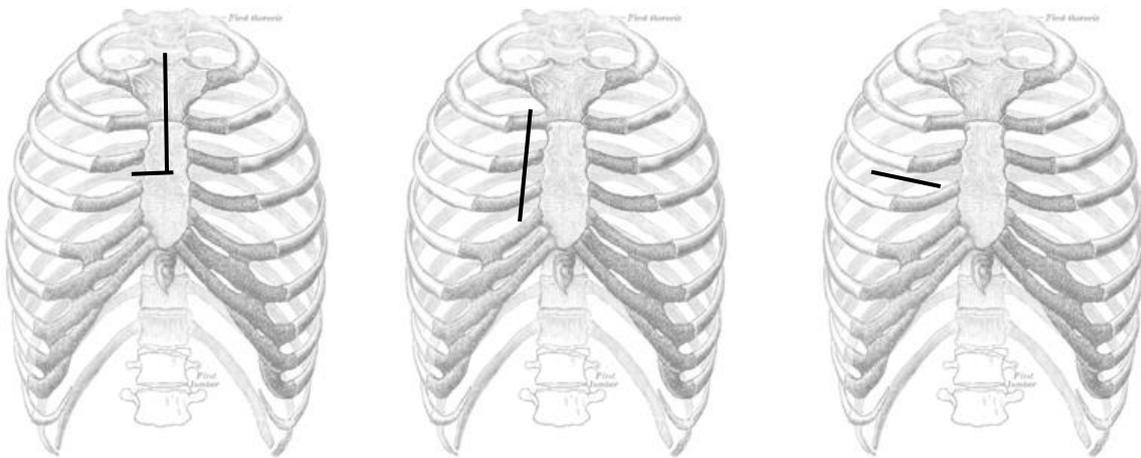


Bild 9: Thorakale Zugangswege bei minimalinvasiver Herzchirurgie: J-Sternotomie, parasternale Inzision, anterolaterale Minithorakotomie

Quelle: Modifizierte Abbildung in Anlehnung an *Herzchirurgie – Die Eingriffe am Herzen und herznahen Gefäßen*, G. Ziemer, A. Haverich, 3. Auflage, Kapitel 24: *Alternative Zugangswege und minimal-invasive Herzchirurgie*, F.-W. Mohr; J. Garbade, 2009, S. 672; Henry Gray et al., *Anatomy of the Human Body* ¹⁴³

Verschiedene Arbeiten liegen zum Vergleich des Outcomes von Standard- und minimalinvasiven Verfahren vor. Aufgrund der zunehmenden klinischen Relevanz kardiochirurgischer minimalinvasiver Zugangswege führten Sündermann et al. ¹⁴⁴ ein systematisches Review zur Evaluation der lateralen Minithorakotomie im Vergleich zur herkömmlichen medialen Sternotomie durch. Sie konnten die Sicherheit der lateralen Minithorakotomie nachweisen. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede in der

Schlaganfallinzidenz und der 30-Tages-Mortalität. ICU-Aufenthalt, Beatmungszeit und Krankenhausaufenthalt waren signifikant kürzer in der Minithorakotomiepopulation. Ebenso war das postoperative Blutdrainagevolumen, der Bluttransfusionsbedarf und die VHF-Inzidenz in dieser Gruppe reduziert. Die Sternotomiekohorte zeigte eine kürzere CPB-Dauer, Crossclamp-Zeit sowie Operationslänge und präsentierte sich darüber hinaus seltener mit Aortendissektionen. Das Auftreten eines Nierenversagens sowie die Notwendigkeit einer Reoperation war bei beiden Zugangsverfahren gleich ¹⁴⁴. Svensson et al. ¹⁴⁵ konnten neben einer Verbesserung kosmetischer Ergebnisse und Reduktion des Blutproduktbedarfs auch Vorteile in der pulmonalen Funktionsfähigkeit sowie dem Schmerzerleben nachweisen ¹⁴⁵.

Die laterale Thorakotomie wurde in einer Studie von Korsik et al. ¹⁴⁶ hinsichtlich der Bedeutung als Einflussfaktor des postoperativen Schmerzes nach kardiochirurgischem Eingriff unter FT untersucht. Der Vergleich zwischen lateraler Thorakotomie und Sternotomie zeigte hier keine Unterschiede der Intensität postoperativer Schmerzzustände und des damit einhergehenden Therapiebedarfs. Analysiert wurden Schmerzscore während des Klinikaufenthaltes, bei Entlassung, 3 und 6 Monate nach Entlassung. Im Zuge des sternotomischen Vorgehens war eine verlängerte Operations-, Beatmungs- und Gesamtaufenthaltsdauer zu evaluieren ¹⁴⁶.

Unter Betrachtung des Aspektes der finanziellen Ressourcenschonung zeigten Iribarne et al. ¹⁴⁷ eine mittlere Kostenreduktion von 6721 Dollar im Rahmen der minimalinvasiven Prozedur gegenüber der Sternotomie bei klappenchirurgischer Operation. Zusätzlich konnten diese Patienten und Patientinnen auch häufiger direkt nach Hause entlassen werden und wurden seltener in Rehabilitationseinrichtungen verlegt ¹⁴⁷.

Raja et al. ¹⁴⁸ bestätigten die Sicherheit minimalinvasiver Verfahren und wiesen kleine, aber signifikante, Vorteile in einer Verkürzung der Beatmungszeit, IPS-Verweildauer sowie Gesamtklinikaufenthalt nach ¹⁴⁸. Es liegen weitere Arbeiten vor, die keine signifikanten Unterschiede der Zugangswege bezüglich Mortalität und Morbidität zeigen konnten und demnach kein erhöhtes Risiko im Zuge minimalinvasiver Verfahren sehen ^{148,149}. Das Review unter Doenst et al. ¹⁵⁰ bestätigte die sichere Anwendung. Zudem seien weniger Wundinfektionen und eine schnellere Mobilisation mit den minimalinvasiven kardiochirurgischen Zugangswegen assoziiert gewesen. Die Mortalitätsrate unterschied sich zwischen den Verfahren nicht ¹⁵⁰.

Zum Zwecke der Gewebstrauma- und Schmerzreduktion erfolgte eine schrittweise Implementierung sich weiter entwickelnder minimalinvasiver Zugangsverfahren in der Kardiochirurgie. Studien konnten eine Verkleinerung des mit dem operativen Eingriff einhergehenden traumatischen Schadens, des Blutproduktbedarfs sowie reduziertes Schmerzerleben nachweisen, was dem Verfahren seine Rolle als Teilkomponente des FTs verschaffte ^{145,151–154}.

5. Fragestellung

Gegenstand dieser Studie ist die Evaluation und Risikofaktorenanalyse des Fast-Trackings bei MIMVS. Ziel dieser Untersuchung ist die Identifikation der Fast-Track-Failure-Rate (FTF) in der untersuchten Kohorte der Patienten und Patientinnen mit minimalinvasiver Mitralklappenreparation bei Carpentier Typ I und/oder II Pathologie unter FT-Anästhesieverfahren. Dazu wird das Vorliegen der in dieser Arbeit definierten FTF-Kriterien (vier Elemente) geprüft. Im zweiten Schritt soll die sich als FTF klassifizierende Kohorte hinsichtlich unabhängiger Assoziationsfaktoren untersucht werden, wobei sowohl charakteristische Patientenmerkmale als auch Operationsmodalitäten evaluiert werden sollen. Die Analyse soll einen hilfreichen Beitrag zur klinischen Entscheidungsfindung der individuellen sicheren Anwendbarkeit von FT-Verfahren leisten und der Identifikation profitierender Patienten und Patientinnen dienen.

Insbesondere sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- **Welche Faktoren sind bei einer minimalinvasiven Mitralklappenreparation in einer Population mit Carpentier Typ I und/oder II Pathologie mit einem Fast-Track-Failure assoziiert?**
- Wie groß ist der Anteil des FTF bei MIMVS in unserer Kohorte mit Carpentier Typ I und/oder II Pathologie?
- Welcher der definierten vier FTF-Kriterien führt am häufigsten zur Klassifikation als FTF?
- Gibt es individuelle Patientencharakteristika, die mit einem FTF assoziiert sind (Alter, Geschlecht, Gewicht, NYHA, EuroScore, Vorerkrankungen)?
- Zeigen Operationsmodalitäten eine Assoziation zum FTF bzw. FT-Erfolg (Operationsdauer, Blutprodukte, Crossclamping-Zeit, CPB-Zeit)?

6. Methoden

6.1. Studienkonzept

In dieser Studie wurden Patienten und Patientinnen, die eine minimalinvasive Mitralklappenreparation am Deutschen Herzzentrum der Charité (DHZC) unter Anwendung des FT-Anästhesieverfahrens erhielten, retrospektiv analysiert. Zunächst wurde eine Evaluation hinsichtlich allgemeiner und spezifischer Patientenmerkmale vorgenommen. Diese beinhaltete sowohl Alter, Geschlecht, Ernährungszustand, kardiale und vaskuläre Risikofaktoren, Klappenmorphologie und -pathologie, als auch fortführende detaillierte Informationen bezüglich des durchgeführten Operationsverfahrens inklusive applizierter Medikamente, Ventilationszeit und Klinikaufenthaltsdauer. Die Dokumentation der Patientendaten erfolgte mit Hilfe der Red Cap Datenbank. Weiterhin wurde die Gruppe der FTF-Population gemäß unserer Definition erfasst. Anschließend sollten potenzielle Risikofaktoren für einen FTF erarbeitet werden, die im Rahmen der klinischen Arbeit als FTF-assoziierte Kriterien eine Hilfestellung bei der Patientenauswahl dienen sollen. Dazu erfolgten univariable und multivariable Regressionsanalysen der unterschiedlichen Variablen. Die neu erarbeiteten Erkenntnisse über modifizierbare FTF-Assoziationsfaktoren dienen der Optimierung der perioperativen Versorgung für einen günstigen Verlauf.

6.2. Studienaufbau und Datenverwaltung

Es handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Ethikkommissionsnummer: EA2/175/20) erfolgte die Datenerhebung im Zeitraum Juli 2020 bis Oktober 2021. Die eingeschlossenen Patienten und Patientinnen erhielten eine Behandlung im Zeitraum von November 2014 bis August 2020 am DHZC. Dazu wurden die Daten aller Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen in der hierzu erstellten Red Cap Datenbank protokolliert und verwaltet. Es erfolgte die Zuordnung einer anonymisierten Identifikationsnummer. Auf der Grundlage der elektronischen Patienteninformationen erfolgte anschließend die statistische Auswertung.

6.3. Studienpopulation

In dieser Studie wurden Patienten und Patientinnen, die eine minimalinvasive Mitralklappenreparatur am DHZC unter Anwendung des FT-Anästhesieverfahrens zwischen November 2014 und August 2020 erhielten, analysiert. Insgesamt lagen 1373 Patientenprofile vor, von denen 491 auf der Grundlage folgender Kriterien eingeschlossen werden konnten:

| | |
|--|--|
| Fast-Track-Anästhesie | - Ja |
| Klassifikation nach Carpentier | - Typ I - Typ II |
| Art des chirurgischen Eingriffs | - Isolierte Ringanuloplastie - PML - Neochordaeimplantation - AML - Neochordaeimplantation - Trianguläre Resektion |
| Kombinierte Eingriffe | - Kryoablation (Maze) - PFO - Verschluss - LAA - Verschluss |
| Ausschluss | - Klassifikation als Carpentier Typ IIIa oder IIIb <u>Operationsverfahren:</u> - Sternotomie oder anderer Zugang - Gleichzeitige Operation der Trikuspidalklappe - Planung einer Hybrid-OP mit PCI-Versorgung einer koronaren Herzkrankheit - Operation zur Tumorexstirpation - Mitralklappenaustausch - Andere kardiochirurgische Eingriffe <u>Anästhesie:</u> - Standard-Track Anästhesie - Ausschlusskriterien für Fast-Track Anästhesie - Schwergradige pulmonalerterielle Hypertonie - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <50% - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit GOLD III oder IV - Heart-Team-Einschätzung kardiovaskulärer Risikofaktoren |

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien

PML = posteriore Mitralklappe; AML = anteriore Mitralklappe; PFO = offenes Foramen ovale; LAA = linker Vorhofanhang; PCI = percutan coronary intervention; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Die Population der für ein FT-Verfahren in Frage kommenden Patienten und Patientinnen ist gemäß der klinikinternen Standard Operating Procedure (SOP) dadurch charakterisiert, dass sie keine schweren Komorbiditäten aufweist. Hierzu zählen die relevant eingeschränkte LVEF (<50%), hochgradige Nierenfunktionsstörungen oder Leberinsuffizienz. Laut klinikinternem SOP durfte außerdem kein pulmonaler Hypertonus über 2/3 systemisch bestehen. Auch Patienten und Patientinnen, die präoperativ bereits intubiert und sediert waren, wurden als ungeeignet für die Durchführung eines FT-Verfahrens bewertet³⁸. Wie in der Abbildung 10 dargestellt, ergab sich eine Kohorte von 491 MIMVS-Patienten und Patientinnen, die als Carpentier Typ I und/oder II klassifiziert wurden und optional ein gleichzeitiges intraoperatives Zusatzverfahren erhielten (siehe Bild 10).

Zum Ausschluss führte die Planung eines hybriden Ansatzes zur Behandlung von koronarer Herzkrankheit mit gleichzeitiger Koronarintervention und MIMVS. Ebenso wurden kombinierte Trikuspidalklappeneingriffe von dieser Untersuchung ausgeschlossen. Patienten und Patientinnen mit dem Merkmal „vorliegende koronare Herzkrankheit“ präsentierten eine bestehende koronare Herzkrankheit ohne aktuellen Interventionsbedarf bei geringem Stenosegrad oder aber wiesen eine in der Vorgeschichte bereits durchgeführte Koronarintervention auf. Solche mit aktuellem Interventionsbedarf wurden einer Hybrid-OP zugeführt und sind damit nicht in der Population dieser Arbeit enthalten.

Die postoperativen Endpunkte beschränkten sich auf die im Rahmen des Klinikaufenthaltes erhobenen Parameter. Darüber hinaus wurde die 30-Tages-Mortalität mittels elektronischem Sterberegister erhoben.

Die Datensätze, der in die Berechnungen eingehenden Patienten und Patientinnen, waren vollständig. Die Daten für die statistische Auswertung wurden, der im Rahmen dieser Studie erstellten, elektronischen „Red Cap“ Datenbank, entnommen.

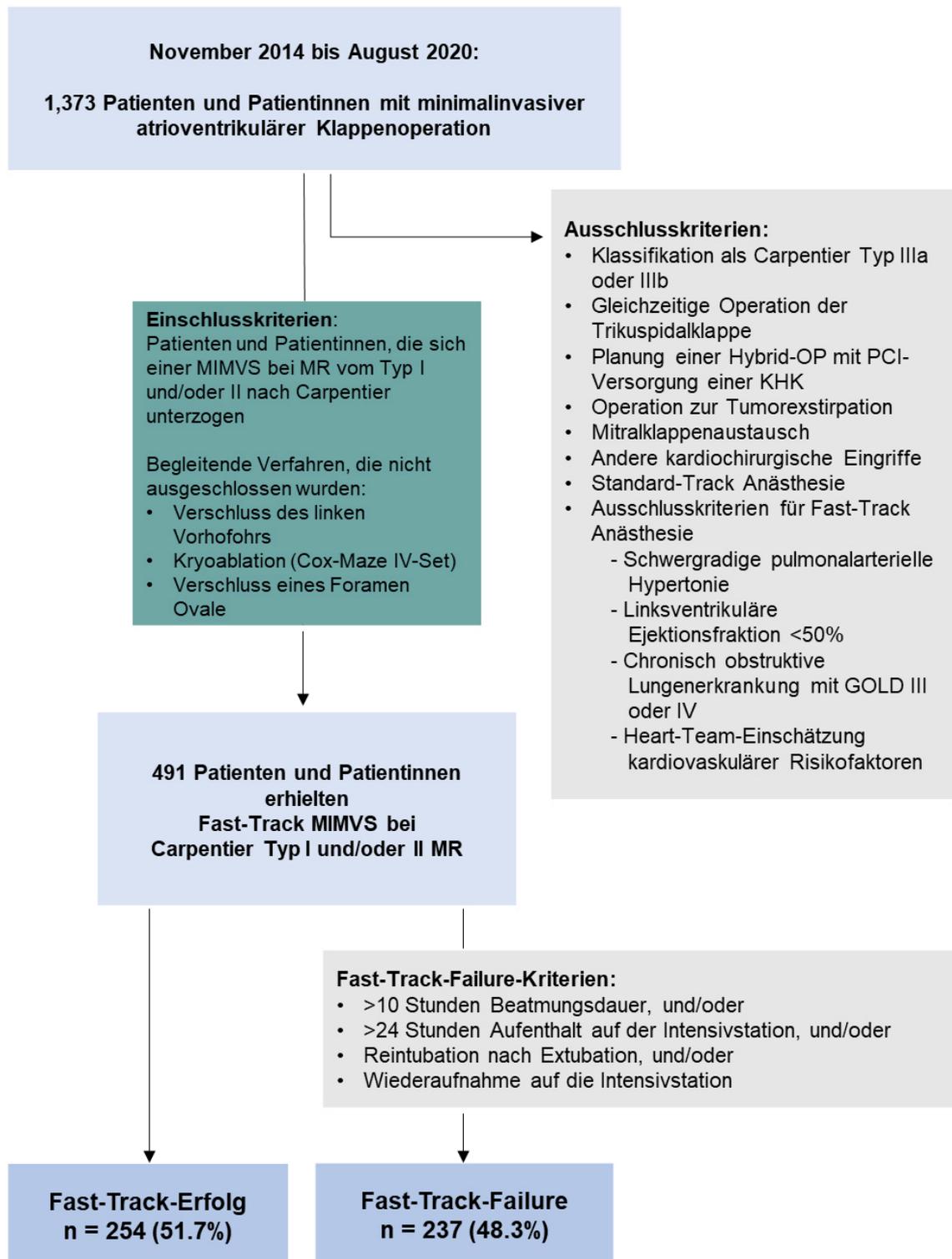


Bild 10: Flow-Chart der analysierten Patientenpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien

MIMVS = Minimalinvasive Mitralklappenreparatur; PML = posteriore Mitralklappe; AML = anteriore Mitralklappe; PFO = offenes Foramen ovale; LAA = linker Vorhofanhang; PCI = percutan coronary intervention; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Quelle: Eigene Darstellung

6.4. Operationsablauf

6.4.1. Perioperatives anästhesiologisches Management

Anästhesieeinleitung:

Die peri- und intraoperative Vorgehensweise der minimalinvasiven Mitralklappenreparatur entsprach den SOPs des DHZC ³⁸. Folglich erhielten Patienten und Patientinnen bei gegebener Indikation eine Prämedikation mit Midazolam in einer dem Körpergewicht und den individuellen Eigenschaften angepassten Dosierung (0,1 mg/kg KG). Eine PONV-Prophylaxe wurde mittels Dexamethason durchgeführt (0,15 mg/kg KG). Im Rahmen der Einleitung erfolgte das Legen einer Magensonde, welche vor Extubation wieder entfernt wurde. Vor der Anästhesieeinleitung erhielt jeder Patient und jede Patientin ein Monitoring mittels kranialer Nahinfrarotspektroskopie (NIRS, cranial near-infrared spectroscopy) zur nicht-invasiven Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung. Intraoperative Störungen der venösen Drainage können mittels NIRS frühzeitig erkannt werden. Zur Narkoseeinleitung dienten Propofol (1-2,5 mg/kg KG), alternativ Etomidate (0,5 mg/kg KG), kombiniert mit Sufenta mite (0,5-1 µg/kg KG) und Rocuronium (0,6-1 mg/kg KG). Die Intubation erfolgte nach Applikation des Muskelrelaxans. Zum Hautschnitt wurde gegebenenfalls ein erneuter Bolus Sufenta mite appliziert.

Anästhesieaufrechterhaltung:

Die Aufrechterhaltung erfolgte mittels Propofol (5 mg/kg KG) im Rahmen einer total-intravenösen Anästhesie (TIVA) oder alternativ in Kombination mit dem volatilen Anästhetikum Sevofluran (ggf. auch additiv) im Zuge einer balancierten Narkose. Das kurzwirksame Remifentanil (0,5-1 µg/kg KG) diente der Analgesie. In Abhängigkeit von der intraoperativen EEG-Überwachung konnte außerdem die Applikation von Adjuvanzien wie Clonidin, Dexmedetomidin bzw. ein Umstieg auf ein längerwirksames Opioid erwogen werden. Die Gabe weiterer Muskelrelaxantien wurde möglichst vermieden. Zum Temperaturmanagement diente eine Wärmedecke. Ein Zielwert von ca. 36,5 °C wurde angestrebt, welcher mit der Herz-Lungen-Maschine (HLM) erfasst und protokolliert wurde.

Intraoperative Fast-Track-Reevaluation:

Gemeinsam mit dem Operateur erfolgte 30-60 Minuten vor Operationsende eine Reevaluation der Eignung des Patienten bzw. der Patientin zum FT. Hierzu wurden folgende Kriterien herangezogen bzw. führten zum Ausschluss:

- Hämodynamische Instabilität
 - Epinephrin > 0,05 µg/kg/min
 - Restdefekte
 - Herzrhythmusstörungen
 - Koagulationsstörung und Nachblutungstendenz

- Körpertemperatur
 - < 35°C
 - > 38°C

- Respiratorische Komplikationen
 - Lungenödem
 - Ventilationsstörungen
 - Intubationsschwierigkeiten
 - Inadäquate Oxygenierung

- NO-Applikation ist kein Ausschlusskriterium und wird typischerweise mit Extubation beendet

Tabelle 9: Eignung zum Fast-Tracking - Intraoperative Reevaluation der Einschlusskriterien
 NO = Stickstoffmonoxid

Analgesie und Co-Analgesie:

Die Analgesie erfolgte mittels Metamizol (15-20 mg/kg KG i.v.) (alternativ Paracetamol 15 mg/kg KG i.v.) und Piritramid (0,15-0,2 mg/kg KG i.v.). Zusätzlich applizierte der Operateur intrapleurale einen Bolus Bupivacain 0,25% 1 mg/kg KG (\cong 0,4 ml/kgKG), max. 20 ml. Zur Co-Analgesie wurde Clonidin fraktioniert als Bolus von 1-3 µg/kg KG angewandt und bei Bedarf mit 0,5-3 µg/kg/h kontinuierlich weitergeführt (alternativ Dexmedetomidin). Zur Hautnaht erhielten Patienten und Patientinnen eine erneute PONV-Prophylaxe mit Ondansetron (0,1 mg/kg KG i.v.). Mit Hilfe der liegenden Magensonde erfolgte eine Absaugung mit anschließender Entfernung der Sonde noch vor Extubation.

Extubation:

Zur Extubation war die Erfüllung der Extubationskriterien innerhalb von 20-30 Minuten nach OP-Ende notwendig (siehe Tabelle 10). War dies nicht der Fall, erfolgte eine Narkosevertiefung mittels Propofol und Remifentanyl. Der Patient bzw. die Patientin wurde anschließend auf die IPS verlegt.

- Suffiziente Spontanatmung
- Oxygenierung entsprechend zugrundeliegendem Vitium
- kein Anhalt für Atemwegsobstruktion
- Schutzreflexe erhalten
- Hämodynamische Stabilität, ZVS > 50% (vitiumabhängig)
- ausgeglichener metabolischer Status
- Körpertemperatur $\geq 35^{\circ}\text{C}$

Wenn innerhalb 20 - 30 min nach OP-Ende die Extubationskriterien nicht erfüllt sind, erfolgt eine Narkosevertiefung mit Propofol/Remifentanil und eine anschließende Verlegung auf die IPS.

Tabelle 10: Extubationskriterien

ZVS = zentralvenöse Sauerstoffsättigung, IPS = Intensivpflegestation

Postoperative Versorgung:

Die Fortführung des Metamizols und Piritramids erfolgte im Rahmen der Betreuung durch das Intensivpersonal im Aufwachraum (AWR) bzw. auf der IPS. Applikationstrigger war hierbei ein Schmerzscore von mindestens 5 (von 10) oder ein Score von 3 oder 4 mit entsprechendem Patientenwunsch³⁸. Schmerzscores wurden mittels Behavioral Pain Scale (BPS) und Visual analogue Scale (VAS) zu verschiedenen Zeiten erhoben.

6.4.2. Chirurgische Technik: Minimalinvasive Mitralklappenreparatur

Die Patienten und Patientinnen dieser Analyse erhielten im Rahmen der minimalinvasiven Mitralklappenreparation (MIMVS) eine rechte anterolaterale Minithorakotomie ohne Anwendung eines Operationsroboters. Das chirurgische verfahrenstechnische Vorgehen wurde standardisiert durchgeführt^{141,155,156}. Wahlweise wurde das transthorakale Cross-Clamping der Aorta oder ein endoaortales Ballonverfahren eingesetzt¹⁵⁵.

Lagerung, Kanülierung und Zugang:

Zu Operationsbeginn wurde der Patient bzw. die Patientin mit einem doppellumigen Endotrachealtubus und zwei arteriellen Kathetern versorgt. Rechtsthorakal erfolgte die Anhebung des Hemithorax mittels eines subskapulären Kissens zur Lagerung. Im vierten Interkostalraum (ICR) wurde die 4 cm lange rechtsseitige Minithorakotomie vorgenommen, die mit Hilfe eines kleinen Thorax- und Weichteilretraktors möglichst gewebeschonend gespreizt wurde. Als alternativer Zugang stand bei männlichen

Patienten der 3 cm große konvexe periareoläre „Nipple-Cut“ zur Verfügung (siehe Bild 11).



Bild 11: Minimalinvasiver periareolärer „Nipple-Cut“

Zugangsweg der operativen Mitralklappenrekonstruktion bei männlichen Patienten mit 3 cm langer konvexer Inzision entlang des rechten areolären Randes

A: Kurz vor der Inzision, der rechte areoläre Rand wird markiert; B: Hautinzision; C: Optisches Erscheinungsbild postoperativ

Quelle: Van Praet et al., 2018, S. 4 ¹⁵⁶

Es folgte die intrathorakale Freilegung. Dazu wurde das rechte Hemidiaphragma mit Hilfe einer Naht fixiert und durch eine Stichinzision im sechsten oder siebten ICR nach rechtskaudal mobilisiert. Anschließend wurde das Perikard 3 bis 4 cm anterior und parallel zum Nervus phrenicus von der distalen aufsteigenden Aorta bis zum Zwerchfell hin eröffnet.



Bild 12: Minimalinvasive Mitralklappenchirurgie in High-Definition 3D unter der Durchführung von Prof. Dr. Kempfert und seinem Team am DHZC

(1) Vollständig endoskopische Operation der Mitralklappe mit 3D Brille. Peripherer kardiopulmoaler Bypass unter endoaortischem Cross-Clamping mittels Ballon; (2) Ringanuloplastik bei einem männlichen Patienten mit Weichteilretractor ohne zusätzliche Rippenspreizung.

Quelle: Van Praet et al., 2021, S. 3 ¹⁴¹

Die Kanülierung zur Anlage des kardiopulmonalen Bypasses (CPB) erfolgte über die Femoralgefäße und eine 2 cm lange Inzision der Leiste. Das TEE diente der Kontrolle der optimalen Lage der Venenkanülenspitze im rechten Vorhof, des arteriellen Drahtes

(14, 16, 18 FR) in endoaortaler luminaler Position und der Venenkanüle (22 FR) an der Kreuzung der inferioren Vena Cava. Anschließend erfolgte die Applikation von zwei Litern Kardioplegielösung in die Aortenwurzel, welche bei Bedarf nach 90 bis 120 Minuten wiederholt wurde.

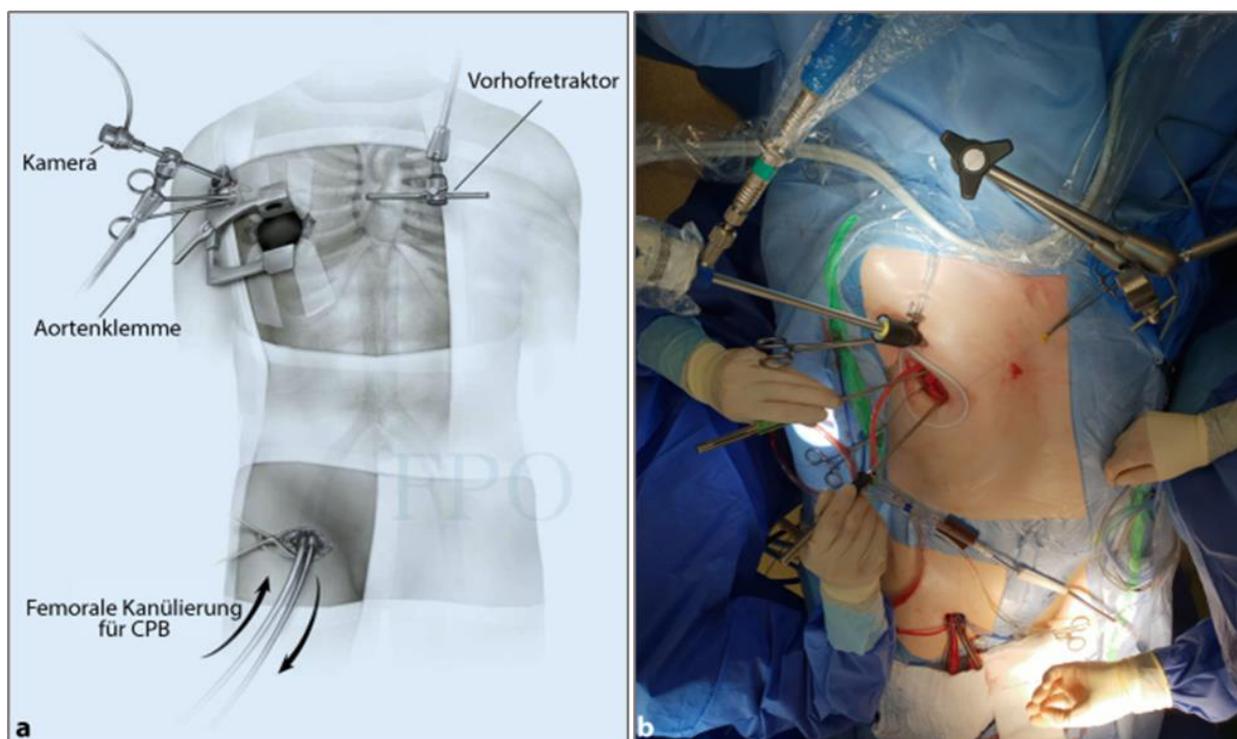


Bild 13: Anterolaterale Thorakotomie bei minimalinvasiver Mitralklappenoperation

a: Operations-Set-up mit kardionpulmonalem Bypass (CPB); b: Intraoperativer Operationssitus mit Weichgewebeertractor

Quelle: Schafbuch et al., 2019, S. 5¹⁰⁶

Die Abklemmung der Aorta ascendens erfolgte entweder mittels einer direkten externen transthorakalen Abklemmung oder mittels Endoklemme. Die transthorakale Chitwood-Klemme wurde über einen 5 mm Zugang im dritten ICR in mittlerer Axillarlinie eingeführt und nahe der Aorta ascendens positioniert. Durch den Seitenarm der femoralen arteriellen CPB-Kanüle kann ein endoaortal distal aufblasbarer Ballon zum Crossclamping plaziert werden. Zusätzlich ermöglicht hier das zentrale Lumen die anterograde Kardioplegiegabe. Die Endoclamp ist ein mehrlumiger Katheter, dessen zweites Spitzenlumen zusätzlich der Überwachung des Druckes in der Aortenwurzel dient¹⁵⁵. Zur Wahl des Verfahrens wurde präoperativ eine CT-Angio-Untersuchung (CTA, computed tomographic angiography) des Thorax, der thorakalen und abdominellen Aorta sowie der Iliakal- und Femoralgefäße durchgeführt. Diese diente der Identifikation von verkalkten Arealen, lokalen Thromben, Gefäßdissektionen oder aneurysmatischen

Erweiterungen. Für das endoaortale Ballonverfahren wird zudem ein maximaler Gefäßdurchmesser von 4 cm zur sicheren Anwendung empfohlen.

Chirurgisches Verfahren:

Sobald der Thorax einsehbar war, wurde ein hochauflösendes Endoskop (0° für MI-MV-Chirurgie mit Direct Vision 2D oder 30° für vollendoskopische hochauflösende 3D-MI-MV-Chirurgie) über einen 10 mm Zugang im zweiten oder dritten ICR rechts in der vorderen Axillarlinie eingeführt. Während des gesamten Eingriffs wurde das Operationsfeld über den Kameraanschluss mit Kohlenstoffdioxid geflutet.

Um den Zugang zur Mitralklappe zu ermöglichen, erfolgte eine paraseptale Inzision, welche den Retraktor im linken Vorhof zum Liegen brachte. Die anschließend angewandten Techniken waren von der individuellen Pathologie abhängig: Segelresektionen, Anuloplastiering- und Neochordaeimplantationen. Einige Patienten und Patientinnen erhielten zusätzlich eine LA-Ablation mittels linksatrialem Cox-Maze IV-Set, einen LAA- oder PFO-Verschluss.

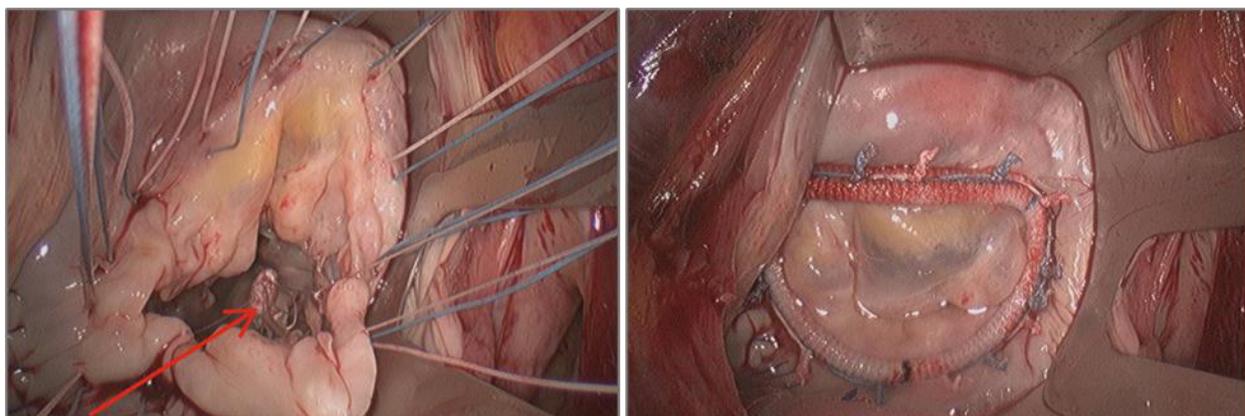


Bild 14: Chirurgische Interventionen bei Mitralklappenreparation: Neochordaeimplantation und Ringanuloplastie

(1) Neochordaeimplantation mit Loop-Fixierung am Papillarmuskel. Roter Pfeil: Neochordae am freien Rand des P2-Segments sowie am Papillarmuskel; (2) Anuloplastie zur Verhinderung der Anulusdilatation
Quelle: Schafbuch et al., 2019, S. 8¹⁰⁶

Im Zuge der Therapie der MI Carpentier Typ I und/oder II erfolgte zur Klappenreparation der Einsatz verschiedener Anuloplastieringe. Hierzu standen folgende Modelle zur Verfügung: Physio-II, Memo-3D, Memo-4D und Medtronic-Simulus. Darüber hinaus wurden Neochordae unter Schlingentechnik implantiert und optional Segelreparationen einzelner Segmente sowie Spaltverschlüsse vorgenommen. Wahlweise erfolgte eine trianguläre Resektion in Abhängigkeit vom intraoperativen TEE-Befund und Präsentation der Klappenpathologie.

Im Rahmen einer degenerativen Genese wurden bevorzugt halbstarre Ringe (Edwards Physio II) angewandt, die in Kombination mit der lokalen Neochordaeimplantation ein langfristig stabiles Ergebnis erzielen sollen (siehe Bild 14). Im Falle der ischämischen MI erfolgte eine Anuloplastie mit geschlossenem, häufig unterdimensioniertem Ring. Rheumatische Genesen wurden insbesondere mit Fusion der Kommissuren, Ablösung von Papillarmuskeladhäsionen sowie Resektion prolabierender Segmente und anschließender Ringanuloplastik therapiert. Die Resektion von infiziertem und entzündeten Gewebe stand bei Mitralklappenendokarditis im Vordergrund.

Zum Abschluss der Operation wurde die Abströmöffnung positioniert, um das linke Atrium zu entlüften und mit Kochsalzlösung zu füllen. Epikardiale Schrittmacherdrähte wurden unter CPB-Dekompression platziert, woraufhin sich die Trennung vom CPB, die Dekanülierung, die TEE-Untersuchung des Reparaturerefolges sowie Beendigung der Antikoagulation gemäß des Standardvorgehens anschlossen ^{38,141,155,156}. Die dokumentierte OP-Zeit beschreibt die Dauer von der Hautinzision bis zum Hautverschluss.

6.5. Elemente des Fast-Track-Failures

6.5.1. Definition des Fast-Track-Failures

Um den Erfolg des FT-Verfahrens in der Patientenkohorte zu klassifizieren, wurden vier Kriterien definiert. Die Erfüllung mindestens eines dieser vier Elemente kategorisierte den jeweiligen Fall als FTF. Es ergaben sich zwei Gruppen: FTF und non-FTF (= Erfolg). Folgende Merkmale wurden als FTF definiert:

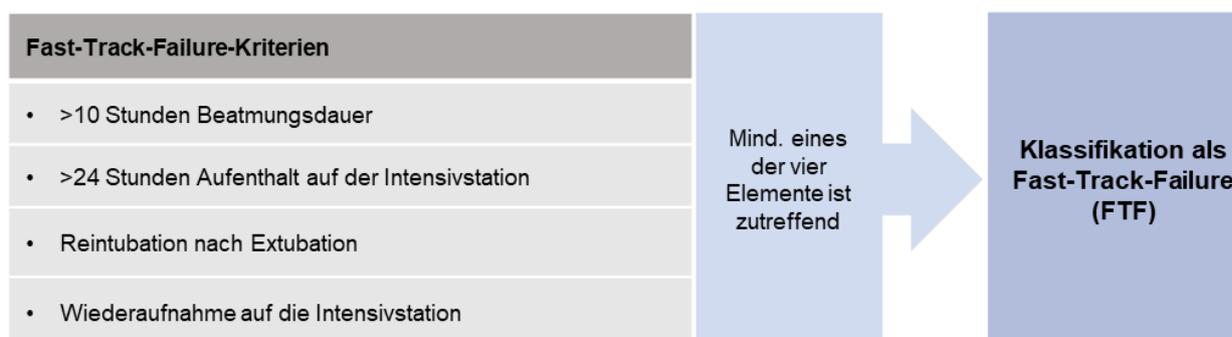


Bild 15: Klassifikationskriterien des Fast-Track-Failures in dieser Arbeit

Quelle: Eigene Darstellung

6.5.2. Strukturelle Ressourcen der postoperativen Versorgung

Der postoperative Transfer am DHZC erfolgt entweder auf die IPS oder in den AWR. Die Auswahl erfolgte aufgrund zweier Komponenten: Einerseits in Abhängigkeit von individuellem Kreislaufzustand des Patienten, Bedarf an Inotropika und engmaschiger Betreuung. Andererseits unterlag die Transferentscheidung der aktuellen Verfügbarkeit personeller und struktureller Ressourcen auf der IPS bzw. im AWR.

Das DHZC verfügt über zwei Intensivpflegestationen mit insgesamt 44 Bettplätzen. Die Intensivpflegestation 1 bietet Platz für 26 Patienten und Patientinnen. Diese werden durch ein Team aus 120 Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen in drei Schichten betreut. Die Station setzt sich aus zwei Überwachungssälen (6 Betten), drei Zweibett- und acht Einbettzimmern zusammen. Die Intensivstation 2 bietet Platz für 18 Personen und wird von 78 Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen betreut.

6.6. Datenerhebung

6.6.1. Red Cap

Die Daten aller Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen wurden im Zuge ihres minimalinvasiven kardiochirurgischen Eingriffs mittels eines standardisierten Protokolls in der Red Cap Datenbank erfasst. Dieses Datenerfassungsinstrument wurde gemäß den Bedürfnissen dieser Studie erstellt. Das Programm bildete gleichzeitig die Grundlage der elektronischen Datensicherung. Insgesamt wurden in 14 Modulen über dreihundert Einzelparameter für jeden Patienten und jede Patientin erhoben, die den individuellen prä-, intra- und postoperativen Behandlungsverlauf detailliert abbilden sollen (siehe Tabelle 11). Die hierzu notwendigen Informationen wurden aus den elektronisch archivierten Patientenakten mit Arztbriefen, HLM-Protokollen, EKG-, TTE- und TEE-Befunden sowie aus dem Klinikprogramm mLIFE extrahiert und protokolliert. Die Datenbank umfasst neben allgemeinen Patienteninformationen auch Laborwertverläufe, Beatmungsmerkmale, Medikation, Dosierungen, Operationsmodalitäten, genaue Merkmale der Klappenpathologie und -prozedur sowie Informationen über eingesetzte Anuloplastiemodelle und deren Größe. Dadurch sollte der präoperative Zustand des Patienten, dessen intraoperative Befunddarstellung sowie der postoperative Regenerationsverlauf möglichst präzise abgebildet werden. In der Tabelle 11 sind beispielhaft einige Elemente und Kategorien dargestellt. Die Eingabe der

patientenbezogenen Daten in die Red Cap Datenbank erfolgte unter einer anonymisierten Identifikationsnummer.

| Modul | Merkmale |
|--|--|
| 1. Demografische Daten | <ul style="list-style-type: none"> - Allgemeine Patientendaten, Patienten ID - Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt - Entlassungsdestination (Rehabilitation, nach Hause, ...) - ... |
| 2. Allgemeine Anamnese | <ul style="list-style-type: none"> - Größe, Gewicht - Vorerkrankungen (arterielle Hypertension, Lungenödem, ...) - Nikotinabusus - Diabetes Mellitus, NYHA-Status, Chronische Nierenerkrankung, Dialyse - Präoperatives EKG - ... |
| 3. Kardiovaskuläre Anamnese | <ul style="list-style-type: none"> - Logistic EuroSCORE I, EuroSCORE II, STS PROM-Score - Vorhofflimmern - Endokarditis, Schock, Z.n. Myokardinfarkt - Koronare Herzkrankheit (1-, 2-, 3-Gefäßerkrankung) - Karotisstenose - Pulmonale Hypertension (sysPAP) - Kardiomyopathie - ... |
| 4. Präoperatives Labor und Behandlung | <ul style="list-style-type: none"> - Kreatinin, GFR, Hämoglobin, Leukozyten, Laktat, LDH, Thrombozyten, Hämatokrit - Präoperativer Inotropikabedarf, Vasopressorenbedarf, Intubation - ... |
| 5. Präoperative Echokardiografie | <ul style="list-style-type: none"> - LVEF, RVEF, TAPSE, Septumdicke - LVEDD, LVESD - ... |
| 6. Klappen- und Anuluspathologie | <ul style="list-style-type: none"> - Stenose, Insuffizienz - Aortal, mitral, trikuspidal - Carpentier Klassifikation - Anulusdilatation - ... |
| 7. Segelpathologie | <ul style="list-style-type: none"> - Fibrose, Kalzifikation und Lokalisation - Segelbewegung: eingeschränkt, verstärkt, normal, ... - Betroffenes Segel: A1, A2, A3, AC, P1, P2, P3, PC - Cleft, Lokalisation - ... |

| | |
|---|--|
| 8. Prozedurale Daten | <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Indikation (MI, MS, Endokarditis, ...) - Diagnose, Zugangstechnik, geplante vs. ausgeführte Prozedur, Operateur, Endoskopiesystem, Kardioplegie, Temperaturmanagement - OP-, CPB-, Cross-Clamp-Zeit - Intraoperatives Labor (min/max Natrium, Kalium, Magnesium, Glukose, ...) - ... |
| 9. Mitralklappenreparatur Technik | <ul style="list-style-type: none"> - Durchgeführtes Verfahren - Kombinierte Verfahren (trikuspidal, Neochordaeimplantation, Resektionen, Edge-to-Edge, Spaltverschluss, ...) - Anuloplastiemodell, Größe, Downsizing - Intraoperatives TEE-Ergebnis, EKG - Notwendigkeit Hot-Shots - ... |
| 10. Postoperative Echokardiografie | <ul style="list-style-type: none"> - LVEF, RVEF, TAPSE, Septumdicke - LVEDD, LVESD - ... |
| 11. Postoperative Behandlung | <ul style="list-style-type: none"> - ICU-, Beatmungszeit, Transferdestination - RBC-, FFP-Bedarf, Inotropika, IABP, ECMO - Notwendigkeit und Indikation einer Reoperation, Reintubation - EKG, Kardioversion - Labor: 30 min, 1 h, 6 h, 12 h, 24 h (CK, CK-MB) - ... |
| 12. Postoperatives Labor | <ul style="list-style-type: none"> - 30 min, 1 h, 6 h, 12 h, 24 h - Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Kreatinin, GFR, Laktat, Glukose, pH, LDH - ... |
| 13. Perioperative Komplikationen | <ul style="list-style-type: none"> - Schmerz-, Delir-Scores - Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Vorhofflimmern, AV-Block, Schenkelblöcke, Bradykardie - Hämatothorax, Sepsis, renale/pulmonale/respiratorische Komplikationen - Status des Kanülierungsareals - ... |
| 14. Follow Up | <ul style="list-style-type: none"> - Letzter Kontakt, Überlebenszeit, Tod - 30-Tages-Mortalität - ... |

Tabelle 11: Red Cap Datenbank - Auszug der erfassten Daten in Modulen

Allgemeine Angaben:

Epidemiologische Daten wie der Name, Patientenummer, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche, BMI, Diagnose, Aufnahme-, Entlassungsdatum sowie Verlegung in das Paulinen-Krankenhaus (PKH) wurden den Arztbriefen des DHZC oder PKH entnommen.

Präoperative Informationen:

Die Dokumente wurden auf das Bestehen von Vorerkrankungen und Risikofaktoren überprüft: Hypertonie (systolisch >140 mmHg, diastolisch >90 mmHg), Dyslipidämie, Familienanamnese, eingeschränkte Mobilität, vorbestehendes Lungenödem, Bestehen einer neurologischen Erkrankung, transitorische ischämische Attacke (<24 Stunden) oder ischämischer Schlaganfall in der Anamnese, Nikotinabusus (in Packyears), Diabetes Mellitus (Diät, orale Therapie, Insulinpflichtigkeit) oder präoperative ventrikuläre Tachykardie. Zudem wurde das renale und kardiale Risikoprofil evaluiert: präoperative NYHA-Klassifikation, Status einer chronischen Nierenerkrankung (GFR nach National Kidney Foundation), Dialysepflichtigkeit, pAVK, Carotisstenose (über oder unter 50%), Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (keine, Ein-, Zwei-, Dreifäßerkrankung, Hauptstammerkrankung, Z.n. Koronarintervention), präoperatives EKG mit Rythmusanalyse, Logistic EuroSCORE I, EuroSCORE II und STS PROM Score (Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality), Vorliegen eines Vorhofflimmerns (paroxysmal, persistierend, permanent), Zustand nach kardiochirurgischem Eingriff (Aortenklappeneingriff, CABG, MitraClip, Mitralklappenreparatur, -austausch, andere), Vorliegen eines kardiogenen Schocks, einer klinisch aktiven Endokarditis (mit oder ohne Embolisation), Zustand nach Myokardinfarkt (innerhalb von 48 Stunden, 21 Tagen, 22-99 Tagen, länger als 100 Tage, mit oder ohne Septumruptur), Kardiomyopathie (dilatativ, hypertrophisch, ischämisch), pulmonale Hypertension (keine, moderat mit sysPAP 31-55 mmHg, schwer mit sysPAP >55 mmHg), Notwendigkeit einer Therapie mit Inotropika oder Vasopressoren präoperativ sowie dessen Dauer. Laborchemische Parameter wurden mit Hilfe des mLIFE Programms in festgelegten Zeitabschnitten dokumentiert: Kreatinin, GFR, Hämoglobin, Leukozyten, Laktat, LDH, Thrombozyten und Hämatokrit. Die Dokumentation der präoperativen Herzfunktion erfolgte mittels TTE- oder TEE-Bildgebung. Die entsprechenden elektronischen Protokolle wurden hinsichtlich verfügbarer Parameter überprüft und dokumentiert (u.a. LVEF, RVEF, TAPSE, LVEDD, LVESD, LV-Mass, septal thickness, left atrial area and diameter, mitral vena contracta, mitral valve area (PHT), right ventricular systolic pressure).

Intraoperative Informationen:

Die vorliegenden Operationsberichte lieferten Angaben zum Operationsdatum, Operateur, Zugang, endoskopischen System, methodischen Verfahren und implantierten Anuloplastierungen. Darüber hinaus ließ sich aus der Dokumentation des Operateurs die vorliegende Klappenpathologie entnehmen und eine Einordnung hinsichtlich der

Carpentier Klassifikation tätigen. Informationen über Klappenverkalkung, -fibrose und Anulusdilatation, sowie das Vorhandensein einer Endokarditis wurden dokumentiert. Das intraoperative TEE lieferte Angaben zu den einzelnen Mitralklappensegeln und deren Beweglichkeit (restricted, prolapse, flail, billowing, normal). Es erfolgte die Dokumentation spezifischer Klappenpathologien in Abhängigkeit von Lokalisation (Trikuspidal-, Aorten-, Mitralklappe, Pulmonalklappe, A1-3, P1-3), Grad (mild, moderat, schwer) und Morphologie (Verkalkungen des Anulus, Dilatation, Durchmesser, Stenose, Insuffizienz, Fibrose anterior/posterior, Verkalkungen anterior/posterior), Vorhandensein eines Spalts (Cleft) und dessen Lokalisation, Segelbewegung („flail“, normal, verstärkt, vermindert), Körpertemperatur, Kardioplegietyp und -volumen sowie verwendete Inotropika. Die Einsatzzeiten der HLM und des Crossclampings ließen sich den HLM-Protokollen entnehmen.

Postoperative Informationen:

Der unmittelbare Transfer des Patienten bzw. der Patientin auf die IPS oder in den AWR sowie die Beatmungszeit, verabreichte Blutprodukte und Länge des IPS-Aufenthalts wurden dem mLIFE Programm entnommen. Ebenso wurden die Notwendigkeit einer Wiederaufnahme auf die IPS, postoperative Komplikationen und Bedarf einer Reoperation dokumentiert. Laborchemische Verlaufswerte in speziellen Zeitabschnitten, EKGs und TEEs bzw. TTEs wurden entsprechend den präoperativen Parametern erhoben.

6.6.2. Datensystem mLIFE

Das DHZC nutzt zur Dokumentation elektronischer Patientendaten das System mLIFE. Verfügbare Informationen umfassen unter anderem Blutbilder, klinische Chemie, Blut-Gas-Analysen, Temperaturkurven, Vitalparameter, Applikationszeitpunkte und -volumen von Medikamenten, Beatmungsmodalitäten, Schmerz- und Deliriumscores sowie Aufenthaltsdauer des Patienten bzw. der Patientin im AWR, auf der IPS oder Normalstation mit der Summe des Gesamtkrankenhausaufenthalts. Das Programm diente der Erhebung prä-, intra- und postoperativer Parameter in den von uns definierten Zeitfenstern, die in der Red Cap Datenbank und Microsoft Excel dokumentiert und anschließend statistisch ausgewertet wurden.

6.7. Statistische Verfahren

6.7.1 Instrumente zur Datenauswertung

Die Datendokumentation erfolgte in der Red Cap Datenbank, welche zur Analyse anschließend in Microsoft Excel überführt wurde. Die grafischen Darstellungen und Diagramme wurden unter der Verwendung von Microsoft Excel (Version 2304 Build 16.0.16327.20200) und Microsoft Power Point (Version 2304 Build 16.0.16327.20200) erstellt.

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS Statistics (Version 25, IBM, Armonk, NY, USA) und The R (Version 4.0.2, The R Foundation, Wien, Österreich). Es erfolgte die ausschließliche Auswertung der Daten solcher Patienten und Patientinnen, die nach den in dieser Arbeit definierten Einschlusskriterien in der Kohorte verblieben waren. Die vorliegende Analyse orientiert sich an den Empfehlungen der Erklärung „Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): guidelines for reporting observational studies“¹⁵⁷.

6.7.2. Statistische Methoden der Datenanalyse

Die untersuchten Parameter wurden im Zuge der deskriptiven Statistik evaluiert. Die Ergebnisse kategorialer Kriterien wurden als Häufigkeiten (%) und absolute Zahlen (n) angegeben. Die Darstellung kontinuierlicher Variablen erfolgte als Mittelwert und Standardabweichung.

In dieser Arbeit wurden die beiden Gruppen des Fast-Track-Failure (FTF) vs. nicht-FTF verglichen. Es wurde auf die Anwendung eines zweistufigen Konzeptes mit Testung auf Normalverteilung und nichtparametrischen Test verzichtet, da die Stichprobengröße dieser Studie die Verwendung von parametrischen Verfahren auch bei nicht normalverteilten metrischen Variablen ermöglicht. Die Varianz der beiden Gruppen (FTF vs. nicht-FTF) war homogen. Ein zweistufiges Vorgehen könnte hierbei zu einem Mangel an Aussagekraft führen¹⁵⁸. Um die Voraussetzungen zur Berechnung zu bestätigen, wurde die Gleichheit der Varianzen und die Multikollinearität zwischen den einzelnen unabhängigen Variablen überprüft. Hierzu diente der Varianzinflationsfaktor (VIF), welcher einen Wert von unter 5 für alle geprüften Variablen ergab. Je höher der VIF, desto stärker ist die Multikollinearität zwischen den unabhängigen Variablen anzusehen. Dementsprechend wäre bei einem hohen Ergebnis der alleinige Einfluss der einzelnen

unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable schwer zu ermitteln. Der VIF sollte unterhalb von 5 liegen, um im Rahmen der Analyse verlässliche Ergebnisse ohne den Multikollinearitätseinfluss zu erhalten.

Zunächst erfolgte die Berechnung der nicht-adjustierten (unadjusted) Odds Ratio (OR), um eine erste Einschätzung des Zusammenhangs mittels Effektgrößen zwischen abhängiger und unabhängiger Variable zu ermöglichen. Die univariablen logistischen Regressionsanalysen wurden anschließend durchgeführt und lieferten weitere Informationen über die Richtung und Stärke der Ergebnisse und ihre statistische Signifikanz.

6.7.3. Univariable und multivariable Regressionsanalysen

Die durchgeführten univariablen und multivariablen logistischen Regressionsanalysen dienten der Identifikation assoziierter Faktoren des FTFs. Es erfolgte die Untersuchung des Einflusses der einzelnen unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable in den univariablen Regressionsanalysen.

Hierzu dienten folgende Merkmale: *Alter (Jahre), weibliches Geschlecht, Body mass index (BMI, kg/m²), Body surface area (BSA, m²), NYHA III und IV, Vorhofflimmern, anamnestisch Z.n. Schlaganfall oder TIA, Pulmonale Hypertension (PAH), LVEF (%), Trikuspidalklappenregurgitation, Aortenklappenregurgitation, EuroSCORE II (%), chronische Nierenerkrankung, koronare Herzerkrankung und präoperatives Hämoglobin (mg/dL).*

Die Koeffizienten der unabhängigen Variablen wurden hinsichtlich ihrer Effektgröße beurteilt. Zudem wurden die unabhängigen Variablen auf ihren signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable untersucht.

Anschließend wurden folgende Variablen für das Maximalmodell genutzt: *Alter (Jahre), Body mass index (BMI, kg/m²), NYHA III und IV, chronische Nierenerkrankung, Pulmonale Hypertension, Trikuspidalklappenregurgitation \geq moderat, Vorhofflimmern, Gesamt-Operationszeit (Minuten), CPB-Zeit (Minuten), Crossclampingzeit (Minuten) und Notwendigkeit zur operativen Revision bei postoperativer Blutung.* Es erfolgten die multivariablen Analysen unter der Berücksichtigung der zusätzlichen Variablen. Diese dient der Überprüfung, ob der Zusammenhang der einzelnen unabhängigen Variablen unter dem Einfluss der anderen Variablen im Modell weiterhin bestehen bleibt.

Die Bestimmung der für die endgültigen multivariablen logistischen Regressionsanalysen angewendeten Variablen erfolgte auf der Grundlage des Akaike-Informationskriteriums (AIC). Damit erfolgte die Prüfung der Güte der verschiedenen Modelle unter Berücksichtigung der Anpassung der Daten und der Modellkomplexität. Ein Overfitting zwischen Daten und Modell soll so verhindert werden, um auch eine Anwendbarkeit auf neue Daten zu ermöglichen. Hierzu wurden aus verschiedenen kombinierten unabhängigen Variablen mehrere Modelle erstellt. Zur Identifikation der relevanten Variablen orientierten wir uns an früheren Studien und Datenanalysen aus der Literatur. Anschließend erfolgte die Berechnung des jeweiligen AIC. Das Modell mit dem niedrigsten AIC-Ergebnis wurde ausgewählt. In Kombination mit den ermittelten Effektgrößen der einzelnen Parameter soll eine verlässliche Aussage des Analysemodells ermöglicht werden. Im Vergleich zu anderen Modellselektionskriterien, wie dem unadjustierten R^2 , erfolgt auf Grundlage des AIC die Berücksichtigung der Komplexität des Modells und die Strafung solcher mit zu vielen Variablen. Ein alternatives Modellselektionskriterium wäre das Bayesian Information Criterion (BIC).

Die in der multivariablen Regressionsanalyse untersuchten Variablen sind (1) *präoperativer NYHA III oder IV*, (2) *chronische Niereninsuffizienz ($GFR < 85 \text{ ml/min/1,73m}^2$)*, (3) *koronare Herzkrankheit*, (4) *Dauer des Eingriffs (min)* und (5) *Revision aufgrund einer Blutung* (siehe Tabelle 22).

Die Effektstärken für die univariablen und multivariablen Regressionsanalysen wurden als Odds Ratio (OR) mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) ermittelt. Somit soll angegeben werden, wie hoch die Chance des Eintretens des FTF in der Gruppe ist, die einem Verlaufsmerkmal ausgesetzt war, im Vergleich zu der Gruppe ohne solches Merkmal. Die Odds Ratio ist eine Maßzahl für die Stärke dieses Zusammenhangs. Zur visuellen Darstellung der Odds Ratios und Konfidenzintervalle wurden Forest Plots mittels Microsoft Excel erstellt. Da diese jedoch nicht alle in den Analysen enthaltenen Informationen zeigt, erfolgte die Darstellung der Ergebnisse zusätzlich in weiteren Tabellen und Grafiken.

Die Hypothese dieser Arbeit besagt, dass ein Unterschied der zwei untersuchten Gruppen vorliegt. Wir spezifizierten jedoch nicht, ob der Unterschied positiv oder negativ ist. Deshalb wurde ein zweiseitiges Alpha-Niveau von 0.05 als statistisches Signifikanzniveau zugrunde gelegt. Bei berechnetem Signifikanzniveau eines Ergebnisses unterhalb des Alpha-Niveaus wurde die Nullhypothese abgelehnt.

Aufgrund des explorativen, hypothesengenerierenden Charakters dieser Studie, wurde keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen. Dementsprechend sind p-Werte und Konfidenzintervalle nicht als confirmatorisch, Hypothesen-bestätigend zu interpretieren.

7. Ergebnisse

7.1. Patientenkollektiv: Präoperative Merkmale

Von den 1373 Patienten und Patientinnen der Red Cap Datenbank wurde eine Population aus 491 Personen in die Studie eingeschlossen. Diese erhielten zwischen 2014 und 2020 eine minimalinvasive Mitralklappenrekonstruktion unter FT-Anästhesie am DHZC und wurden als Carpentier Typ I und/oder II klassifiziert. Das Durchschnittsalter lag bei 62.4 Jahren und zeigte überwiegend ein männliches Geschlecht (305, 62.1%). Der BMI lag bei durchschnittlich 26 kg/m².

Die kardiochirurgische Risikobeurteilung erfolgte gemäß des EuroSCORE II und ergab durchschnittlich 1.2%. Darüber hinaus zeigten in der präoperativen kardiologischen Untersuchung 165 (33.6%) Patienten und Patientinnen ein Vorhofflimmern. In 85 Fällen (17.3%) lag eine koronare Herzerkrankung vor. Hierzu zählten Personen, die sich anamnestisch bereits einer PCI unterzogen hatten oder solche, die bei aktuell bestehender Koronarstenosierung keinen derzeitigen Interventionsbedarf aufwiesen. Solche Patienten und Patientinnen mit aktuellem Interventionsbedarf, wurden einer geplanten Hybrid-OP mit kombinierter PCI und MIMVS zugeführt und in dieser Analyse ausgeschlossen. 111 Patienten und Patientinnen (22.6%) unserer Kohorte zeigten eine pulmonale Hypertension mit erhöhtem pulmonalarteriellen Druck.

Die echokardiografisch ermittelte LVEF der Population betrug durchschnittlich 59.3%. Der Großteil der Kohorte klassifizierte sich als NYHA Grad I oder II (309, 62.9%), wobei insgesamt 182 (37.1%) dem Grad III und IV zugeordnet werden konnten. Ein echokardiografischer Nachweis eines kombinierten Vitiums mit zusätzlicher Trikuspidalklappeninsuffizienz lag in insgesamt 187 Fällen (38.1%) vor, eine Aortenklappenregurgitation in 50 Fällen (10.2%). Die Tabelle 12 stellt die demographischen und präoperativen Charakteristika der Population dar.

| Variable | Gesamtkohorte (n = 491) |
|---|-------------------------|
| Alter, Jahre | 62.4 (13.58) |
| Weibliches Geschlecht | 186 (37.9) |
| EuroSCORE II | 1.2 (2.8) |
| Body mass index, kg/m ² | 25.95 (4.74) |
| Körperoberfläche BSA, m ² | 1.94 (0.25) |
| Präoperatives Hämoglobin, mg/dL | 13.3 (2.5) |
| Chronische Nierenerkrankung* | 66 (13.4) |
| Koronare Herzerkrankung | 85 (17.3) |
| Pulmonale Hypertension | 111 (22.6) |
| Ischämischer Schlaganfall oder TIA in der Anamnese | 14 (2.9) |
| Präoperative NYHA-Klassifikation | |
| . I | 96 (19.5) |
| . II | 213 (43.3) |
| . III | 171 (34.8) |
| . IV | 11 (2.2) |
| Präoperative LVEF, % | 59.3 (5.9) |
| Präoperatives Vorhofflimmern | 165 (33.6) |
| . Paroxysmal | 71 (14.4) |
| . Persistent | 62 (12.6) |
| . Permanent | 32 (6.5) |
| Trikuspidalklappenregurgitation | |
| . Keine | 304 (61.9) |
| . Mild | 148 (30.1) |
| . Moderat | 36 (7.3) |
| . Schwer | 3 (0.6) |
| Aortenklappenregurgitation | |
| . Keine | 441 (89.8) |
| . Mild | 47 (9.6) |
| . Moderat | 3 (0.6) |
| . Schwer | 0 (0.0) |
| <p>*Chronische Nierenerkrankung ist definiert als \geq mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (50-85 ml/min). Die Variablen werden als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Häufigkeit mit Prozentsatz dargestellt.</p> <p>BSA = body surface area; TIA = transitorische ischämische Attacke; NYHA = New York Heart Association; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion</p> | |

Tabelle 12: Ausgangscharakteristika der Gesamtpopulation

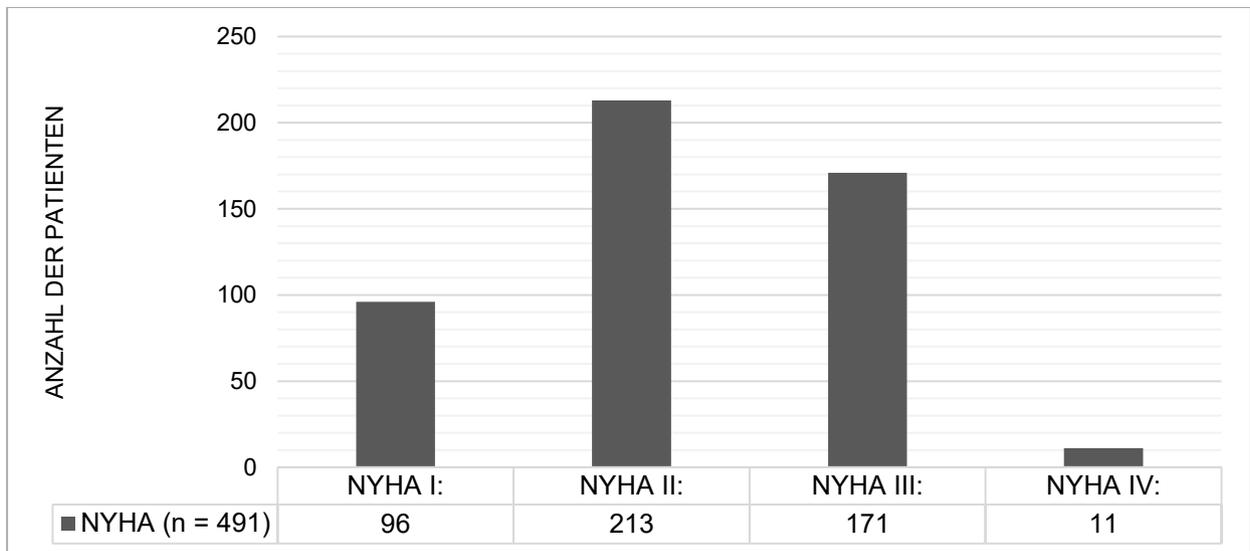


Diagramm 1: Klassifikation der Gesamtkohorte nach dem Score der New York Heart Association (NYHA). Typ I und/oder II MI mit minimalinvasiver Mitralklappenoperation unter Fast-Track-Protokoll (n = 491)

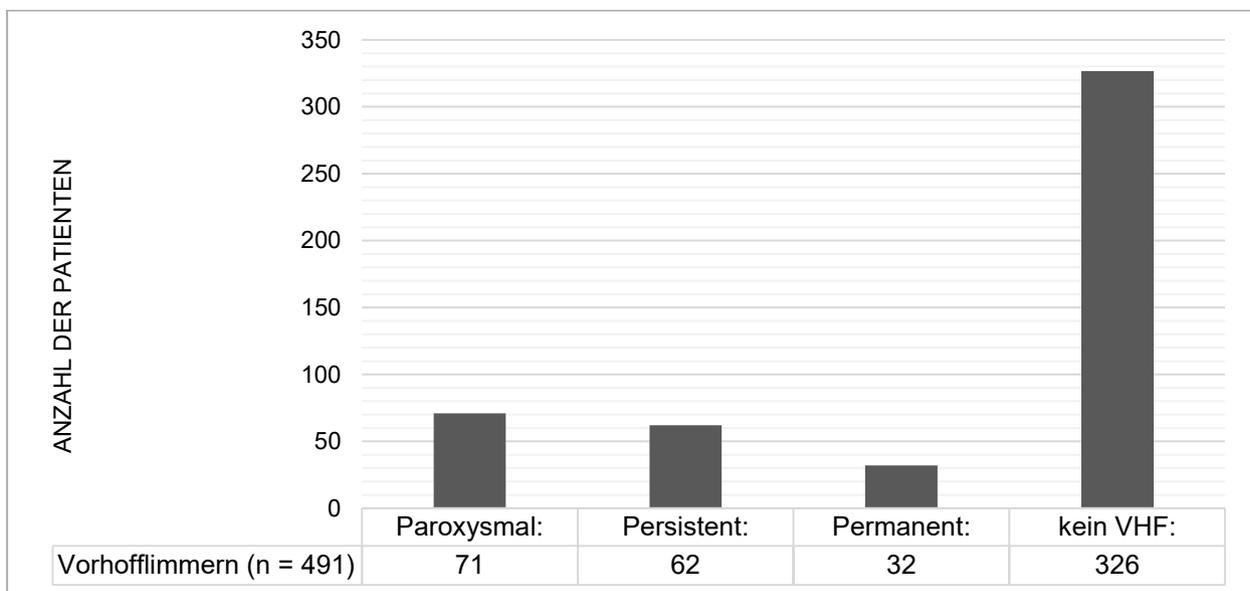


Diagramm 2: Präoperatives Vorliegen eines Vorhofflimmerns (VHF) in der Gesamtkohorte. Typ I und/oder II MI mit minimalinvasiver Mitralklappenoperation unter Fast-Track-Protokoll (n = 491)

7.2. Perioperative Faktoren der Gesamtkohorte

7.2.1. Chirurgische Operationsverfahren

Die Population aus 491 FT-Patienten und Patientinnen, klassifiziert als Carpentier Typ I und/oder II, unterzogen sich einer MIMVS mit anterolateraler Thorakotomie am DHZC. Dabei erfolgte zur Mitralklappenrekonstruktion in den meisten Fällen ein PML-Neochordae-Einsatz (358, 72.9%) mit Befestigung des entsprechenden Papillarmuskels

am freien Rand des hinteren Mitralsegels (PML). Eine isolierte Ringimplantation wurde in 91 (18.5%) Fällen durchgeführt. Weitere Verfahren wie die AML-Neochordaeimplantation (70, 14.3%) und trianguläre Resektion (10, 2.0%) präsentierten sich seltener als angewandte Operationsverfahren.

Im Sinne eines kombinierten Eingriffs erfolgte bei 136 Patienten und Patientinnen (27.7%) eine zusätzliche Kryo-Ablation (Maze) zur Behandlung eines Vorhofflimmerns mittels linksatrialem Cox-Maze IV-Set. Ein simultaner PFO-Verschluss (48, 9.8%) sowie LAA-Verschluss (12, 2.4%) wurden nur vereinzelt durchgeführt (siehe Diagramm 3 und Tabelle 13).

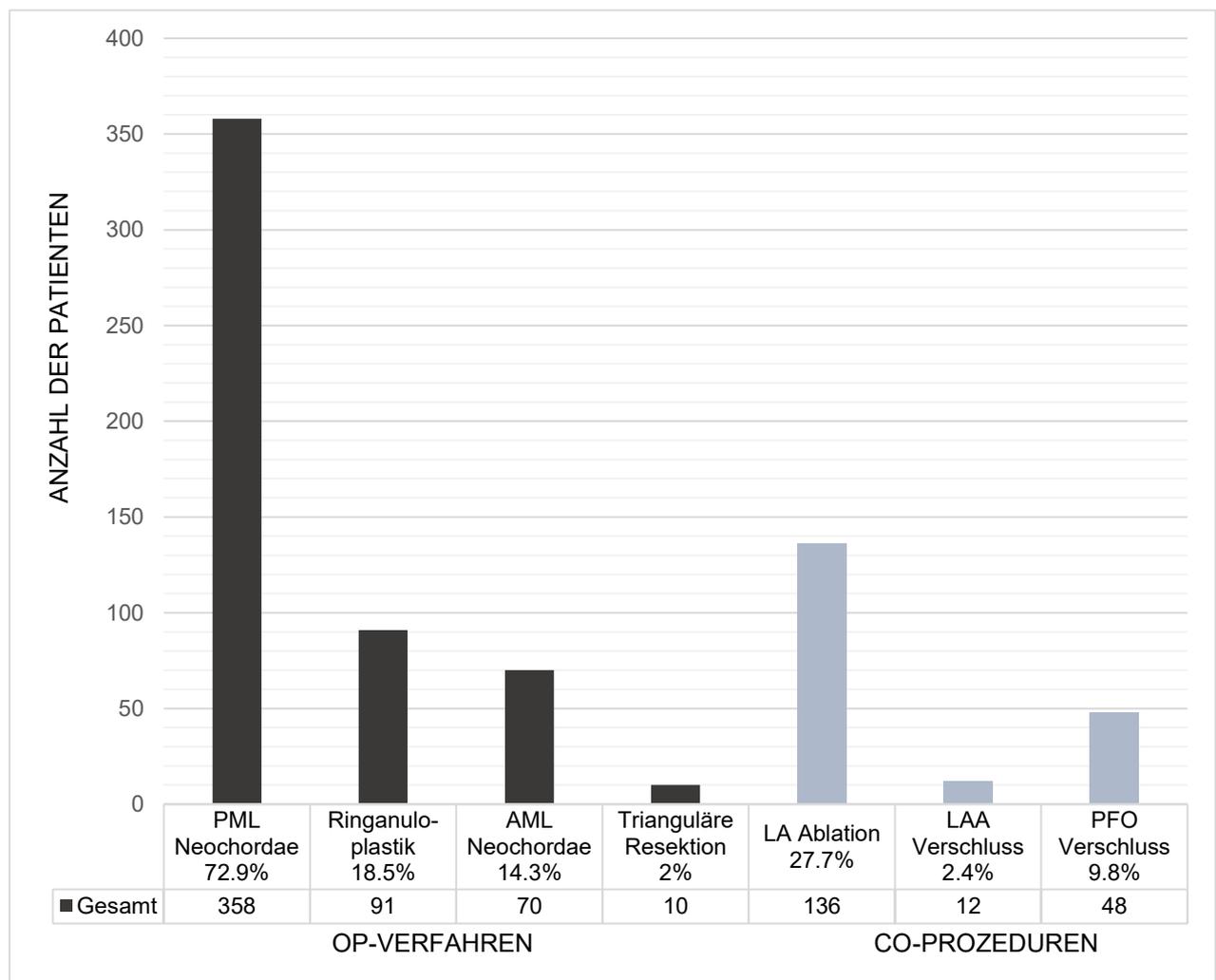


Diagramm 3: Durchgeführte operative Prozeduren im Rahmen der Mitralklappenreparatur in der Gesamtpopulation. Typ I und/oder II MI mit minimalinvasiver Mitralklappenoperation unter Fast-Track-Protokoll (n = 491)

PML = posterior mitral leaflet; AML = anterior mitral leaflet; LA = left atrium; LAA = left atrial appendage; PFO = persistierendes Foramen ovale

| Variable | Gesamtkohorte (n = 491) |
|---|-------------------------------------|
| Chirurgischer Zugang <ul style="list-style-type: none"> • Laterale Minithorakotomie • Periareoläre Inzision | 415 (84.5) 76 (15.5) |
| Kanülierung <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgisch • Perkutan | 482 (98.2) 9 (1.8) |
| X-Clamping Methode <ul style="list-style-type: none"> • Transthorakal • Endoaortale Ballonokklusion • Fibrillating heart | 375 (76.4) 115 (23.4) 1 (0.2) |
| Visualisierung <ul style="list-style-type: none"> • 2D Direct Vision • 3D vollendoskopisch | 319 (65) 172 (35) |
| Kombinierte Verfahren <ul style="list-style-type: none"> • Kryoablation (Maze) • PFO-Verschluss • LAA-Okklusion | 136 (27.6) 48 (9.8) 12 (2.4) |
| Kardioplegie: <ul style="list-style-type: none"> • Custodiol • Del Nido | 462 (94.1) 29 (5.9) |
| Die Variablen werden als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Häufigkeit mit Prozentsatz dargestellt. | |
| PFO = Foramen ovale; LAA = linkes Vorhofohr; X-Clamp = Cross-Clamp der aufsteigenden Aorta; 2D = zweidimensional; 3D = dreidimensional | |

Tabelle 13: Intraoperative Parameter der Gesamtkohorte

7.2.2. Kanülierung und perioperatives Setup

In der Patientenpopulation kam überwiegend die Custodiol-Kardioplegie zur Anwendung (462, 93.9%). Die Minderheit erhielt den Typ Del Nido (29, 5.9%). Als Modifikation des operativen Zugangs stand neben der Minithorakotomie (415, 84.5%) die periareoläre Technik (76, 15.5%) bei männlichen Patienten zur Auswahl. Die Kanülierung erfolgte überwiegend mittels chirurgischen Schnittes (482, 98.2%) und seltener perkutan (9, 1.8%). Das Crossclamping wurde zum Großteil transthorakal (375, 76.4%), seltener mittels endoaortalem Ballon (115, 23.4%) durchgeführt. Der intraoperativen Visualisierung diente überwiegend 2D Direct Vision (319, 65%) und seltener die 3D vollendoskopische Darstellung (172, 35%). Eine Konversion des Zuganges zur Sternotomie war in einem Fall notwendig (0.2%) (siehe Tabelle 13).

7.2.3. Operationsende

Die Evaluation der durchschnittlichen Operationszeit ergab 150 Minuten, welche die Elemente CPB-Zeit (101 Minuten) und Crossclamping-Zeit (66 Minuten) einbindet. Eine fortbestehende Mitralklappenregurgitation war in 24 (4.9%) Fällen zu verzeichnen. 467 (95.1%) Patienten und Patientinnen wiesen zum Operationsende keinen Hinweis auf fortbestehende Mitralinsuffizienz auf.

| Variable | Gesamtkohorte (n = 491) |
|-----------------------------|-------------------------|
| Operationsdauer, min | 150 (51) |
| CPB-Zeit, min | 101 (34) |
| Aortale Crosslamp-Zeit, min | 66 (22) |

Die Variablen werden als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt.
CPB = cardiopulmonary bypass

Tabelle 14: Zeitliche Komponenten der Operation in der Gesamtkohorte

7.2.4. Komplikationen

Perioperativ zeigte sich in der MIMVS-Gesamtpopulation in 99 Fällen (20.2%) die Notwendigkeit zur Transfusion von Blutprodukten (RBC und PLT). Diese wurde unabhängig von der Anzahl der verabreichten Einheiten in dieser Analyse dokumentiert. Weiterhin trat in 29 (5.9%) Fällen eine Blutung im Operationsgebiet mit daraus resultierender Indikationsstellung zur operativen Versorgung auf, welche anschließend in den uni- und multivariablen Untersuchungen betrachtet wurden. Darüber hinaus zählen ischämische, thrombembolische, rythmogene sowie kardiogene Dysfunktionen zu den potenziellen periprozeduralen Komplikationen und sind in der Tabelle 15 dargestellt. Neu aufgetretenes Vorhofflimmern und Pneumonie waren in je 17 (3.5%) Fällen vertreten (siehe Tabelle 15). Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt im Rahmen der MIMVS betrug 7.1 Tage. Zwei Personen (0.4%) der Gesamtkohorte verstarben innerhalb von 30 Tagen.

| Variable | Gesamtkohorte (n = 491) |
|---|-------------------------|
| Residuelle Mitralklappeninsuffizienz | |
| . Keine/Trace | 467 (95.1) |
| . Mild | 21 (4.3) |
| . Moderat | 3 (0.6) |
| . Schwer | 0 (0.0) |
| Revision bei Blutung | 29 (5.9) |
| RBC-Transfusion | 69 (14.1) |
| PLT-Transfusion | 30 (6.1) |
| Myokardinfarkt | 4 (0.8) |
| Neurologisches Defizit | 12 (2.4) |
| Low cardiac output | 1 (0.2) |
| Pneumonie | 17 (3.5) |
| Neu aufgetretenes VHF | 17 (3.5) |
| Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage) | 7.1 (5.8) |
| 30-Tages-Mortalität | 2 (0.4) |
| Die Variablen werden in absoluten Zahlen und entsprechenden Prozentsätzen dargestellt. | |
| RBC = red blood cell units; PLT = Platelet units; beide RBC und PLT wurden unabhängig von der Anzahl verabreichter Einheiten gewertet; VHF = Vorhofflimmern | |

Tabelle 15: Postoperative Komplikationen der Operation in der Gesamtkohorte

7.3. Fast-Track-Failure Population

7.3.1. Fast-Track Erfolg vs. Failure: Ausgangscharakteristika

Nach den in dieser Studie definierten FTF-Kriterien erfüllten 237 (48.3%) Patienten und Patientinnen mindestens ein FTF-Element im Rahmen ihres geplanten FT. Demnach war das FT-Verfahren bei etwa der Hälfte unserer Population erfolgreich (254, 51.7%). Diese konnten innerhalb von maximal zehn Stunden extubiert werden und wiesen einen IPS-Aufenthalt von maximal 24 Stunden auf. Zusätzlich war keine Indikation zur Reintubation oder zur IPS-Wiederaufnahme gegeben.

Die Ergebnisse der Ausgangscharakteristika der Population in Abhängigkeit von ihrer Klassifikation als FTF sind in der Tabelle 16 dargestellt. Die Variablen für Geschlecht, BMI, präoperative LVEF und EuroSCORE II waren in beiden Kohorten ähnlich. Bei der Untersuchung der assoziierten Vorerkrankungen wurden pulmonale Hypertension,

NYHA-Grad, Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit sowie renale Funktionsparameter untersucht. Das Bestehen einer pulmonalen Hypertension zeigte eine Odds Ratio von 1.63 im 95%-KI [1.07 – 2.51] und ein $p = 0.025$. Das Ergebnis war nicht signifikant. Die chronische Nierenerkrankung mit reduzierter GFR wies eine Odds Ratio von 2.40 in einem 95%-KI [1.41 – 4.22] auf. Die Assoziation der Variable zum FTF zeigte somit ein mehr als 2-fach erhöhtes Risiko gegenüber dem Fehlen einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung. Hierzu wurde der Grenzwert von $GFR < 85 \text{ ml/min/1,73m}^2$ herangezogen. Das Ergebnis war mit $p = 0.002$ signifikant. Ebenso präsentierten das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (OR 2.00, KI [1.24 – 3.26], $p = 0.005$) und Klassifikation als NYHA III oder IV (OR 2.11, KI [1.46 – 3.07], $p = <0.001$) signifikante Ergebnisse. Sie zeigen ebenso ein ungefähr 2-fach erhöhtes Risiko, einen FTF zu erleiden (OR 2.00 und 2.11).

Die demografischen Variablen wie Alter (OR 1.01, KI [1.00 – 1.03], $p = 0.005$), Geschlecht (OR 1.08, KI [0.75 – 1.55], $p = 0.679$), BMI (OR 1.04, KI [1.00 – 1.08], $p = 0.050$) und Körperoberfläche (OR 0.83, KI [0.40 – 1.71], $p = 0.615$) zeigten keine deutliche Assoziation zum FTF und waren nicht signifikant.

Weiterhin waren echokardiografische Parameter Teil dieser Untersuchung. Die in der Carpentier Typ I und/oder II Gesamtkohorte insgesamt gut erhaltene LVEF von durchschnittlich 59.3% zeigte eine Odds Ratio von 1.01 im 95%-KI [0.98 – 1.04] ($p = 0.385$) und damit keine signifikante Risikoassoziation zum FTF. Das Bestehen einer mit der Mitralklappenpathologie kombinierten Trikuspidal- oder Aortenklappeninsuffizienz ergab eine Odds Ratio von 1.22 im 95%-KI [0.93 – 1.60] (trikuspidal) und 1.11 im 95%-KI [0.65 – 1.91] (aortal) und waren nicht signifikant. Die untersuchten Kriterien sind in Tabelle 16 aufgelistet.

| Gesamtkohorte | | Nicht-adjustierte Odds Ratio Fast-Track-Failure | Signifikanz (p) |
|---|-------------|---|-----------------|
| Variable | n = 491 | OR [95% KI] | |
| Alter, Jahre | 62.4 (13.6) | 1.01 [1.00 – 1.03] | 0.005 |
| Weibliches Geschlecht | 186 (37.9) | 1.08 [0.75 – 1.55] | 0.679 |
| BMI, kg/m ² | 26.0 (4.7) | 1.04 [1.00 – 1.08] | 0.050 |
| Body surface area (BSA), m ² | 1.9 (0.2) | 0.83 [0.40 – 1.71] | 0.615 |

| | | | |
|---|------------|--------------------|--------|
| Schlaganfall oder TIA in der Anamnese | 14 (2.9) | 1.07 [0.36 – 3.18] | 0.895 |
| Pulmonale Hypertension | 111 (22.6) | 1.63 [1.07 – 2.51] | 0.025 |
| Chronische Nierenerkrankung* | 66 (13.4) | 2.40 [1.41 – 4.22] | 0.002 |
| Koronare Herzerkrankung | 85 (17.3) | 2.00 [1.24 – 3.26] | 0.005 |
| NYHA III + IV | 182 (37.1) | 2.11 [1.46 – 3.07] | <0.001 |
| Präoperative LVEF, % | 59.3 (5.9) | 1.01 [0.98 – 1.04] | 0.385 |
| Trikuspidalklappenregurgitation | | 1.22 [0.93 – 1.60] | 0.152 |
| . Keine | 304 (61.9) | | |
| . Mild | 148 (30.1) | | |
| . Moderat | 36 (7.3) | | |
| . Schwer | 3 (0.6) | | |
| Aortenklappenregurgitation | | 1.11 [0.65 – 1.91] | 0.698 |
| . Keine | 441 (89.8) | | |
| . Mild | 47 (9.6) | | |
| . Moderat | 3 (0.6) | | |
| . Schwer | 0 (0.0) | | |
| Präoperatives Vorhofflimmern | 165 (33.6) | 1.52 [1.04 – 2.21] | 0.030 |
| . Paroxysmal | 71 (14.4) | | |
| . Persistent | 62 (12.6) | | |
| . Permanent | 32 (6.5) | | |
| EuroSCORE II | 1.2 (2.8) | 1.00 [0.93 – 1.08] | 0.937 |
| Präoperatives Hämoglobin, mg/dL | 13.3 (2.5) | 0.97 [0.90 – 1.04] | 0.369 |
| <p>*Chronische Nierenerkrankung ist definiert als GFR unter 85 ml/min/1,73m² Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Nominale und ordinale Variablen werden als absolute Zahlen und entsprechende Prozentwerte dargestellt. Odds Ratio und 95% Konfidenzintervalle für Fast-Track-Failure sind für alle Kovariaten dargestellt.</p> <p>BSA = Körperoberfläche; KI = Konfidenzintervall; LVEF = linksventrikuläre Auswurfraction; NYHA = New York Heart Association; OR = Odds Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke</p> | | | |

Tabelle 16: Ausgangscharakteristika und Odds Ratio der FT-Failure-Gruppe

7.3.2. Ursachen des Fast-Track-Failures

Die Klassifikation erfolgte nach den in dieser Arbeit definierten FTF-Kriterien. Hierbei musste mindestens ein Kriterium erfüllt werden. Die häufigste FTF-Ursache bestand in einem IPS-Aufenthalt über 24 Stunden, welcher bei 155 Patienten und Patientinnen (65.4% der FTF-Kohorte) zum erfolglosen Fast-Tracking führte. An zweiter Stelle steht die verlängerte Beatmungsdauer über 10 Stunden in 142 Fällen (59.9% der FTF-Kohorte). Während die Reintubation (19 Personen, 8.0% der FTF-Kohorte) und IPS-

Wiederaufnahme (18 Personen, 7.6% der FTF-Kohorte) nur in einer Minderheit die Klassifikation als FTF bedingte.

Insgesamt lassen sich 237 Patienten und Patientinnen dieser Definition des FTF zuordnen, welche die vier Einzelkriterien 334-mal erfüllten.

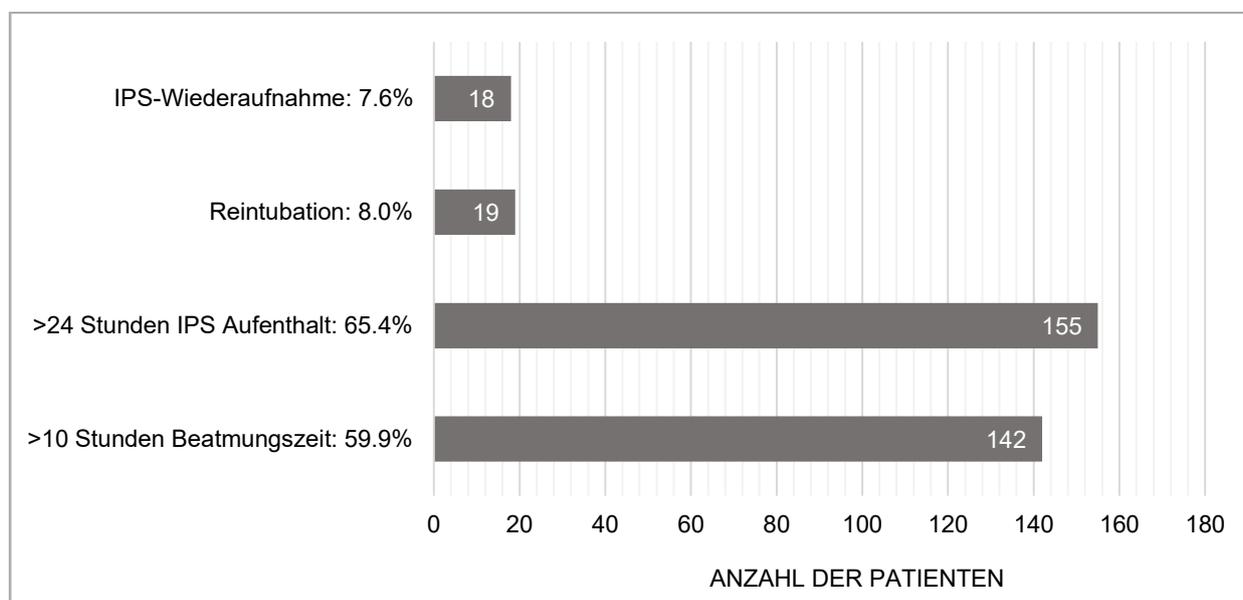


Diagramm 4: Klassifikation als Fast-Track-Failure (n = 237) nach Einzelkriterien

IPS = Intensivpflegestation

| Fast-Track-Failure-Definition | Komponenten des klinischen Endpunktes Fast-Track-Failure (n = 237) |
|----------------------------------|---|
| (1) >10 Stunden Beatmungszeit | 142 (59.9) |
| (2) >24 Stunden IPS-Aufenthalt | 155 (65.4) |
| (3) Reintubation nach Extubation | 19 (8.0) |
| (4) Wiederaufnahme auf die IPS | 18 (7.6) |
| Fast-Track-Failure | 237 |

Die Variablen werden in absoluten Zahlen und entsprechenden Prozentsätzen dargestellt. Die Prozentsätze beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit gescheitertem Fast-Track (n = 237).

IPS = Intensivpflegestation

Tabelle 17: Definition der Kriterien des Fast-Track-Failures. Zur Klassifikation als FTF ist die Erfüllung mindestens eines Kriteriums notwendig

7.3.3. Fast-Track Erfolg vs. Failure: Perioperatives Management

Zur Darstellung der Assoziation der einzelnen Variablen zum FTF diente die Odds Ratio. Es wurden intraoperative Verfahren und Merkmale analysiert.

Verfahren und Techniken:

Der periareoläre Zugang zeigte eine Odds Ratio von 0.85 bei 95%-KI [0.51 – 1.38] ($p = 0.503$) und die perkutane Kanülierung eine Odds Ratio von 1.35 im 95%-KI [0.35 – 5.50] ($p = 0.660$) und somit keine deutliche FT- bzw. FTF-Assoziation in unserer Kohorte. Die Ergebnisse waren nicht signifikant.

Hinsichtlich der intraoperativen Verfahren zeigte die trianguläre Resektion die größte Odds Ratio mit 2.55 im 95%-KI [0.70 – 11.92], welches jedoch ein nicht-signifikantes Ergebnis mit $p = 0.179$ war. Das am häufigsten durchgeführte operative Verfahren, der PML-Neochordae-Einsatz (358 Fälle, 72.9%), zeigte eine Odds Ratio unter 1 mit OR 0.85 im 95%-KI [0.57 – 1.27], welches jedoch ein nicht-signifikantes Ergebnis war ($p = 0.440$). Auch die in 70 Fällen (14.3%) durchgeführte AML-Neochordae-Implantation zeigte kein signifikantes Ergebnis ($p = 0.035$). Die Odds Ratio ergab einen Wert über 1 mit OR 1.74 im 95%-KI [1.04 – 2.94].

Die kombiniert durchgeführten intraoperativen Verfahren zeigten eine reduzierte Odds Ratio, die Ergebnisse waren jedoch nicht-signifikant: LAA-Verschluss mit OR 0.53 im 95%-KI [0.14 – 1.70] ($p = 0.302$) und PFO-Verschluss mit OR 0.61 im 95%-KI [0.33 – 1.12] ($p = 0.119$). Weitere Berechnungen sind in Tabelle 18 aufgeführt.

| Gesamtkohorte | | Nicht-adjustierte Odds Ratio Fast-Track-Failure | Signifikanz (p) |
|----------------------------|------------|---|-----------------|
| Variable | n = 491 | OR [95% KI] | |
| Periareolärer Zugang | 76 (15.5) | 0.85 [0.51 – 1.38] | 0.503 |
| Perkutane Kanülierung | 9 (1.8) | 1.35 [0.35 – 5.50] | 0.660 |
| Endoaortales Clamping | 115 (23.4) | 1.17 [0.77 – 1.78] | 0.457 |
| PML-Neochordae | 358 (72.9) | 0.85 [0.57 – 1.27] | 0.440 |
| AML-Neochordae | 70 (14.3) | 1.74 [1.04 – 2.94] | 0.035 |
| Trianguläre Resektion | 10 (2.0) | 2.55 [0.70 – 11.92] | 0.179 |
| Isolierte Ringimplantation | 91 (18.5) | 1.24 [0.79 – 1.97] | 0.344 |
| LA-Ablation | 136 (27.7) | 1.41 [0.95 – 2.09] | 0.092 |

| | | | |
|----------------|----------|--------------------|-------|
| LAA-Verschluss | 12 (2.4) | 0.53 [0.14 – 1.70] | 0.302 |
| PFO-Verschluss | 48 (9.8) | 0.61 [0.33 – 1.12] | 0.119 |

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Nominale und ordinale Variablen werden als absolute Zahlen und entsprechende Prozentwerte dargestellt. Odds Ratio und 95% Konfidenzintervalle für Fast-Track-Failure sind für alle Kovariablen dargestellt.

AML = anterior mitral leaflet; PML = posterior mitral leaflet; LA = left atrium; LAA = left atrial appendage; PFO = persistierendes Foramen ovale; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio

Tabelle 18: Intraoperative Verfahren und Odds Ratio des FTF

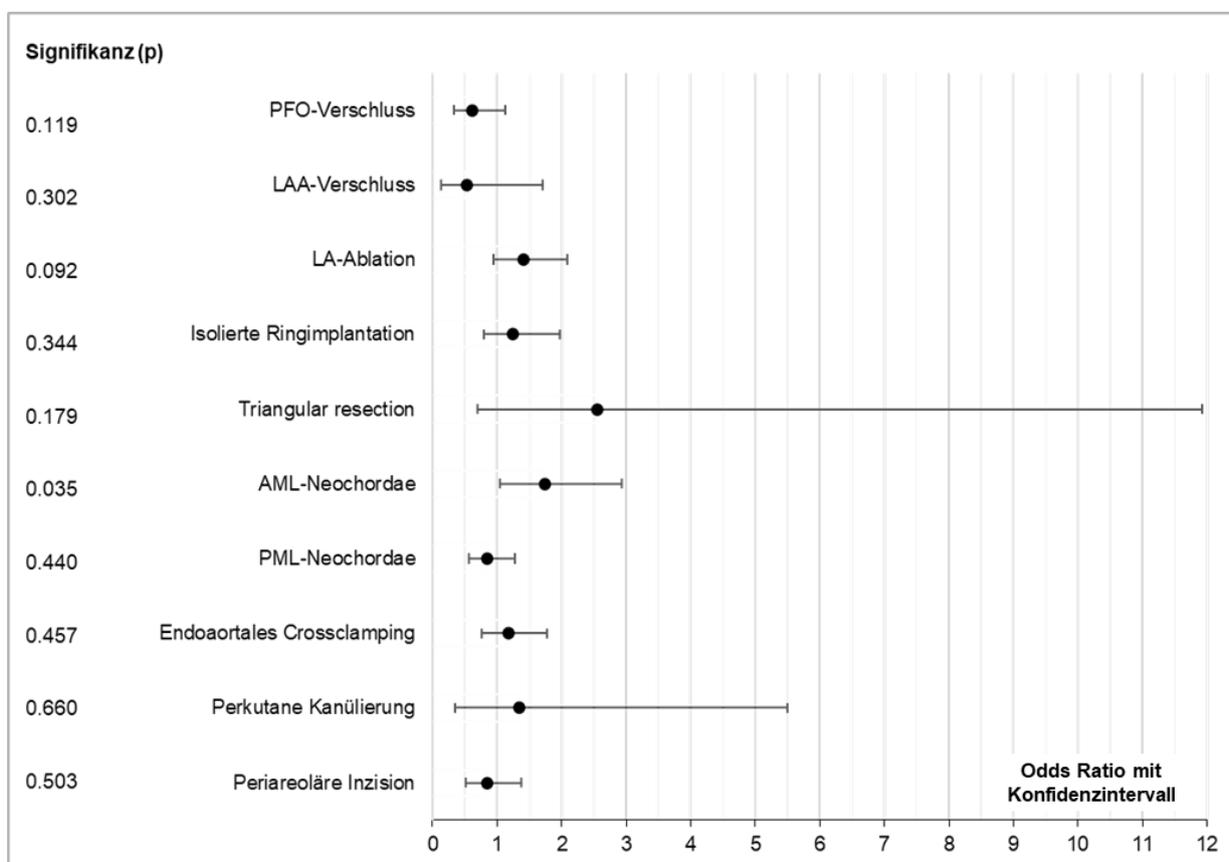


Diagramm 5: Odds Ratio und Konfidenzintervalle intraoperativer Prozeduren und Zugangswege

Odds Ratio und 95% Konfidenzintervalle für FTF sind für alle Kovariablen dargestellt

PML = posterior mitral leaflet; AML = anterior mitral leaflet; LA = left atrium; LAA = left atrial append-age;

PFO = persistierendes Foramen ovale

Intraoperative Elemente:

Die Konversion zur Sternotomie war in der untersuchten Population einmalig notwendig (0.2%), wodurch die Berechnung aufgrund der geringen Zahl nicht verlässlich war. Eine sich schwierig darstellende intraoperative Situation mit Notwendigkeit eines zweiten Reparaturversuches präsentierte sich in 12 Fällen. Dieser zeigte in unserer

Untersuchung einen Anteil von 2.4% an der Gesamtkohorte und eine Odds Ratio von 2.18 bei 95%-KI [0.68 – 8.27]. Dies war ein nicht-signifikantes Ergebnis ($p = 0.207$) und somit kein FTF-assoziiertes Element. Ebenso wurde die endoperative Untersuchung der Mitralklappe hinsichtlich residueller Regurgitationen betrachtet. In 467 (95.1%) Fällen war diese nicht gegeben oder lediglich ein Trace sichtbar. In 24 (4.9%) Fällen konnten milde (21, 4.3%) oder moderate (3, 0.6%) Regurgitationen gesehen werden. Dieser Berechnung zufolge ging dies nicht mit einem signifikanten Ergebnis für die FTF-Risikoassoziation einher bei einer Odds Ratio von 1.68 und 95%-KI [0.83 – 3.68] mit $p = 0.166$ (siehe Tabelle 19).

| Gesamtkohorte | | Nicht-adjustierte Odds Ratio Fast-Track-Failure | Signifikanz (p) |
|---|------------|---|-----------------|
| Variable | n = 491 | OR [95% KI] | |
| Konversion zur Sternotomie | 1 (0.2) | n.a. | n.a. |
| Zweiter Reparaturversuch | 12 (2.4) | 2.18 [0.68 – 8.27] | 0.207 |
| Residuelle MR | | | |
| Keine/Trace | 467 (95.1) | 1.68 [0.83 – 3.68] | 0.166 |
| Mild | 21 (4.3) | | |
| Moderat | 3 (0.6) | | |
| Schwer | 0 (0.0) | | |
| <p>Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Nominale und ordinale Variablen werden als absolute Zahlen und entsprechende Prozentwerte dargestellt. Odds Ratio und 95% Konfidenzintervalle für Fast-Track-Failure sind für alle Kovariaten dargestellt.</p> <p>PML = posterior mitral leaflet; AML = anterior mitral leaflet; LA = left atrium; LAA = left atrial appendage; PFO = persistierendes Foramen ovale; MR = mitral regurgitation; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall</p> | | | |

Tabelle 19: Postoperatives Outcome und Odds Ratio des FTF

Zeitliche Komponenten:

Es wurden Gesamtoperationszeit, CPB- sowie Crossclamping-Dauer untersucht. Die Operationsdauer beträgt in der Gesamtkohorte durchschnittlich 150 Minuten und hatte eine Odds Ratio von 1.01 im 95%-KI [1.00 – 1.01]. Dies war bei einem Alpha-Niveau von <0.001 ein signifikantes Ergebnis. Die Assoziation zum Failure steigt also um etwa 1%, wenn die Operationsdauer um eine Minute verlängert wird. Die CPB-Dauer war durchschnittlich 101 Minuten und zeigte eine Odds Ratio 1.01 bei einem KI von [1.00 –

1.02]. Auch dieses Ergebnis war signifikant. Ähnliches zeigte die Analyse der Crossclampingzeit, welche Teilkomponente der OP-Gesamtdauer ist. Für durchschnittlich 66 Minuten erfolgte in der Population das Abklemmen der Aorta, welches hinsichtlich der FTF-Assoziation eine Odds Ratio von 1.01 bei einem KI [1.00 – 1.02] liefert. Die Ergebnisse für alle drei Variablen waren signifikant ($p = <0.001$) (siehe Tabelle 20).

| Gesamtkohorte | | Nicht-adjustierte Odds Ratio Fast-Track-Failure | Signifikanz (p) |
|---------------------------------|----------|---|-----------------|
| Variable | n = 491 | OR [95% KI] | |
| Operationsdauer, min | 150 (51) | 1.01 [1.00 – 1.01] | <0.001 |
| CPB-Zeit, min | 101 (34) | 1.01 [1.00 – 1.02] | <0.001 |
| Aortale Crossclampingdauer, min | 66 (22) | 1.01 [1.00 – 1.02] | <0.001 |

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Nominale und ordinale Variablen werden als absolute Zahlen und entsprechende Prozentwerte dargestellt. Odds Ratio und 95% Konfidenzintervalle für Fast-Track-Failure sind für alle Kovariaten dargestellt.

CPB = cardio pulmonary bypass; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio

Tabelle 20: Zeitliche Komponenten

7.3.4. Fast-Track Erfolg vs. Failure: Komplikationen

Im Vergleich der FTF- vs. FT-Kohorte wurde das Auftreten postoperativer Merkmale untersucht. Ernsthafte Komplikationen waren Myokardinfarkt (insgesamt 4 (0.8%); FTF 4 (1.7%) vs. FT 0 (0%), $p = 0.115$) und Auftreten eines vorübergehend neurologischen Defizits (insgesamt 12 (2.4%); FTF 10 (4.2%) vs. FT 2 (0.8%), $p = 0.030$). Die am häufigsten vertretenen Komplikationen waren Pneumonien sowie neu auftretendes Vorhofflimmern in jeweils 17 Fällen (3.5%) der Gesamtpopulation. Dabei war der FTF-Kohorte jeweils der überwiegende Anteil – 10 bzw. 13 Patienten bzw. Patientinnen von den 17 – zuzuordnen (siehe Tabelle 21). In fünf Fällen war eine Schrittmacherimplantation notwendig (1%). Zwei der 491 Patienten bzw. Patientinnen starben innerhalb von 30 Tagen (0.4%). Beide waren bereits im postoperativen Setting der Gruppe des FTF zugehörig und erfüllten die in dieser Arbeit definierten Kriterien.

Ebenso zeigte sich eine Differenz der beiden Kohorten hinsichtlich der Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes, welche im Durchschnitt bei erfolgreichem FT 6.2 Tage betrug. Die FTF-Patienten und Patientinnen wiesen im Durchschnitt einen zwei Tage längeren Aufenthalt von 8.2 Tagen im Zuge der MIMVS auf. Die postoperativen Komplikationen sind in der Tabelle 21 zusammengefasst.

| Gesamtkohorte | | Fast-Track-Erfolg | Fast-Track-Failure | Signifikanz (p) |
|------------------------------------|-----------|-------------------|--------------------|-----------------|
| Variable | n = 491 | n = 254 | n = 237 | |
| Chirurgische Revision bei Blutung | 29 (5.9) | 3 (1.2) | 26 (11.0) | <0.001 |
| RBC-Transfusion | 69 (14.1) | 6 (2.4) | 63 (26.6) | <0.001 |
| PLT-Transfusion | 30 (6.1) | 7 (2.8) | 23 (9.7) | 0.002 |
| Myokardinfarkt | 4 (0.8) | 0 (0.0) | 4 (1.7) | 0.115 |
| Neurologisches Defizit | 12 (2.4) | 2 (0.8) | 10 (4.2) | 0.030 |
| Low cardiac output | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 0.972 |
| Pneumonie | 17 (3.5) | 7 (2.8) | 10 (4.2) | 0.523 |
| Neu aufgetretenes VHF | 17 (3.5) | 4 (1.6) | 13 (5.5) | 0.034 |
| Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage) | 7.1 (5.8) | 6.2 (5.2) | 8.2 (5.9) | <0.001 |
| 30-Tages-Mortalität | 2 (0.4) | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 0.448 |

Die Variablen werden in absoluten Zahlen und entsprechenden Prozentsätzen dargestellt.

RBC = red blood cell units; PLT = platelet units; beide RBC und PLT wurden unabhängig von der Anzahl verabreichter Einheiten gewertet; VHF = Vorhofflimmern

Tabelle 21: Postoperative Komplikationen in der Fast-Track-Failure und -Erfolgs-Kohorte

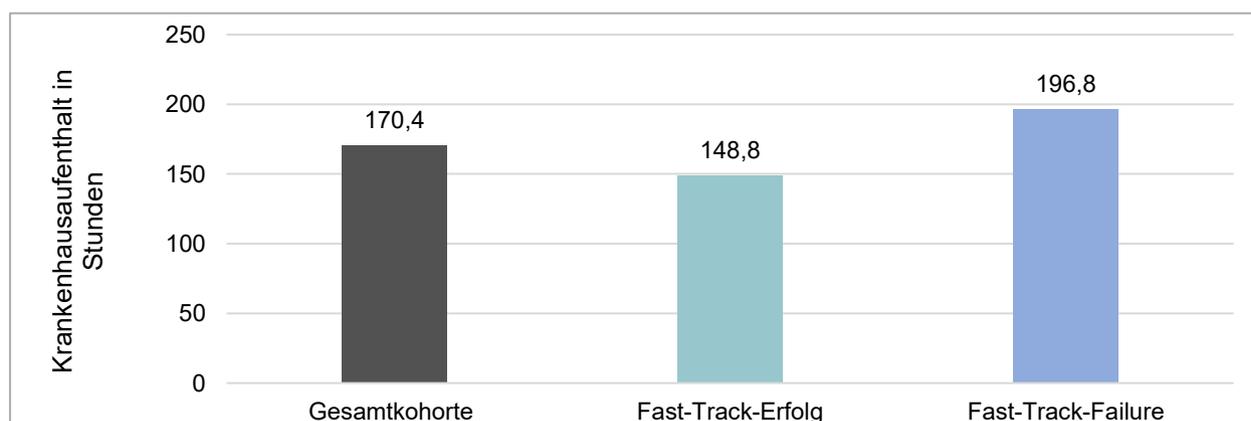


Diagramm 6: Krankenhausaufenthalt in Stunden in der FT-Erfolg- und FT-Failure-Population

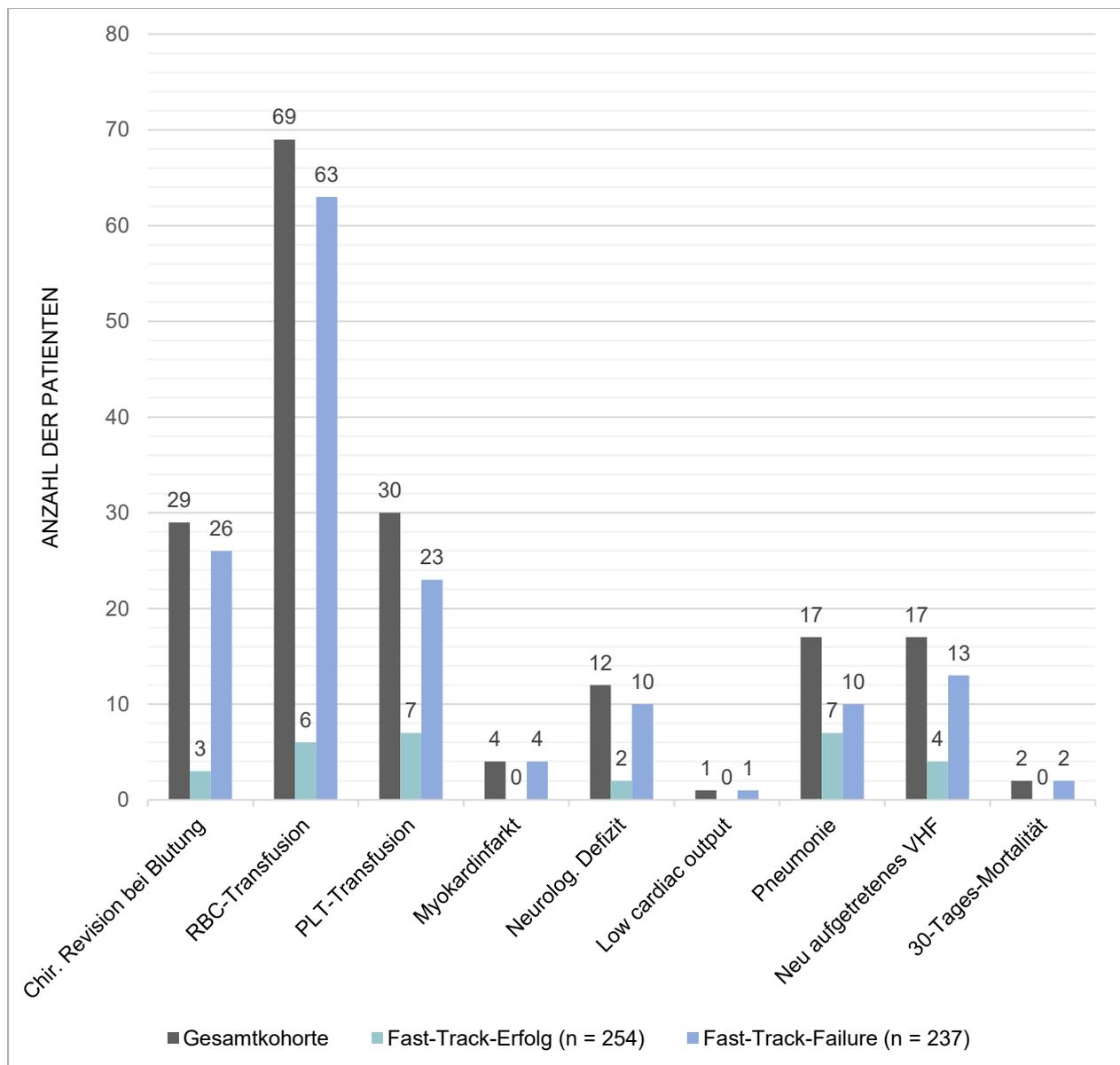


Diagramm 7: Postoperative Komplikationen in der Fast-Track-Failure vs. Fast-Track-Erfolgs-Kohorte

RBC = red blood cell units; PLT = Platelet units; beide RBC und PLT wurden unabhängig von der Anzahl verabreichter Einheiten gewertet; VHF = Vorhofflimmern

In der Analyse perioperativer Parameter in FT- und FTF-Kohorte wurde der Transfusionsbedarf von Blutprodukten sowie operative Verfahren hinsichtlich möglicher Assoziationen untersucht. Es präsentierte sich signifikant häufiger ein Bedarf an Erythrozytentransfusionen (FTF 63 (26.6%) vs. 6 (2.4%) bei FT-Erfolg, $p = <0.001$) sowie Revisionen bei Blutung (FTF 26 (11.0%) vs. 3 (1.2%) bei FT-Erfolg, $p = <0.001$) (siehe Tabelle 21).

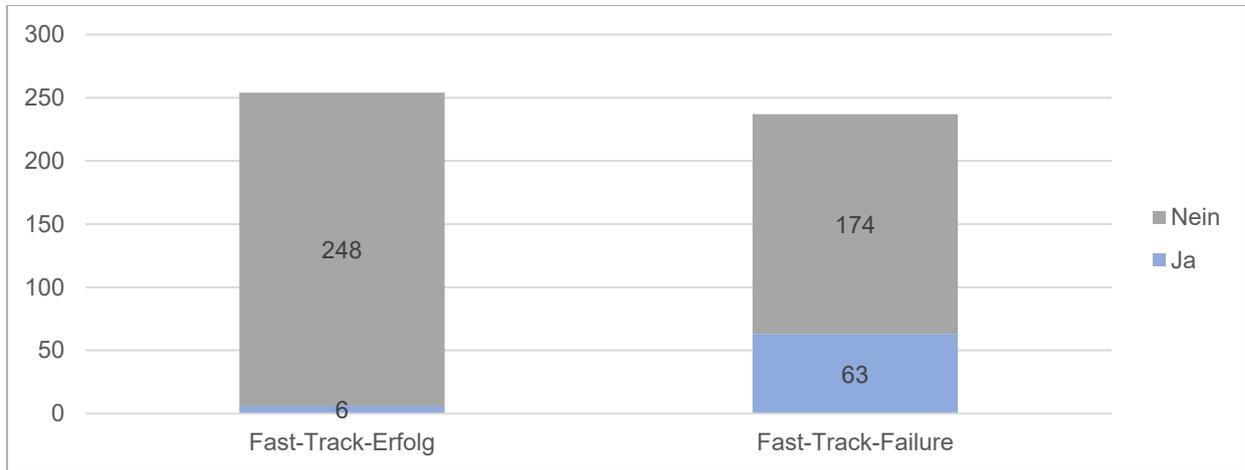


Diagramm 8: Erythrozyten (RBC) - Transfusionen in FT-Erfolg und FT-Failure-Population

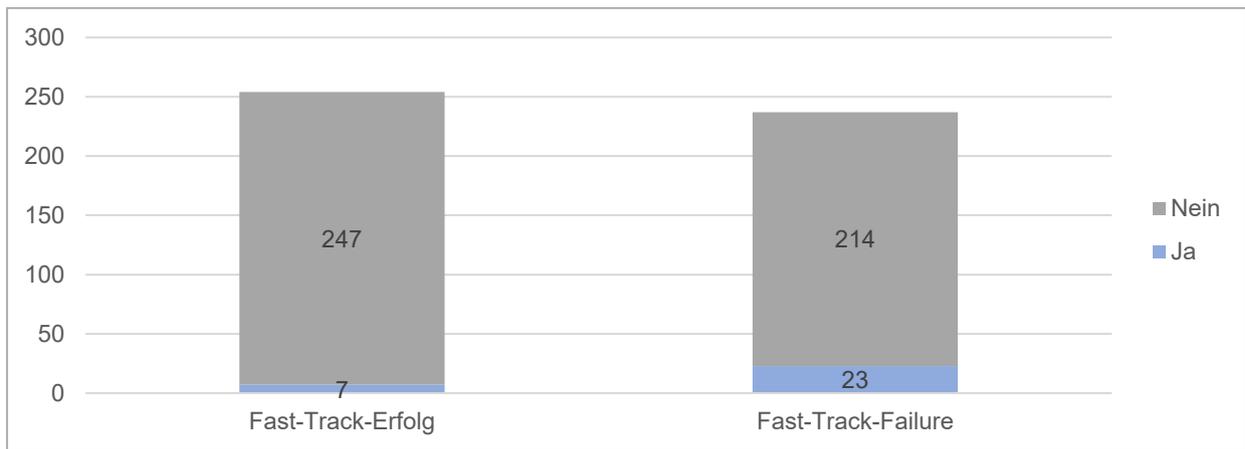


Diagramm 9: Thrombozyten (PLT) - Transfusionen in FT-Erfolg und FT-Failure-Population

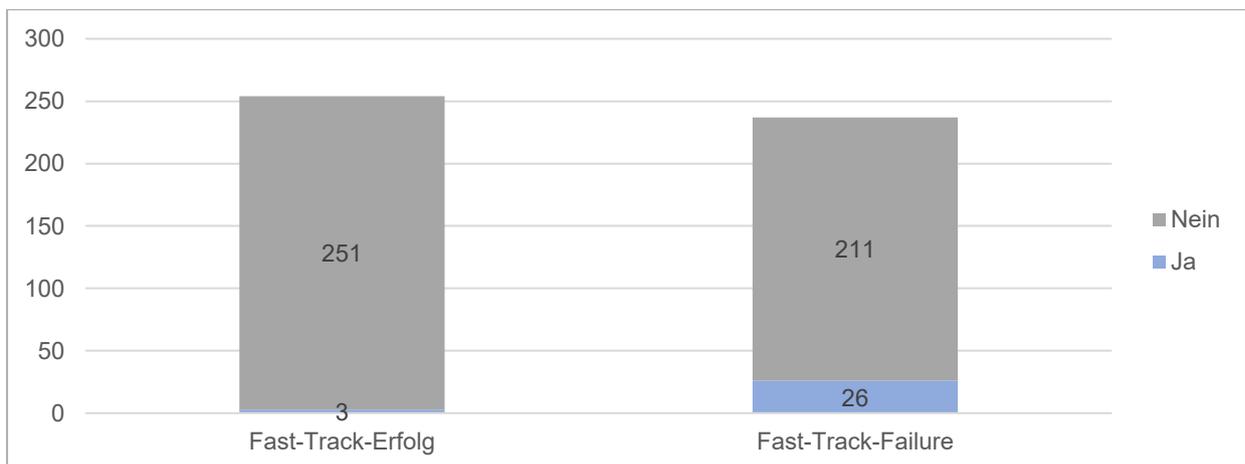


Diagramm 10: Notwendigkeit einer chirurgischen Revision aufgrund Blutung in FT-Erfolg und FT-Failure-Population

7.3.5. Multivariable logistische Regression: Assoziierte Faktoren des Fast-Track-Failures

Um prä-, intra- und postoperative FTF-assoziierte Merkmale zu identifizieren, wurden die Daten auf der Grundlage von univariablen und multivariablen logistischen Regressionen analysiert. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 22. Die in die Berechnung einbezogenen Variablen sind im Methodenteil unter Statistik aufgeführt.

Ein präoperativer NYHA-Score von III oder IV zeigte in der multivariablen Berechnung eine Odds Ratio von 2.05 in einem 95%-KI von [1.38 – 3.08]. Dieses Ergebnis war signifikant ($p < 0.001$) und zeigt eine Assoziation zwischen NYHA-Score III oder IV und dem Auftreten eines FTF in der hier untersuchten Population. Das Risiko, einen FTF zu erleiden, ist in dieser Kohorte ungefähr 2-mal höher unter solchen Patienten mit NYHA III oder IV als bei solchen mit NYHA I oder II. Weiterhin war eine vorbestehende chronische Nierenerkrankung (GFR unter $85 \text{ ml/min/1,73m}^2$) mit einem FTF assoziiert und trat mit einem doppelt erhöhten Risiko bei einer Odds Ratio 2.03 in einem 95%-KI von [1.14 – 3.70] auf. Dieses Ergebnis war signifikant ($p = 0.018$). Weiterhin konnte die koronare Herzkrankheit als unabhängiger assoziierter Faktor zum Scheitern des FT-Verfahrens im Rahmen der MIMVS identifiziert werden, welche eine Odds Ratio von 1.9 in einem 95%-KI von [1.13 – 3.23] ergab. Das Ergebnis war mit $p = 0.016$ signifikant. Eine koronare Herzkrankheit war in dieser Untersuchung definiert als das Vorliegen einer aktuell nicht Intervention-bedürftigen Koronarstenose oder bei bestehendem Zustand nach perkutaner Koronarintervention. Solche Pathologien mit gegebenem Interventionsbedarf wurden mit einer Hybrid-OP inklusive PCI versorgt, welche ihrerseits Ausschlusskriterium von dieser Arbeit war. Ein BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ oder frühere Herzoperationen zeigten in den Berechnungen keine FTF-Assoziation. Der ermittelte Varianzinflationsfaktor (VIF) lag für alle Kovariablen unter 5.

Ein intraoperativer, potenziell modifizierbarer assoziierter FTF-Parameter war die Notwendigkeit einer chirurgischen Revision mit Thorakotomie aufgrund einer Blutung. Diese zeigte die stärkste Failure-Assoziation mit der Odds Ratio von 8.36, jedoch in einem großen Konfidenzintervall (95%-KI [2.81 – 36.01]). Das Ergebnis war signifikant ($p = <0.001$).

| Variable | Univariabel | | Multivariabel | |
|--------------------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| | OR [95% KI] | Signifikanz (p) | OR [95% KI] | Signifikanz (p) |
| NYHA III oder IV | 2.11 [1.46 – 3.07] | <0.001 | 2.05 [1.38 – 3.08] | <0.001 |
| Chron. Nierenerkrankung* | 2.40 [1.41 – 4.22] | 0.002 | 2.03 [1.14 – 3.70] | 0.018 |
| Koronare Herzkrankheit | 2.00 [1.24 – 3.26] | 0.005 | 1.90 [1.13 – 3.23] | 0.016 |
| OP-Dauer, min | 1.01 [1.00 – 1.01] | <0.001 | 1.01 [1.01 – 1.01] | <0.001 |
| Revision bei Blutung | 10.3 [3.57 – 43.66] | <0.001 | 8.36 [2.81 – 36.01] | <0.001 |

Die Effektgrößen werden als Odds Ratio (OR) mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Die Auswahl der Variablen für die multivariable logistische Regressionsanalyse erfolgte auf der Grundlage des Akaike-Informationskriteriums. Ein zweiseitiges Alpha-Niveau von 0,05 wurde zur Definition der statistischen Signifikanz herangezogen.

*Chronische Nierenerkrankung ist definiert als GFR unter 85 ml/min/1,73m²
 NYHA = New York Heart Association

Tabelle 22: Univariabel und multivariabel logistische Regressionsanalysen - Identifikation assoziierter Faktoren des Fast-Track-Failures

8. Diskussion

8.1. Vorüberlegungen zur Diskussion des Fast-Trackings

Minimalinvasive Operationstechniken integrierten sich aufgrund ihrer positiven Auswirkungen auf den perioperativen Verlauf zunehmend in die klinische Praxis der Kardiochirurgie. In Kombination mit FT- und ERAS-Protokollen (Enhanced recovery after surgery) soll für ausgewählte Patientengruppen ein möglichst optimiertes Management gewährleistet werden ^{6,33,159,160}. Hierbei kann, wie in der Einführung bereits beschrieben, eine Reduktion der Infektions-, Blutungs- und Komplikationsinzidenz erzielt und folglich eine Verkürzung des ICU- bzw. Gesamtklinikaufenthaltes begünstigt werden ^{6,83,161}. Die verminderte Invasivität durch minimalinvasive Zugangstechniken trägt zu guten kosmetischen Ergebnissen bei und ermöglicht eine Reduktion der postoperativen Schmerzzustände im Vergleich zu den traditionellen offenen Verfahren ^{6,160,162}. Geeignete Patienten und Patientinnen können von der Kombination minimalinvasiver Prozeduren mit einem adjustierten perioperativen Management im Sinne einer FT-Anästhesie mit früher Extubation und Mobilisierung deutlich profitieren ⁶. Dem gegenüber sollten ungeeignete Patienten und Patientinnen, die beispielsweise aufgrund

bestehender kardiovaskulärer oder metabolischer Risikofaktoren im Rahmen des Fast-Trackings eine verstärkte Belastung erfahren würden, präoperativ identifiziert werden. Die Kohorte des FTF bildet eben diese nicht-profitierende Gruppe in unserer Studie ab und präsentiert einen Anteil von 48.3%. Aufgrund dieser hohen FTF-Rate erfolgte die Analyse der FTF-Population hinsichtlich assoziierter Risikofaktoren, um aus den Erkenntnissen Hinweise für die präoperative klinische Patientenevaluation und Risikoidentifikation zu erarbeiten.

Der von uns ermittelte Anteil ordnet sich in die vorliegende Studienlage ein, welche ein breit gestreutes Bild von 5% bis über 60% FTF-Raten abzeichnet^{5,6,31,80,163}. Die hierzu definierten Klassifikationskriterien variieren von Arbeit zu Arbeit. Sie sind von maßgeblicher Bedeutung für die auf ihrer Grundlage resultierenden Ergebnisse. Das in der Literatur präsentierte Spektrum der FTF-Raten und Definitionskriterien wird im späteren Verlauf der Diskussion genauer beleuchtet.

Neben verschiedenen Definitionen des FTFs wurden in den Studien unterschiedliche verfahrenstechnische Eingriffe verglichen, welche ihrerseits unter variablen FT-Anästhesiemanagements durchgeführt worden sind. Neben kardiochirurgischen CABG-Operationen, OPCABG sowie Einsatz von Aortenprothesen, waren Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappeneingriffe, mit Reparatur oder auch Austausch, Gegenstand der vorliegenden Studien. Der Studieneinschluss verschiedener chirurgischer Verfahren mit unterschiedlicher Invasivität begünstigt die Diversität der Studienpopulationen. Einzelne Arbeiten legten zudem definierte Patienteneigenschaften für den Studieneinschluss fest, die bei dem Vergleich der Ergebnisse Berücksichtigung finden sollten (Geschlecht, Altersgruppe, NYHA, LVEF, ...). Darüber hinaus sind die zur Anwendung kommenden Anästhetika, Hypnotika, Muskelrelaxanzien, Analgesie- und Beatmungsmanagements von klinikinternen Standards geprägt. Die Gestaltung dieser perioperativen Grundelemente des Fast-Trackings könnten den Erfolg eines FTs wesentlich unterstützen.

Die klinikinterne Versorgungsfähigkeit ist auf der Grundlage der lokalen personellen, finanziellen und strukturellen Voraussetzungen individuell. Eine Verfügbarkeit speziell geschulten Personals, eigens eingerichteter Intensivpflegeeinheiten oder der Arzt-Patienten-Schlüssel können den postoperativen Regenerationsprozess potenziell beschleunigen. Das Spektrum des Fast-Trackings mit seinen Einflussfaktoren auf Erfolg und Misserfolg sowie dessen Risikoprädiktoren sollen nun beschrieben werden, wobei die dargelegten Vorüberlegungen zugrunde gelegt werden. Im Folgenden soll eine

Darstellung einiger Aspekte der Datenlage unter Berücksichtigung der Definitions- und Prozedurenvielfalt erfolgen und die Ergebnisse eingeordnet werden.

8.2. Risikofaktoren des Fast-Track-Failures

Im Zuge der multivariablen logistischen Regressionsanalysen zeigten sich in dieser Untersuchung die chronische Nierenerkrankung ($GFR < 85 \text{ ml/min/1,73m}^2$), koronare Herzkrankheit, präoperativer NYHA III oder IV und die Notwendigkeit einer Revision aufgrund einer Blutung als stärkste signifikante assoziierte Risikofaktoren für einen FTF. Erhöhte Schmerzscores und BMI über 30 kg/m^2 präsentierten kein signifikantes Ergebnis. Die identifizierten Faktoren sollen im Folgenden in die vorliegende Studienlage eingeordnet werden.

Renale Funktion:

Youssefi et al.¹⁵ identifizierten in ihrer Untersuchung die renale Funktionsfähigkeit als signifikanten Risikofaktor des FTF. Die Nierenfunktion mit einer $cGFR < 65 \text{ ml/min/1,73m}^2$ zeigte den stärksten Voraussagewert in ihrer Studie¹⁵. In unserer Arbeit konnte bereits die geringgradige Einschränkung mit der $GFR < 85 \text{ ml/min/1,73m}^2$ eine FTF-Assoziation aufweisen. In der Untersuchung von Constantinides et al.⁸² präsentierte sich die verminderte linksventrikuläre Funktion, eine extrakardiale Atherosklerose, eine nicht-elektive Operationsindikation, die Notwendigkeit einer Reoperation sowie die eingeschränkte Nierenfunktion mit erhöhtem Kreatininspiegel als FTF-Prädiktoren. Letzterer präsentierte sich als wichtigster Einflussfaktor. Zu der Beurteilung der Nierenfunktion wurde von Constantinides et al.⁸² eine dichotomisierte Einteilung anhand des Serumkreatinins vorgenommen: unter $120 \mu\text{mol/L}$ vs. $120\text{-}150 \mu\text{mol/L}$ vs. über $150 \mu\text{mol/L}$. Die bearbeitete Population von 1084 Patienten und Patientinnen setzte sich hierbei aus verschiedenen kardiochirurgischen Operationsverfahren zusammen, welche neben CABG, Aorten- und Mitralklappenoperationen auch kombinierte Verfahren sowie Eingriffe an der Aorta einschlossen⁸².

Kogan et al.⁸¹ wählten aufgrund des zunehmend höheren Patientenalters eine Population von über 70-Jährigen für die Durchführung ihrer FTF-Analyse. Sie konnten neben der Nierenfunktionsstörung auch Schlaganfall, Infektionen und Vorhofflimmern als Risikofaktoren identifizieren. Hierbei wurden Extubationszeitpunkt, Notwendigkeit einer Reintubation, ITS-Aufenthaltsdauer sowie Gesamtkrankenhausaufenthalt betrachtet. In

der Analyse der über 80-Jährigen zeigte sich als zusätzlicher unabhängiger Risikofaktor die Herzinsuffizienz. Insgesamt erfolgte bei den 860 kardiochirurgischen FT-Patienten und -Patientinnen ein erfolgreiches Fast-Tracking in 54.5% der 70-79-Jährigen und in 37.3% der über 80-Jährigen ⁸¹.

Unsere Ergebnisse reihen sich demnach in die vorhandene Studienlage ein, obwohl diverse Verfahrenstechniken Gegenstand der einzelnen Untersuchungen waren. Zudem gab es in unserer Arbeit keinen Ausschluss einer bestimmten Altersgruppe und es erfolgte die Beschränkung der Studienpopulation auf Reparaturen mittels MIMVS bei Carpentier Typ I und/oder II Pathologie. Das Durchschnittsalter unserer Population beträgt 62.4 Jahre. Es zeigte sich bereits bei moderater Nierenfunktionsstörung mit einer GFR von unter 85 ml/min/1,73m² eine signifikante Assoziation zu einem scheiternden FT mit einer etwa zweifachen Risikoerhöhung (Odds ratio 2.03, KI [1.14 – 3.70], p = 0,018). Der Parameter Nierenfunktion kann bereits präoperativ mit geringem klinischen Aufwand erhoben werden und kann somit bereits im frühen Behandlungsverlauf zur Verfahrenswahl beitragen.

Zakhary et al.⁵ untersuchten eine ähnliche gemischte kardiochirurgische Population und differenzierten den nach ihrer Definition vorliegenden primären (direkte ICU-Aufnahme) und sekundären FTF (ICU-Aufnahme von der Normalstation). Risikofaktoren des primären FTF waren ein Alter über 70 Jahre, Operationsdauer, Crossclamping-Zeit (>65 Minuten) und ein weibliches Geschlecht. Für den sekundären FTF zeigten sie Operationsdauer (>3 Stunden), COPD, renale Funktionseinschränkung sowie Diabetes mellitus als unabhängige Assoziationsfaktoren. Die chronische Niereninsuffizienz wurde als signifikanter Risikofaktor identifiziert, während ein Kreatinin >130 µmol/L in dieser Studie kein signifikantes Ergebnis zeigte. Neben OPCABG und CABG wurden valvuläre Prozeduren sowie Verfahren mit Aortenprotheseneinsatz eingeschlossen ⁵. Hinsichtlich der Assoziation zum weiblichen Geschlecht in der Studie vermuten die Autoren und Nkomo et al.¹², dass Frauen mit valvulären Funktionsstörungen seltener diagnostiziert werden würden, was eine spätere Diagnosestellung mit weiterem Krankheitsfortschritt zum Operationszeitpunkt begünstigen könnte ¹². In unserer Arbeit konnte kein signifikantes Ergebnis hinsichtlich der Assoziation zum Geschlecht nachgewiesen werden.

Kardiale Funktionsfähigkeit:

Haanschoten et al.⁸⁴ identifizierten in ihrer Arbeit ein hohes Alter und eine linksventrikuläre Funktionseinschränkung als FTF-Risikofaktoren. Die von ihnen untersuchte Kohorte setzte sich primär aus CABG, OPCABG, isolierten AVR oder der Kombination aus beiden zusammen. Folgende Patienten und Patientinnen wurden von der Untersuchung ausgeschlossen: Reoperation, COPD (GOLD ≥ 2), linksventrikuläre Dysfunktion, erhöhtes Serumkreatinin (≥ 150 mmol/L) und CPB-Dauer über 150 Minuten. Der durchschnittliche Logistic EuroSCORE I der Population lag bei 2.9 Punkten (± 3.0). Sie identifizierten eine LVEF $<35\%$ als einen wichtigen Indikator für den FTF, wobei in ihrem Bericht nur 0.5% der FT-Patienten und -Patientinnen eine LVEF $<35\%$ aufwiesen. 2% ihrer Population präsentierten sich mit renaler Funktionsstörung und die mittlere CPB-Dauer betrug 60.2 Minuten⁸⁴. Patienten und Patientinnen mit erhöhtem Serumkreatinin (≥ 150 mmol/L) wurden nicht in die Studie inkludiert. Die hier ausgeschlossene Gruppe der Reoperationen wurde in unserer Untersuchung einbezogen und als assoziierter FTF-Risikofaktor identifiziert.

Auch Constantinides et al.⁸² zeigten das Risiko einer reduzierten Pumpfunktionsleistung als FTF-begünstigenden Faktor, welcher bei 9.7% ihrer Kohorte vorlag. Es ergab sich eine Odds Ratio von 2.89. Weiterhin wurden in der multivariablen logistischen Regressionsanalyse die Reoperation, atherosklerotische Veränderungen und erhöhtes Kreatinin (<120 , $120-150$, >150 $\mu\text{mol/L}$) als Failure-Risikofaktoren identifiziert. Insgesamt ergab die Untersuchung einen FTF in 169 Fällen (15.6%) ihrer Population⁸². In unserer Studie war die Evaluation der LVEF in der Risikofaktorenanalyse nicht praktikabel, da unser Einschlusskriterium eine Mitralklappeninsuffizienz mit Carpentier Typ I und/oder II sowie eine präoperative LVEF von mindestens 50% beinhaltete. Es ergab sich eine mittlere LVEF von $59\% \pm 6\%$ in unserer Population. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen FT und FTF, weshalb die LVEF nicht in die multivariable Analyse eingeschlossen wurde.

Kardiopulmonale Bypassdauer:

Youssefi et al.¹⁵ präsentierten als weiteren, mit dem FTF assoziierten Faktor, die CPB-Zeit. Ihre Analyse erfolgte mittels logistischem Regressionsmodell. FTF-Patienten bzw. -Patientinnen zeigten eine durchschnittliche CPB-Dauer von 91 [73-110] Minuten¹⁵. Die CPB-Dauer in der FT- und FTF-Kohorte zeigten auch in der Arbeit von Kiessling et al.⁸⁵ einen signifikanten Unterschied ($p = <0.001$). Sie betrug 102 (FT) und 130 Minuten (FTF), während die Gesamtoperationszeit 222 (FT) und 267 Minuten (FTF) ($p = <0.001$)

andauerte. In der multivariablen Analyse waren insbesondere ICU-Wiederaufnahme, vorausgehende PCI sowie eine Ejektionsfraktion kleiner als 40% mit dem Eintritt eines FTF assoziiert. Die CPB-Dauer (dichotomisiert \leq 100 min) konnte in Kiesslings multivariablen Analysen kein signifikantes Ergebnis mehr zeigen ($p = 0.291$)⁸⁵.

Unsere durchschnittliche CPB-Dauer ergab 101 Minuten. Die Odds Ratio ergab 1.01 im 95%-Konfidenzintervall [1.00 – 1.02]. Das Ergebnis ist signifikant ($p = <0.001$), allerdings ist der Zusammenhang nicht sehr stark. Mit jeder Minute verlängerter Operations- bzw. CPB- bzw. Crossclamping-Dauer steigt hier das Risiko einen FTF zu erleiden um 1%. Möglicherweise hätte mittels zusätzlicher Dichotomisierung der OP-, CPB- und Crossclampingzeit vor Aufnahme in das multivariable Regressionsmodell ein deutlicheres Ergebnis erzielt werden können. Die Dichotomisierung hätte jedoch zu einem Teilverlust der Informationen geführt, der in der ursprünglichen kontinuierlichen Variable enthalten ist. Deshalb entschieden wir uns dagegen. Weiterhin ist zu erwähnen, dass zusätzlich durchgeführte operative Verfahren (Kryoablation, LAA-Verschluss, PFO-Verschluss) die Gesamtoperationsdauer in der Population dieser Arbeit in einigen Fällen verlängerten. Nicht alle Patienten und Patientinnen hatten Bedarf für ein solches Zusatzverfahren. In der Analyse von CPB-, Crossclamping- und Operationszeit wurde keine Unterscheidung hinsichtlich des zusätzlichen Erfolgs von Ko-Prozeduren getätigt.

Kiessling et al.⁸⁵ identifizierten darüber hinaus die präoperative NYHA-Klassifikation $>III$ als potenziellen FTF-Risikofaktor⁸⁵. Die von uns erarbeiteten signifikanten Ergebnisse zu diesem Kriterium ordnen sich hier ein (NYHA III und IV mit Odds Ratio 2.05, KI [1.38 – 3.08], $p = <0.001$) und bestätigen in der von uns speziell analysierten Carpentier I und/oder II MIMVS Kohorte den NYHA-Grad als Assoziationsfaktor des FTF. Kiessling et al.⁸⁵ erarbeiteten dieses Ergebnis für eine gemischte Gruppe verschiedener Operationsindikationen und -techniken.

Scores zur Berechnung des Sterblichkeitsrisikos:

Ettema et al.¹⁶⁴ konnten zeigen, dass der EuroSCORE, der mit dem Ziel der Evaluation des kardiochirurgischen Mortalitätsrisikos entworfen wurde, auch zur Identifikation der Patienten und Patientinnen mit verlängerter ICU-Aufenthaltsdauer dienen kann. Gleiches gilt laut dieser Analyse für den Parsonnet Score, welcher von Atoui et al.¹⁶⁵ bei einem Wert ab 18 als unabhängiger Risikofaktor identifiziert wurde¹⁶⁴. Der Score beinhaltet Patientenmerkmale (Geschlecht, LVEF, Diabetes mellitus, Körpergewicht, Alter, Dialysepflichtigkeit, kardiale Vorgeschichte u.a.) und prozedurale Faktoren (CABG und

Klappeneingriffe u.a.), für die entsprechende Punktwerte vergeben werden. Die Scores dienen der Evaluation des perioperativen Sterblichkeitsrisikos und somit zur Eignung einer operativen Versorgung. Darüber hinaus konnten in der Untersuchung von Atoui et al.¹⁶⁵ hinsichtlich der Risikofaktoren für einen verlängerten ICU-Aufenthalt bei kardiochirurgischen Patienten und Patientinnen auch die verminderte LVEF <40%, renale Funktionsstörung (Serumkreatinin >150 mmol oder präoperative Dialysepflichtigkeit), Notfalloperation, weibliches Geschlecht und ein höheres Alter als Prädiktoren identifiziert werden. Die Studie betrachtete verschiedene kardiochirurgische Operationstechniken, wobei sich die isolierte On-pump CABG sowie Off-pump CABG als Risikofaktoren präsentierten¹⁶⁵. In unserer Studie wurden lediglich minimalinvasive Mitralklappenoperationen durchgeführt, die jedoch mit dem assoziierten Faktor Nierenfunktionsstörung übereinstimmt. Die Untersuchung der LVEF war in unserer Untersuchung, wie oben beschrieben, nicht praktikabel. Ein signifikantes Ergebnis für den EuroSCORE als möglicher FTF-Risikoprädiktor ließ sich in unserer Berechnung nicht finden (EuroSCORE II mit OR 1.0, KI [0.93 – 1.08], p = 0.937).

Die verschiedenen Scores zur Abschätzung des perioperativen Sterblichkeitsrisikos werden von der vorliegenden Operationsindikation und -verfahren beeinflusst und können sich je nach Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sehr heterogen gestalten. Zudem geben einige Analysen zu bedenken, dass im Falle spezieller OP-Techniken, wie beispielsweise minimalinvasiver Zugänge, die Scores weniger verlässliche Informationen liefern könnten^{166–168}. Eine Übertragung der Assoziationsfaktoren ist für unterschiedliche Operationsverfahren nicht möglich. Einzelne Operationsverfahren könnten in separaten Arbeiten hinsichtlich ihrer Risikofaktoren untersucht werden.

8.3. Spektrum des Fast-Trackings

Es liegen Studien zur Evaluation des FT-Verfahrens in verschiedenen Fachbereichen vor. Diesen wird kein universell definiertes FT-Vorgehen zugrunde gelegt. Die bekannten Grundelemente des Fast-Trackings stimmen in den Arbeiten überein, können jedoch in Abhängigkeit von den örtlichen Voraussetzungen der jeweiligen Studie Modifikationen aufweisen. Das Fast-Tracking ist demnach eher als ein Spektrum aus multiplen FT-Prozeduren anzusehen, da die Kombination aus technischen Verfahren, applizierten Anästhetika und deren Dosierung sowie den verfügbaren strukturellen und personellen Ressourcen mitunter maßgeblich variieren.

Anwendung anästhetischer Präparate:

Eine modifizierbare Variable im Spektrum des Fast-Trackings ist die Auswahl der angewandten Präparate und Wirkstoffe. Die Analyse des Einflusses des Opiatpräparates auf den klinischen Fast-Tracking-Verlauf war Gegenstand einer Studie von Zakhary et al.¹⁶⁹. 1218 FT-Patienten und -Patientinnen unterzogen sich CABG, OPCABG, Klappeneingriffen und kombinierten Verfahren. Zur Narkose wurden die beiden Opiate Sufentanil oder Remifentanil genutzt und miteinander verglichen. Zakhary et al.¹⁶⁹ zeigten eine längere Beatmungszeit und Aufenthaltsdauer im AWR nach Sufentanilapplikation, während diese FT-Kohorte gleichzeitig geringere Schmerzscores auf der Visuellen Analogskala (VAS) zeigte. FT-Patienten und -Patientinnen, die stattdessen Remifentanil erhielten, wiesen einen höheren Bedarf an postoperativer Analgesie (Piritramid) auf, konnten aber früher extubiert werden. Die FTF-Raten zeigten gemäß ihrer Definition keinen Unterschied¹⁶⁹. Lison et al.¹⁷⁰ evaluierte ähnliche Unterschiede der Beatmungsdauer und analysierte die Eignung zur Extubation in Abhängigkeit von dem angewandten Opioidpräparat in ihrer FT-Population. Es zeigte sich eine Differenz von 80 Minuten mit einer Ventilationsdauer von 295 Minuten in der Remifentanilgruppe im Vergleich zu einer Beatmung für 375 Minuten bei Applikation von Sufentanil¹⁷⁰. Bereits kleine Veränderungen der FT-Teilkomponenten könnten Studienergebnisse verändern. Beispielsweise könnte die Festlegung der Ventilationszeit als FTF-Kriterium in einer Studie unter dem Einfluss verschiedener Präparate stehen. Dies soll verdeutlichen, dass das Spektrum des Fast-Trackings viele Dimensionen und Stellschrauben umfasst, die die Vergleichbarkeit der Studien erschweren könnten. Die Patienten und Patientinnen unserer Kohorte erhielten das kurzwirksame Remifentanil (0,5-1 µg/kg/min).

Strukturelle Ressourcen:

Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor könnten tageszeitliche Aspekte sowie Öffnungszeiten klinikinterner Aufwachraum-Abteilungen (AWR) bzw. post-anaesthetic care units (PACU) sein.

Graß et al.¹⁷¹ analysierten eine Kohorte von 1855 kardiochirurgischen FT-Patienten und -Patientinnen hinsichtlich ihrer Extubationsraten und Aufenthaltszeiten in Abhängigkeit zur Öffnungszeit. Die Einrichtung mit begrenzter Öffnungsdauer (12 Stunden, PACU12) erreichte effektiv frühere Extubationsraten als die durchgehend zugängliche (24 Stunden, PACU24). Ebenso war die Verbleibdauer im Krankenhaus signifikant reduziert. Ein nach ihrer Definition vorliegender FT-Erfolg konnte in 75.3% (PACU12) bzw. 39.6% (PACU24) erreicht werden. Dies entspricht einer fast verdoppelten Erfolgsrate im Vergleich der

beiden Gruppen. Darüber hinaus konnte unter Gewährleistung gleicher Patientensicherheit auch der Verbleib auf ihrer Intermediate Care Station (IMC) in der FT-Population verkürzt werden ¹⁷¹. Die Autoren weisen als wichtigen Einflussfaktor auf die erhöhte Patientenzahl und den Unterschied des nächtlichen Arzt-Patienten bzw. Pflege-Patienten-Ratios hin. Weiter diskutieren sie die aufgrund begrenzter Öffnungszeiten verstärkte Motivation des Personals, den Patienten bzw. die Patientin respiratorisch und hämodynamisch zu stabilisieren und zu extubieren, um eine zügige Übergabe auf die IMC bzw. Bettenstation zu ermöglichen ¹⁷¹.

Ein suffizientes Ventilations- und Extubationsmanagement ist im klinischen Verlauf von Bedeutung, um die Notwendigkeit einer Reintubation möglichst zu vermeiden. Insbesondere Populationen mit chronischen kardiologischen Vorerkrankungen, Alter über 70 Jahren, langer CPB- und Operationsdauer, hohem Mortalitätsscore und langer Gesamtventilationszeit konnten als Risikofaktoren für die Notwendigkeit einer Reintubation in verschiedenen Arbeiten identifiziert werden ^{172–174}. Diese geht ihrerseits mit einer gesteigerten Inzidenz der nosokomialen Pneumonien einher und kann den postoperativen Verlauf maßgeblich beeinträchtigen ^{172–175}. Neben der Verfügbarkeit struktureller und personeller Ressourcen ist auch die fachliche Evaluationsfähigkeit der vorliegenden patientenindividuellen Situation von Bedeutung. Wenn solche Patienten und Patientinnen, die wenige Komorbiditäten und einen stabilen Verlauf aufweisen, früh als solche identifiziert werden, können AWR- und IPS-Betten sinnvoll an solche Patienten und Patientinnen vergeben werden, die stärker von dieser Maßnahme profitieren würden ¹⁷⁶.

Probst et al.⁴⁵ konnten in ihrer Studie die FT-Behandlung im Setting einer spezialisierten PACU untersuchen. Die prospektive Arbeit analysierte kardiochirurgische FT-Patienten und -Patientinnen unter dem Einfluss einer spezialisierten Versorgung hinsichtlich Ventilationsdauer, Aufenthaltsdauer und Sicherheit. Die Extubationszeit konnte von 478 Minuten in der allgemeinen ICU auf 90 Minuten in der spezialisierten PACU reduziert werden. Darüber hinaus konnte die jeweilige Aufenthaltszeit verkürzt werden. Es zeigte sich eine Differenz von 14.6 Stunden zwischen den beiden Gruppen: 17.9 Stunden in der ICU vs. 3.3 Stunden in der spezialisierten PACU. Weiterhin wurde die Inzidenz neuauftretenden VHF's signifikant vermindert (41 ICU vs. 25 in spezialisierten PACU). Die Arbeit weist darauf hin, dass strukturelle Ressourcen der Klinik und fachliche Ausbildung des Personals den postoperativen Verlauf und intensivmedizinischen Aufenthalt maßgeblich gestalten können ⁴⁵.

Das 2016 veröffentlichte Cochrane-Review von Wong et al.¹⁰ bestätigt eine große Heterogenität der von ihnen untersuchten Studien hinsichtlich Extubationszeit und ICU-Aufenthaltsdauer. Als ein ursächlicher Teilaspekt wurde von den Autoren die Bettenzahlvariabilität der durchführenden Zentren diskutiert¹⁰. In vielen Studien sind Anzahl der Betten, Verfügbarkeit des ärztlichen und pflegerischen Personals sowie genaue Öffnungszeiten nicht genau dokumentiert, was die Einordnung der Ergebnisse in den Kontext erschwert.

Postoperative Beatmungsmodi:

Im Rahmen des postoperativen Kreislaufmanagements wird eine Stabilisierung mit suffizienter Oxygenierung angestrebt. Dies soll eine Sympathikusaktivierung mit Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes und dadurch verstärkte Herzarbeit möglichst verhindern. Die Applikation eines PEEPs im Rahmen der ventilatorischen Sicherung dient der Lungenalveolenöffnung und -offenhaltung, welche für eine adäquate Oxygenierung essenziell ist. Zudem können beim Vorliegen eines Lungenödems oder Atelektasen, die nicht mehr am Gasaustausch teilnehmenden Alveolarräume wiedereröffnet werden. Intraoperativ weisen 90% aller Patienten und Patientinnen unter Narkose dorsale Atelektasen auf¹⁷⁷. Diese können sich im Falle einer anhaltenden Okklusion in distale Lungenareale ausweiten, indem sich Resorptionsatelektasen bilden¹⁷⁷. Ein so entstehender Rechts-Links-Shunt schränkt die adäquate Oxygenierung ein und fördert die Sympathikusaktivierung mit Vasokonstriktion und positiv chrono-, dromo- und inotropen Effekten auf die Herzaktion. Ein suffizientes Ventilationsmanagement ist somit eine wichtige Komponente des perioperativen Verlaufs. In der Literatur der kardiochirurgischen FT-Studien finden unterschiedliche Beatmungsstrategien Anwendung, die ihrerseits variable Einflüsse auf das Therapieergebnis haben könnten. Gruber et al.¹⁷⁸ untersuchten eine Kohorte kardiochirurgischer FT-Patienten und Patientinnen hinsichtlich der Extubationszeit im Vergleich zweier Beatmungstechniken. Hierbei wurden Adaptive-support Ventilation (ASV) mit ständiger Volumen Anpassung einerseits und der automatisch druckregulierte volumenkontrollierte Beatmungsmodus (PRVCa, pressure-regulated volume-controlled ventilation with automode) andererseits betrachtet. Die ASV zeigte eine Verkürzung der Extubationszeit nach herzchirurgischem FT-Eingriff von 480 Minuten in der PRVCa-Gruppe auf 165 Minuten in der ASV-Gruppe¹⁷⁸. Es konnte eine Differenz von 315 Minuten erzielt werden. Die hier untersuchte adaptive unterstützende Beatmung (ASV) ist ein erweitertes Verfahren der mechanischen Beatmung mit geschlossenem Regelkreis, das eine

voreingestellte Minutenventilation aufrechterhält. Dabei passt die ASV Atemfrequenz und -druck bei jedem Atemzug entsprechend der gemessenen Lungenmechanik an. Je nach Zustand des Patienten bzw. der Patientin kann automatisch zwischen der kontrollierten und assistierten Beatmung umgeschaltet werden ¹⁷⁹. In einer weiteren Studie konnte unter Zhu et al.¹⁸⁰ die ASV mit einem physician-directed-weaning verglichen werden. In der Kohorte der Patienten und Patientinnen nach kardiochirurgischem Klappeneingriff unter FT-Verfahren präsentierte sich eine Reduktion der Beatmungszeit von über zwei Stunden. Die ASV-Kohorte wies 205 Minuten und die physician-directed-weaning-Gruppe wies 342 Minuten auf ¹⁸⁰. Sulzer et al.¹⁸¹ untersuchte die ASV in einer FT-CABG-Kohorte und konnte eine Verminderung der Ventilationsdauer auf 3.2 Stunden im Vergleich zum Standard-Verfahren mit 4.2 Stunden nachweisen ¹⁸¹. Es wurden auch Untersuchungen von Non-FT-Populationen in der Kardiochirurgie hinsichtlich der ASV-Anwendung durchgeführt, welche jedoch keinen signifikanten Unterschied der Ventilationszeiten zeigen konnten ¹⁸².

Dies soll verdeutlichen, dass unterschiedliche Beatmungsmodi im perioperativen Setting zur Auswahl stehen und bei einem Ergebnisvergleich vorliegender Arbeiten Berücksichtigung finden könnten. Die angewandte Beatmungsstrategie findet in den meisten FT-Studien jedoch keine Erwähnung, was ein Verständnis des Einflussumfangs erschweren könnte. Es bedarf weiterer Untersuchungen des Einflusses der Ventilationsmodi bei einzelnen chirurgischen Verfahren.

8.4. Die Rate des Fast-Track-Failures

Die Rate erfolgreicher FTs in einzelnen Studien zeigt ein weites Spektrum zwischen 40 und 95%. In unserer Untersuchung konnte etwa die Hälfte (51.7%) der Kohorte als solcher identifiziert werden. Die andere Hälfte klassifizierte sich als FTF gemäß unserer Definition. Die Literatur bietet unterschiedliche festgelegte Klassifikationskriterien des FTFs, die im Folgenden exemplarisch dargestellt werden sollen.

Definitionskriterien des Fast-Tracking-Misserfolgs in der Literatur:

Das Spektrum der Failure-Rate ist in vorliegenden Arbeiten zwischen 5 und 63% einzuordnen. Hierbei werden den jeweiligen FTF-Klassifikationen unterschiedliche Definitionskriterien zugrunde gelegt, welche studienübergreifend eine heterogene FTF-Population ergeben. Eine Studie von Zakhary et al.¹⁶⁹ evaluierte eine FTF-Rate von 8.8% in ihrer Remifentanil-Gruppe. Das hierfür erforderliche Kriterium war ein Transfer vom

postoperativen AWR auf die ICU oder eine Rückkehr in den OP. Eine andere Studie ⁵ definierte zusätzlich eine Unterscheidung zwischen primärem und sekundären FTF. Ein primärer FTF bestand bei einem ICU-Transfer vom AWR, ein sekundärer FTF bei ICU-Transfer nach Aufenthalt auf einer IMC oder Normalstation. Im Ergebnis qualifizierten sich je 11.6% und 5.6% für die FTF-Gruppen und wiesen in der Summe eine 17.2% FTF-Rate nach ihrer Definition auf ⁵. Nach Youssefi et al.¹⁵ wurde analog die frühe und späte ICU-Aufnahme als FTF verstanden, wobei 30.6% dieser Kohorte zuzuordnen waren (83.3% früh, 16.7% spät) ¹⁵. Eine weitere Arbeit klassifizierte 15.6% als FTF, wobei neben ICU-Aufnahme auch Tod als FTF definiert wurden ⁸². Lee et al.⁸⁰ definierten ihre FTF-Elemente als ICU-Wiederaufnahme, ICU-Aufenthaltsdauer über 48 Stunden oder Tod in 30 Tagen und ordnete 16% ihrer Patientenkohorte dieser Gruppe zu.

Die Beatmungszeit war in diesen Studien kein FTF-Element. Kogan et al.⁸¹ hingegen integrierten diesen Aspekt in Ihre FTF-Definition: Extubation nach über 10 Stunden, ICU-Entlassung nach 24 Stunden oder Krankenhausaufenthalt über 6 Tage. Einen FTF zeigten hier 45.5% der 70-80 Jährigen und 62.7% der über 80 Jährigen ⁸¹. Anhand dieser Studien wird deutlich, dass die Definitionskriterien des FTF variabel sind. Die FTF-Raten der einzelnen Studienpopulationen sind sehr breit von unter 5% bis über 63% gestreut, was eine Einordnung des von uns ermittelten FTF-Anteils von 48.3% in das bestehende Spektrum erlaubt. Die in dieser Analyse gewählten Klassifikationskriterien sind an die vorliegende Literatur angelehnt und ergaben eine große FTF-Kohorte, die näher auf Risikofaktoren untersucht werden konnte.

Das FTF-Kriterium des ICU-Transfers:

Einige Definitionselemente, wie der ICU-Transfer, könnten zudem unter dem direkten Einfluss der verfügbaren strukturellen und personellen Ressourcen der Klinik stehen. Exemplarisch sind Öffnungszeiten des Operationssaals und AWRs, Anzahl der Ärzte und pflegerischen Personals, verfügbare Intensivbetten und deren Auslastung zu berücksichtigen ¹⁷¹. Einige Kliniken verfügen über eine personell besser aufgestellte Versorgung auf der Normalstation, welche den Bedarf nach einer Zurückführung auf die ICU senkt, als andere Zentren ⁴⁵. Zudem ist in einigen Häusern eine Verfügbarkeit von Intermediate Care Units (IMC) gegeben, welche als Überwachungsstation eine Zwischenstellung einnehmen. Der Arzt-Patienten-Schlüssel im Aufwachraum ermöglicht zudem einen maßgeblich positiven Einfluss auf den postoperativen Behandlungsverlauf ¹⁷¹. Ob Patienten und Patientinnen beispielsweise eine definierte Extubationszeit erreichen und folglich dem FT vs. FTF zugeordnet werden, könnte in vorliegenden

Studien durch diese Faktoren beeinflusst worden sein. Eine Offenlegung der verfügbaren Ressourcen ist schwierig und fehlt in den meisten Analysen. Dies könnte die wissenschaftliche Einordnung der Ergebnisse erschweren und sollte bei der Interpretation von Daten mit in Betracht gezogen werden.

Zudem sind die Kohorten aus kardiochirurgischen Patienten und Patientinnen hinsichtlich durchgeführter Prozeduren in der Literatur heterogen. Neben Klappenoperationen, ASD, atrialen Myxomexzisionen und kombinierten Eingriffen wurden auch CABGs (Off- oder On-Pump) durchgeführt. Die jeweilige Zusammensetzung der Populationen unterscheidet sich und damit auch deren Bedarf an intensivmedizinischer postoperativer Überwachung. Eine Kohorte mit einer Operationstechnik von hoher Invasivität könnte im Vergleich mit kleineren Verfahren eine erhöhte Rate des ICU-Transfers begünstigen. In unserer Untersuchung wurden nur Patienten und Patientinnen mit minimalinvasiver Mitralklappenreparatur betrachtet. Ein ähnlicher Einfluss auf das Kriterium ICU-Transfer kann durch die Charakteristika der Patienten und Patientinnen der einzelnen Studien bewirkt werden. Die Analyse von Populationen aus älteren, komorbiden Personen zeigt andere Ergebnisse als FTF unter jungen, gesünderen Kohorten. Bei einem Vergleich vorliegender Ergebnisse sind Patientenmerkmale, die strukturellen Gegebenheiten der durchführenden Einrichtung und die Operationstechniken mit in Betracht zu ziehen.

Notwendigkeit einer Reintubation:

In unserer Untersuchung bestand in insgesamt 3.9% (n = 19) die Notwendigkeit zur Reintubation. Dieses Kriterium des FTF war die dritthäufigste Ursache zur FTF-Klassifikation. Das Cochrane-Review von Wong et al.¹⁰ beschreibt eine FT-Reintubationsrate, die im Vergleich zum Standard-Track keinen signifikanten Unterschied aufwies. Die analysierten Studien zeigten durchschnittlich in 4.1% der untersuchten Kohorten eine Notwendigkeit zur Reintubation. Unsere Rate lässt sich hier in die vorhandenen Ergebnisse einordnen, wobei sich die durchgeführten kardiochirurgischen Eingriffe und deren Risikoprofil von unserer speziellen Population der minimalinvasiven Mitralklappenreparatur unterscheiden¹⁰.

8.5. Stärken und Einschränkungen

Die vorliegende Arbeit untersucht Fast-Tracking in einer Population aus Patienten und Patientinnen, die sich einer minimalinvasiven Mitralklappenreparatur mit anterolateraler Minithorakotomie als Zugangsweg unterzogen. Es konnte eine große FTF-Gruppe

untersucht und hinsichtlich assoziierter Risikofaktoren analysiert werden. Der Einfluss einer variablen Operationsinvasivität durch verfahrenstechnische Unterschiede wurde somit deutlich reduziert. Merkmale wie die CPB- oder Operationszeit unterscheiden sich naturgemäß in Abhängigkeit zur durchgeführten Technik. Thematisch vergleichbare kardiochirurgische FT-Studien schlossen zusätzlich CABG, OPCABG, Aorteneingriffe, valvuläre und kombinierte Verfahren mit und ohne CPB ein. Die meisten verfügbaren Arbeiten bieten demnach eine heterogene Kohorte aus verschiedenen Operationsmethoden an, was den Rückschluss auf einzelne Verfahren erschwert.

Trotzdem erhielten auch einige Patienten und Patientinnen in unserer Population zusätzliche intraoperative Maßnahmen (Kryoablation, PFO-, LAA-Verschluss), welche eine potenzielle Verlängerung der OP-Dauer, gegenüber solchen Patienten und Patientinnen ohne Zusatzverfahren, bedingen könnte. Es gab in dieser Studienpopulation einige wenige Personen, die im Rahmen ihres bestehenden VHF eine Versorgung mit sowohl Maze-Prozedur als auch LAA-Verschluss erhielten. Hier lag eine inkomplette Ablation mit verbliebenen residuellen ektopen Foci nach der Maze-Operation vor, was den Vorhofverschluss zur Thrombembolieprophylaxe notwendig machte. Diese wenigen Fälle wurden in der Berechnung nicht separat betrachtet.

Das Merkmal „Revision aufgrund Blutung“, trat in unserer Untersuchung in 29 Fällen auf (5.9%). Es ist die Komplikation mit der stärksten Risikoassoziation und zeigte eine Odds Ratio von 8.36 im 95%-KI [2.81 – 36.01]. Das Ergebnis war signifikant ($p = <0.001$). Die Patienten und Patientinnen wiesen dabei hauptsächlich Blutungen der Thoraxwand auf. Unsere Berechnung ergab ein großes 95%-Konfidenzintervall für die Variable, was bei der Interpretation des Ergebnisses berücksichtigt werden sollte. In absoluten Zahlen kam diese Komplikation insgesamt eher selten vor, was das weite Konfidenzintervall erklären könnte. Die Komplikation „neurologisches Defizit“ war mit 2.4 % in unserer Untersuchung im Vergleich mit ähnlichen Arbeiten leicht erhöht. Der Grund dafür könnte in der erweiterten Definition liegen, da auch Patienten und Patientinnen mit einem vorübergehenden neurologischen Defizit ohne CT-radiologisches Korrelat einbezogen wurden. Denkbare Ursache wäre eine Luftembolie während des Eingriffs.

Zudem beschränkt sich diese Arbeit auf die Reparatur der Mitralklappe. Dies lässt im Rahmen künftiger Studien Raum für die Untersuchung des Mitralklappenaustausches unter dem Fast-Tracking-Prozedere, da diese Analyse hierzu keine Ergebnisse liefern kann. Neben dem Klappenersatz wurden auch solche Patienten und Patientinnen mit

simultaner Trikuspidalklappenchirurgie ausgeschlossen. Weiterhin beschränken sich die Berechnungen auf eine Population mit der Klassifikation als Carpentier I und/oder II Pathologie, was die Analyse einer homogenen Gruppe mit diesem übereinstimmenden Charakteristikum ermöglichte. Es lag eine LVEF von durchschnittlich 59.3% in dieser Gesamtkohorte vor, welche im Vergleich mit anderen Studienpopulationen berücksichtigt werden sollte. Folglich kann diese Arbeit keine Daten zu Populationen mit anderen Pathologien erbringen.

Mit Hilfe der Red Cap Datenbank wurden Patientenmerkmale erhoben, auf deren Grundlage ein weites Informationsspektrum über demografische, kardiologische, laborchemische und operationstechnische Daten erstellt werden konnte. Auf deren Basis wurden die Berechnungen und Auswertungen durchgeführt. Unter anderem waren laborchemische Parameter, Elektrolyte und BGAs in festgelegten zeitlichen Abständen Gegenstand dieser für diese Studie erstellten Datenbank. Es erfolgte die Dokumentation spezifischer Klappenmorbidityen in Abhängigkeit von Lokalisation (Trikuspidal-, Aorten-, Mitral-, Pulmonalklappe, A1-3, P1-3), Klassifikation (mild, moderat, schwer) und Morphologie (Verkalkungen des Annulus, Dilatation, Durchmesser, Stenose, Insuffizienz, Fibrose anterior/posterior, Verkalkungen anterior/posterior, Vorhandensein eines Spalts und dessen Lokalisation, Segelbewegung „flail“, normal, verstärkt, vermindert), um eine möglichst detaillierte kardiomorphologische und -funktionelle Einordnung zu ermöglichen.

Die in dieser Arbeit definierten FTF-Kriterien orientieren sich an den bereits in der Literatur angewandten Parametern (ICU-Zeit, ICU-Wiederaufnahme, Reintubation, Ventilationszeit). Es bestand die Möglichkeit, als FTF gemäß unserer Definition klassifiziert zu werden und dabei mehr als ein Kriterium zu erfüllen. Eine ICU-Wiederaufnahme konnte beispielsweise gemeinsam mit einer Reintubation auftreten. In einem solchen Falle wurde der Patient bzw. die Patientin beiden Kriterien-Gruppen zugeordnet. So erfüllten 237 Failure-Patienten und -Patientinnen insgesamt 334 Kriterien. Eine genauere Betrachtung der mehr-Kriterien-FTFs wurde in dieser aktuellen Arbeit nicht vorgenommen.

Da die Untersuchung ausschließlich am DHZC durchgeführt wurde, sind Einschränkungen in der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf strukturell anders organisierte Kliniken möglich. Die personellen Ressourcen auf den unterschiedlichen Stationen sowie klinikinterne Arbeitsstrukturen können die generelle Übertragbarkeit der

Studienergebnisse einschränken. Zudem handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Wir sind uns der Tatsache bewusst, dass mögliche Einschränkungen in der potenziellen Selektionsverzerrung infolge des retrospektiven Designs und der Beschränkung auf ein Zentrum liegen können. Weiterhin wurden im betrachteten Zeitraum von 2014 bis 2020 kleine Änderungen in der Durchführung des FT-Protokolls sowie der Patientenauswahl der MIMVS-Patienten und -Patientinnen vorgenommen. Durch eine strukturierte umfassende Datenerhebung wurde versucht, eine möglichst genaue Abbildung des perioperativen Verlaufs zu erarbeiten.

In dieser Studie erfolgte keine Kostenanalyse oder längerfristige Evaluation der Lebensqualität nach Operation, sodass keine Beurteilung des langfristigen Behandlungsverlaufes geliefert werden kann. Ziel war die möglichst genaue Analyse des unmittelbar postoperativen intensivmedizinischen Verlaufes und dessen frühe Risikofaktoren zu erfassen. Ein längeres Follow-up könnte in zukünftigen Studien zur umfassenden Evaluation des FT-Konzeptes bei minimalinvasiven Mitralklappenoperationen weiter untersucht werden.

8.6. Zusammenfassung

Die zuverlässige Anwendung des Fast-Trackings in der Kardiochirurgie ist ein aktuelles und klinikrelevantes Thema. Ein sicheres Verfahren bedarf der Bereitstellung guter struktureller und personeller Ressourcen, fachlicher Expertise in Anästhesie und minimalinvasiver chirurgischer Technik sowie der Identifikation geeigneter Patientengruppen. In Zusammenschau von Allgemeinzustand, Vorliegen schwerer Komorbiditäten, Sterblichkeitsrisikoprofil sowie Art und Umfang des geplanten Eingriffs erfolgt eine individuelle Beurteilung. Nicht-profitierende Patienten und Patientinnen werden vom Fast-Tracking ausgeschlossen, um das Risiko für schwierige Verläufe zu reduzieren. Ist die Durchführung des Fast-Trackings erfolgreich, kann der Gesamtklinikaufenthalt und die Operationszeit verkürzt, die perioperativen Komplikationen vermindert und die Kosten des Gesundheitssystems reduziert werden.

Diese Untersuchung liefert Hinweise auf die Assoziation zwischen perioperativen Merkmalen und dem Misserfolg einer Fast-Track-Prozedur in der definierten MIMVS-Population. Die Notwendigkeit einer operativen Revision aufgrund einer Blutung, eine vorbestehende chronische Nierenerkrankung, eine Koronare Herzkrankheit, ein präoperativer NYHA von III oder IV sowie die Operationsgesamtdauer zeigten eine

assoziierte Risikosteigerung für das Eintreten eines FTFs. Damit wurden Assoziationsfaktoren in einer definierten Kohorte erarbeitet, zu denen es bisher keine isolierten Daten gibt. Mit der großen Patientenzahl und den darunter zu etwa der Hälfte auftretenden Misserfolgen des Fast-Trackings konnten die Berechnungen durchgeführt werden. Der Einschluss definierter Patientenmerkmale bedingte eine weitgehend homogene Analysepopulation. Während sich viele Studien^{9,10,83} auf die koronare Bypass-Operation konzentrieren oder ein breites Spektrum verschiedener herzchirurgischer Verfahren abdecken, könnte die studienübergreifende Vergleichbarkeit eingeschränkt sein. Diese Analyse konzentriert sich auf primär minimalinvasive Mitralklappenrekonstruktionen mit oder ohne zusätzliche Maßnahmen (LAA-Verschluss, PFO-Verschluss, LA-Ablation) bei Carpentier I und/oder II Pathologie. Ziel war es, bedeutende Risikofaktoren für den Klinikalltag zu identifizieren und eine Grundlage für weitere Studien zu legen.

Nicht nur die Verfahrensvielfalt, sondern auch die unterschiedlichen Definitionen von Fast-Track-Versagen erschweren den Studienvergleich. Die klinikinternen logistischen Strukturen der chirurgischen Abteilungen unterscheiden sich aufgrund der variablen Größe der Intensivstationen, Aufwächräume und dessen Personal. Zur sicheren Implementierung des perioperativen Fast-Trackings ist eine multidisziplinäre Zusammenarbeit erforderlich. Planung, Durchführung und Überwachung mit anschließender früher Mobilisierung und optimiertem Schmerzmanagement müssen sorgfältig koordiniert und kommuniziert werden und sind Voraussetzung für eine erfolgreiche Prozedur.

Insgesamt ist die Inzidenz des Fast-Track-Versagens in dieser Arbeit nicht zu vernachlässigen. Es hat sich gezeigt, dass nicht modifizierbare individuelle Risikofaktoren, wie ein NYHA-Basisstatus größer oder gleich III, eine vorbestehende chronische Nierenerkrankung und eine begleitende koronare Herzkrankheit mit einem höheren Risiko für ein Fast-Track-Versagen assoziiert sind. Bei den im klinischen Verlauf auftretenden Faktoren wurden postoperative Blutungen, die eine chirurgische Revision erfordern und die Dauer des Eingriffs als signifikante Assoziationsmerkmale erkannt. Schließlich müssen weitere Studien durchgeführt werden, die sich idealerweise auf jeweils ein chirurgisches Operationsverfahren konzentrieren. Weiterhin ist zu evaluieren, inwieweit Populationen mit Komorbiditäten, höherem Operationsrisiko oder komplexen Klappenpathologien von einer Versorgung unter Fast-Track-Verfahren profitieren könnten. Patienten und Patientinnen, die eine FT-Anästhesie erhalten, müssen sorgfältig

ausgewählt und die perioperativen Risikofaktoren in der Patientenversorgung optimiert werden, um ein sicheres und effizientes Verfahren zu gewährleisten. Risikofaktoren und insbesondere modifizierbare Elemente des Prozederes sollten weiter untersucht und in der Patientenversorgung adressiert werden.

Zusammenfassend bietet Fast-Tracking eine Chance, die Gesundheitsversorgung zu verbessern, die Genesung mit Rückkehr in den Alltag zu beschleunigen und das Gesundheitssystem zu entlasten. Das Fast-Tracking ist eine vielversprechende Option für die Zukunft der perioperativen kardiochirurgischen Versorgung.

9. Literaturverzeichnis

1. Bundesinstitut-für-Bevölkerungsforschung. Bevölkerungsstruktur und -zahl - Altersstruktur der Bevölkerung. Altersstruktur der Bevölkerung. Accessed November 4, 2021. <https://www.demografie-portal.de/DE/Fakten/bevoelkerung-altersstruktur.html;jsessionid=8DD81D28B659832A48BAF7451D36967E.internet282?nn=676784>
2. Ender J, Borger MA, Scholz M, Funkat AK, Anwar N, Sommer M, Mohr FW, Fassl J. Cardiac Surgery Fast-track Treatment in a Postanesthetic Care Unit. *Anesthesiology*. 2008;109(1):61-66. doi:10.1097/aln.0b013e31817881b3
3. Moon MC, Abdoh A, Hamilton GA, Lindsay WG, Duke PC, Pascoe EA, Rizzo DF. Safety and Efficacy of Fast Track in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *J Card Surg*. 2001;16(4):319-326. doi:10.1111/j.1540-8191.2001.tb00528.x
4. Silbert BS, Myles PS. Is Fast-Track Cardiac Anesthesia Now the Global Standard of Care? *Anesth Analg*. 2009;108(3):689-691. doi:10.1213/ane.0b013e318193c439
5. Zakhary W, Lindner J, Sgouropoulou S, Eibel S, Probst S, Scholz M, Ender J. Independent Risk Factors for Fast-Track Failure Using a Predefined Fast-Track Protocol in Preselected Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(6):1461-1465. doi:10.1053/j.jvca.2015.05.193
6. Maj G, Regesta T, Campanella A, Cavoza C, Parodi G, Audo A. Optimal Management of Patients Treated With Minimally Invasive Cardiac Surgery in the Era of Enhanced Recovery After Surgery and Fast-Track Protocols: A Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Published online February 15, 2021. doi:10.1053/J.JVCA.2021.02.035
7. Luo J, Min S. Postoperative pain management in the postanesthesia care unit: an update. *J Pain Res*. 2017;10:2687. doi:10.2147/JPR.S142889
8. Berry PD, Thomas SD, Mahon SP, Jackson M, Fox MA, Fabri B, Weir WI, Russell GN. *Myocardial Ischaemia after Coronary Artery Bypass Grafting: Early vs Late Extubation*. Vol 80.; 1998. doi:10.1093/bja/80.1.20
9. Svircevic V, Nierich AP, Moons KGM, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Kalkman CJ, van Dijk D. Fast-Track Anesthesia and Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study of 7989 Patients. *Anesth Analg*. 2009;108(3):727-733. doi:10.1213/ane.0b013e318193c423
10. Wong W, Lai VK, Chee YE, Lee A. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(9). doi:10.1002/14651858.CD003587.PUB3
11. Körber MI, Rudolph V. Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiolog* 2018 124. 2018;12(4):285-294. doi:10.1007/S12181-018-0259-0
12. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-1011. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8
13. Deutscher-Herzbericht. Deutscher Herzbericht 2020. Accessed October 18, 2021.

<https://www.herzstiftung.de/e-paper/#24>

14. Toraman F, Senay S, Gullu U, Karabulut H, Alhan C. Readmission to the intensive care unit after fast-track cardiac surgery: An analysis of risk factors and outcome according to the type of operation. *Heart Surg Forum*. 2010;13(4). doi:10.1532/HSF98.20101009
15. Youssefi P, Timbrell D, Valencia O, Gregory P, Vlachou C, Jahangiri M, Edsell M. Predictors of Failure in Fast-Track Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(6):1466-1471. doi:10.1053/j.jvca.2015.07.002
16. Wong DT, Cheng DCH, Kustra R, Tibshirani R, Karski J, Carroll-Munro J, Sandler A. Risk factors of delayed extubation, prolonged length of stay in the intensive care unit, and mortality in patients undergoing coronary artery bypass graft with fast-track cardiac anesthesia: A new cardiac risk score. *Anesthesiology*. 1999;91(4):936-944. doi:10.1097/00000542-199910000-00012
17. Möllhoff T, Kress HJ, Tsompanidis K, Wolf C, Ploum P. Fast-Track-Rehabilitation am Beispiel der Kolonchirurgie. Beitrag der Anästhesie. *Anaesthesist*. 2007;56(7):713-728. doi:10.1007/S00101-007-1213-X/TABLES/4
18. Schwenk W, Raue W, Haase O, Junghans T, Müller JM. ["Fast-track" colonic surgery-first experience with a clinical procedure for accelerating postoperative recovery]. *Chirurg*. 2004;75(5):508-514. doi:10.1007/S00104-003-0785-5
19. Hensel M, Schwenk W, Bloch A, Raue W, Stracke S, Volk T, Heymann C V., Müller JM, Kox WJ, Spies C. [The role of anesthesiology in fast track concepts in colonic surgery]. *Anaesthesist*. 2006;55(1):80-92. doi:10.1007/S00101-005-0923-1
20. Midell AI, Skinner D, Deboer A, Bermudez G. A Review of Pulmonary Problems Following Valve Replacement in 100 Consecutive Patients. *J Soc Thorac Surg South Thorac Surg Assoc*. 1974;18:219-227. doi:10.1016/S0003-4975(10)64351-2
21. Barash PG, Lescovich F, Katz JD, Talner NS, Stansel HC. Early Extubation Following Pediatric Cardiothoracic Operation: A Viable Alternative. Published online 1980. doi:10.1016/S0003-4975(10)61872-3
22. Cheng DCH, Karski J, Peniston C, Asokumar B, Raveendran G, Carroll J, Nierenberg H, Roger S, Mickle D, Tong J, Zelovitsky J, David T, Sandler A. Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bypass grafting: A prospective randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112(3):755-764. doi:10.1016/S0022-5223(96)70062-4
23. Miyamoto T, Kimura T, Hadama T. The benefits and new predictors of early extubation following coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;6(1):39-45.
24. Higgins TL. Pro: early endotracheal extubation is preferable to late extubation in patients following coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992;6(4):488-493. doi:10.1016/1053-0770(92)90019-4
25. Siliciano D. Con: early extubation is not preferable to late extubation in patients undergoing coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992;6(4):494-498. doi:10.1016/1053-0770(92)90020-8
26. Légaré J, Hirsch G, Buth K, MacDougall C, Sullivan J. Preoperative prediction of

- prolonged mechanical ventilation following coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(5):930-936. doi:10.1016/S1010-7940(01)00940-X
27. Shroyer L, Coombs L, Peterson E, Eiken M, DeLong E, Chen A, Ferguson B, Grover F, Edwards F. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(6):1856-1865. doi:10.1016/S0003-4975(03)00179-6
 28. Serrano N, García C, Villegas J, Huidobro S, Henry C, Santacreu R, Mora M. Prolonged intubation rates after coronary artery bypass surgery and ICU risk stratification score. *Chest.* 2005;128(2):595-601. doi:10.1378/CHEST.128.2.595
 29. Totonchi Z, Baazm F, Chitsazan M, Seifi S, Chitsazan M. Predictors of prolonged mechanical ventilation after open heart surgery. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2014;6(4):211-216. doi:10.15171/JCVTR.2014.014
 30. Gall SA, Olsen CO, Reves JG, William Mcintyre R, Tyson GS, Davis JW, Scott Rankin J. Beneficial effects of endotracheal extubation on ventricular performance Implications for early extubation after cardiac operations. *J THoRAc Cardiovasc SIJRG.* 1988;95:819-846.
 31. Pearse RM, Clavien PA, Demartines N, Fleisher LA, Grocott M, Haddow J, Holt P, Moreno R, Pritchard N, Rhodes A, Wilson M, Ferguson M, Macmahon M, Shulman M, Cherian R, Currow H, Kanathiban K, Gillespie D, Pathmanathan E, Phillips K, Reynolds J, Rowley J, Douglas J, Kerridge R, Garg S, Bennett M, Jain M, Alcock D, Terblanche N, Cotter R, Leslie K, Stewart M, Zingerle N, Clyde A, Hambidge O, Rehak A, Cotterell S, Huynh WBQ, McCulloch T, Ben-Menachem E, Egan T, Cope J, Halliwell R, Fellingner P, Haisjackl M, Haselberger S, Holaubek C, Lichtenegger P, Scherz F, Schmid W, Hoffer F, Cakova V, Eichwalder A, Fischbach N, Klug R, Schneider E, Vesely M, Wickenhauser R, Grubmueller KG, Leitgeb M, Lang F, Toro N, Bauer M, Laengle F, Haberl C, Mayrhofer T, Trybus C, Buerkle C, Forstner K, Germann R, Rinoesl H, Schindler E, Trampitsch E, Bogner G, Dankl D, Duenser M, Fritsch G, Gradwohl-Matis I, Hartmann A, Hoelzenbein T, Jaeger T, Landauer F, Lindl G, Lux M, Steindl J, Stundner O, Szabo C, Bidgoli J, Verdoodt H, Forget P, Kahn D, Lois F, Momeni M, Prégardien C, Pospiech A, Steyaert A, Veevaete L, De Kegel D. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth.* 2016;117(5):601-609. doi:10.1093/BJA/AEW316
 32. Camp SL, Stamou SC, Stiegel RM, Reames MK, Skipper ER, Madjarov J, Velardo B, Geller H, Nussbaum M, Geller R, Robicsek F, Lobdell KW. Quality Improvement Program Increases Early Tracheal Extubation Rate and Decreases Pulmonary Complications and Resource Utilization After Cardiac Surgery. *J Card Surg.* 2009;24(4):414-423. doi:10.1111/J.1540-8191.2008.00783.X
 33. Engelman DT, Ali W Ben, Williams JB, Perrault LP, Reddy VS, Arora RC, Roselli EE, Khoyneshad A, Gerdisch M, Levy JH, Lobdell K, Fletcher N, Kirsch M, Nelson G, Engelman RM, Gregory AJ, Boyle EM. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. *JAMA Surg.* 2019;154(8):755-766. doi:10.1001/JAMASURG.2019.1153
 34. Barker J, Martino R, Reichardt B, Hickey EJ, Ralph-Edwards A. Incidence and impact of dysphagia in patients receiving prolonged endotracheal intubation after cardiac surgery. *Can J Surg.* 2009;52(2):119.
 35. Rajakaruna C, Rogers CA, Angelini GD, Ascione R. Risk factors for and economic

- implications of prolonged ventilation after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(5):1270-1277. doi:10.1016/J.JTCVS.2005.06.050
36. Cheng DCH, Wall C, Djaiani G, Peragallo RA, Carroll J, Li C, Naylor D. Randomized Assessment of Resource Use in Fast-track Cardiac Surgery 1-Year after Hospital Discharge. *Anesthesiology.* 2003;98(3):651-657. doi:10.1097/00000542-200303000-00013
 37. Flynn M, Reddy S, Shepherd W, Holmes C, Armstrong D, Lunn C, Khan K, Kendall S. Fast-tracking revisited: routine cardiac surgical patients need minimal intensive care. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2004;25(1):116-122. doi:10.1016/S1010-7940(03)00608-0
 38. Schlenker S. Standard operating procedure. *Text Chem Color.* 1997;29(7):283-286. doi:10.5055/jem.2005.0060
 39. Di Eusanio M, Vessella W, Carozza R, Capestro F, D'Alfonso A, Zingaro C, Munch C, Berretta P. Ultra fast-track minimally invasive aortic valve replacement: Going beyond reduced incisions. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2018;53:ii14-ii18. doi:10.1093/ejcts/ezx508
 40. Berretta P, Cefarelli M, Vessella W, Pierri MD, Carozza R, Abramucci G, Munch C, Zahedi HM, Di Eusanio M. Ultra fast track surgery: a rapid deployment aortic valve replacement through a J-ministernotomy. *J Vis Surg.* 2018;4:90-90. doi:10.21037/jovs.2018.04.14
 41. Olivier JF, Bracco D, Hemmerling TM, Noiseux N, Prieto I, Basile F. Para-vertebral block versus epidural anesthesia in ultra fast track cardiac surgery. *Can J Anesth Can d'anesthésie.* 2007;54(S1):44530-44530. doi:10.1007/BF03019975
 42. Hemmerling TM, Prieto I, Choinière JL, Basile F, Fortier JD. Ultra-fast-track anesthesia in off-pump coronary artery bypass grafting: a prospective audit comparing opioid-based anesthesia vs thoracic epiduralbased anesthesia. *Can J Anesth* 2004 512. 2004;51(2):163-168. doi:10.1007/BF03018777
 43. Guller U, Anstrom KJ, Holman WL, Allman RM, Sansom M, Peterson ED. Outcomes of early extubation after bypass surgery in the elderly. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(3):781-788. doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2003.09.059
 44. Möllhoff T, Herregods L, Moerman A, Blake D, MacAdams C, Demeyere R, Kirno K, Dybvik T, Shaikh S, Group the RS. Comparative efficacy and safety of remifentanyl and fentanyl in 'fast track' coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth.* 2001;87(5):718-726. doi:10.1093/BJA/87.5.718
 45. Probst S, Cech C, Haentschel D, Scholz M, Ender J. A specialized post-anaesthetic care unit improves fast-track management in cardiac surgery: A prospective randomized trial. *Crit Care.* 2014;18(4):1-11. doi:10.1186/s13054-014-0468-2
 46. London MJ, Shroyer LA, Coll JR, MaWhinney S, Fullerton DA, Hammermeister KE, Grover FL. Early Extubation following Cardiac Surgery in a Veterans Population. *Anesthesiology.* 1998;88(6):1447-1458. doi:10.1097/00000542-199806000-00006
 47. Petersen J, Kloth B, Konertz J, Kubitz J, Schulte-Uentrop L, Ketels G, Reichenspurner H, Girdauskas E. Economic impact of enhanced recovery after

- surgery protocol in minimally invasive cardiac surgery. *BMC Health Serv Res.* 2021;21(1):1-8. doi:10.1186/S12913-021-06218-5/FIGURES/2
48. Badhwar V, Esper S, Brooks M, Mulukutla S, Hardison R, Mallios D, Chu D, Wei L, Subramaniam K. Extubating in the operating room after adult cardiac surgery safely improves outcomes and lowers costs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):3101-3109.e1. doi:10.1016/J.JTCVS.2014.07.037
 49. Pinna-Pintor P, Bobbio M, Colangelo S, Veglia F, Marras R, Diena M. Can EuroSCORE predict direct costs of cardiac surgery? *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2003;23(4):595-598. doi:10.1016/S1010-7940(02)00868-0
 50. Parlow JL, Steele RG, O'Reilly D. Low dose intrathecal morphine facilitates early extubation after cardiac surgery: results of a retrospective continuous quality improvement audit. *Can J Anesth* 2005 521. 2005;52(1):94-99. doi:10.1007/BF03018588
 51. Matt, Peter; Bernet, Franziska; Zerkowski HR. Herzchirurgie im fortgeschrittenen Lebensalter. Published 2005. Accessed October 18, 2021. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/46357/Herzchirurgie-im-fortgeschrittenen-Lebensalter>
 52. Wiegmann B, Ismail I, Haverich A. Herzchirurgie im Alter. *Chirurg.* 2017;88(2):110-115. doi:10.1007/S00104-016-0337-4/FIGURES/6
 53. Coelho PNMP, Miranda LMRPC, Barros PMP, Fragata JIG. Quality of life after elective cardiac surgery in elderly patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(2):199-205. doi:10.1093/ICVTS/IVY235
 54. Luckraz H, Nagarajan K, Chnaris A, Jayia PK, Muhammed I, Mahboob S, Nevill A. Preserved Quality of Life in Octogenarians at Early, Mid, and Late Follow-Up Intervals Irrespective of Cardiac Procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;28(1):48-53. doi:10.1053/J.SEMTCVS.2016.01.002
 55. Huang LC, Chen DZ, Chen LW, Xu QC, Zheng ZH, Dai XF. Health-related quality of life following minimally invasive totally endoscopic mitral valve surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1). doi:10.1186/S13019-020-01242-8
 56. Faerber G, Doenst T. Cardiac (valve) surgery in the elderly—who decides you are too old? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(4):1461-1462. doi:10.1016/J.JTCVS.2017.12.025
 57. Oh ST, Park JY. Postoperative delirium. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72(1):4-12. doi:10.4097/KJA.D.18.00073.1
 58. Maniar HS, Lindman BR, Escallier K, Avidan M, Novak E, Melby SJ, Damiano MS, Lasala J, Quader N, Rao RS, Lawton J, Moon MR, Helsten D, Pasque MK, Damiano RJ, Zajarias A. Delirium after surgical and transcatheter aortic valve replacement is associated with increased mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(3):815-823.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.10.114
 59. Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J.* 2014;90(1062):222-227. doi:10.1136/POSTGRADMEDJ-2013-132215
 60. Laufenberg-Feldmann R, Kappis B, Mauff S, Schmidtman I, Ferner M. Prevalence of pain 6 months after surgery: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2016;16(1). doi:10.1186/S12871-016-0261-7

61. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618-1625. doi:10.1016/S0140-6736(06)68700-X
62. Zubrzycki M, Liebold A, Skrabal C, Reinelt H, Ziegler M, Perdas E, Zubrzycka M. Assessment and pathophysiology of pain in cardiac surgery. *J Pain Res*. 2018;11:1599. doi:10.2147/JPR.S162067
63. Ghoneim M, O'Hara M. Depression and postoperative complications: an overview. *BMC Surg*. 2016;16(1). doi:10.1186/S12893-016-0120-Y
64. Angster R, Hainsch-Müller I. Postoperatives schmerzmanagement. *Anaesthesist*. 2005;54(5):505-533. doi:10.1007/S00101-005-0838-X/TABLES/14
65. Erkiñiç A, Gürcü ME. Pain Management for the Thoracic Surgical Patient. *Thorac Surg*. Published online 2020:63-73. doi:10.1007/978-3-030-40679-0_4
66. Mueller X, Tinguely F, Tevaeearai H, Revelly JP, Chioléro R, von Segesser L. Pain location, distribution, and intensity after cardiac surgery. *Chest*. 2000;118(2):391-396. doi:10.1378/CHEST.118.2.391
67. Yorke J, Wallis M, McLean B. Patients' perceptions of pain management after cardiac surgery in an Australian critical care unit. *Heart Lung*. 2004;33(1):33-41. doi:10.1016/J.HRTLNG.2003.09.002
68. Yorke J, Wallis M, McLean B. Patients' perceptions of pain management after cardiac surgery in an australian critical care unit. *Hear Lung*. 2004;33(1):33-41. doi:10.1016/J.HRTLNG.2003.09.002
69. van Boekel RLM, Bronkhorst EM, Vloet L, Steegers MAM, Vissers KCP. Identification of preoperative predictors for acute postsurgical pain and for pain at three months after surgery: a prospective observational study. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi:10.1038/S41598-021-95963-Y
70. Mi X, Zou B, Rashidi P, Baharloo R, Fillingim RB, Wallace MR, Crispen PL, Parvataneni HK, Prieto HA, Gray CF, Machuca TN, Hughes SJ, Murad GJA, Thomas E, Iqbal A, Tighe PJ. Effects of Patient and Surgery Characteristics on Persistent Postoperative Pain: A Mediation Analysis. *Clin J Pain*. 2021;37(11). doi:10.1097/AJP.0000000000000979
71. Akkaya T, Ozkan D. Chronic post-surgical pain. The Journal of the Turkish Society of Algology. Published 2009. Accessed November 9, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19357994/>
72. Hetmann F, Kongsgaard UE, Sandvik L, Schou-Bredal I. Prevalence and predictors of persistent post-surgical pain 12 months after thoracotomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(6):740-748. doi:10.1111/AAS.12532
73. Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, Schirmer H, Stubhaug A. Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromsø study. *Pain*. 2012;153(7):1390-1396. doi:10.1016/J.PAIN.2012.02.018
74. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(5):723-744. doi:10.1586/ERN.09.20
75. Schnabel A, Pogatzki-Zahn E. [Predictors of chronic pain following surgery. What do we know?]. *Schmerz*. 2010;24(5):517-533. doi:10.1007/S00482-010-0932-0

76. Chou R, Gordon DB, De Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J pain*. 2016;17(2):131-157. doi:10.1016/J.JPAIN.2015.12.008
77. Walther T, Falk V, Mohr FW. Minimally invasive surgery for valve disease. *Curr Probl Cardiol*. 2006;31(6):399-437. doi:10.1016/J.CPCARDIOL.2006.02.002
78. Svensson LG. Minimally invasive surgery with a partial sternotomy "J" approach. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;19(4):299-303. doi:10.1053/J.SEMTCVS.2007.10.004
79. McClure RS, Cohn LH, Wiegerinck E, Couper GS, Aranki SF, Bolman RM, Davidson MJ, Chen FY. Early and late outcomes in minimally invasive mitral valve repair: an eleven-year experience in 707 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):70-75. doi:10.1016/J.JTCVS.2008.08.058
80. Lee A, Zhu F, Underwood MJ, Gomersall CD. Fast-track failure after cardiac surgery: External model validation and implications to ICU bed utilization. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1205-1213. doi:10.1097/CCM.0B013E31827711AD
81. Kogan A, Ghosh P, Preisman S, Tager S, Sternik L, Lavee J, Kasiff I, Raanani E. Risk Factors for Failed "Fast-Tracking" After Cardiac Surgery in Patients Older Than 70 Years. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(4):530-535. doi:10.1053/J.JVCA.2008.02.001
82. Constantinides VA, Tekkis PP, Fazil A, Kaur K, Leonard R, Platt M, Casula R, Stanbridge R, Darzi A, Athanasiou T. Fast-track failure after cardiac surgery: Development of a prediction model. *Crit Care Med*. 2006;34(12):2875-2882. doi:10.1097/01.CCM.0000248724.02907.1B
83. Ender J, Borger MA, Scholz M, Funkat AK, Anwar N, Sommer M, Mohr FW, Fassl J. Cardiac Surgery Fast-track Treatment in a Postanesthetic Care Unit: Six-month Results of the Leipzig Fast-track Concept. *Anesthesiology*. 2008;109(1):61-66. doi:10.1097/ALN.0B013E31817881B3
84. Haanschoten MC, van Straten AHM, ter Woort JF, Stepaniak PS, van der Meer AD, van Zundert AAJ, Soliman Hamad MA. Fast-track practice in cardiac surgery: results and predictors of outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(6):989-994. doi:10.1093/ICVTS/IVS393
85. Kiessling AH, Huneke P, Reyher C, Bingold T, Zierer A, Moritz A. Risk factor analysis for fast track protocol failure. *J Cardiothorac Surg* 2013 81. 2013;8(1):1-6. doi:10.1186/1749-8090-8-47
86. Kogan A, Cohen J, Raanani E, Sahar G, Orlov B, Singer P, Vidne BA. Readmission to the intensive care unit after "fast-track" cardiac surgery: Risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(2):503-507. doi:10.1016/S0003-4975(03)00510-1
87. Martin BJ, Buth KJ, Arora RC, Baskett RJF. Delirium: A cause for concern beyond the immediate postoperative period. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(4):1114-1120.

doi:10.1016/j.athoracsur.2011.09.011

88. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Benfari G, Michelena HI, Crestanello JA, Maalouf J, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J*. 2019;40(27):2194-2202. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ314
89. Kingué S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou JB, Anisubia B, Damorou JM, Ndobu P, Menanga A, Kane A, Kakou-Guikahué M, Kenfack M, Metogo B, Chelo D, Yangnigni E, Tantchou C, Bertrand E, Monsuez JJ. The VALVAFRIC study: A registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(5):321-329. doi:10.1016/J.ACVD.2015.12.004
90. Pfannmüller B, Borger MA. Mitralklappeninsuffizienz: Warum und wann operiert werden sollte. *Dtsch Aertzblatt Online*. Published online March 30, 2018. doi:10.3238/PERSKARDIO.2018.03.30.01
91. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Jung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Roffi M, Alfieri O, Agewall S, Ahlsson A, Barbato E, Bueno H, Collet JP, Coman IM, Czerny M, Delgado V, Fitzsimons D, Folliguet T, Gaemperli O, Habib G, Harringer W, Haude M, Hindricks G, Katus HA, Knuuti J, Kolh P, Leclercq C, McDonagh TA, Piepoli MF, Pierard LA, Ponikowski P, Rosano GMC, Ruschitzka F, Shlyakhto E, Simpson IA, Sousa-Uva M, Stepinska J, Tarantini G, Tche D, Aboyans V, Kzhdryan HK, Mascherbauer J, Samadov F, Shumavets V, Van Camp G, Loncar D, Lovric D, Georgiou GM, Linhartova K, Ihlemann N, Abdelhamid M, Pern T, Turpeinen A, Sribinowska-Kostovska E, Cohen A, Bakhtashvili Z, Ince H, Vavuranakis M, Temesvari A, Gudnason T, Mylotte D, Kuperstein R, Indolfi C, Pya Y, Bajraktari G, Kerimkulova A, Rudzitis A, Mizariene V, Lebrun F, Demarco DC, Oukerraj L, Bouma BJ, Steigen TK, Komar M, De Moura Branco LM, Popescu BA, Uspenskiy V, Foscoli M, Jovovic L, Simkova I, Bunc M, de Prada JAV, Stagmo M, Kaufmann BA, Mahdhaoui A, Bozkurt E. *2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease*. Vol 38.; 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
92. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation*. 1972;46(2):227-239. doi:10.1161/01.CIR.46.2.227
93. Quill JL, Hill AJ, Laske TG, Alfieri O, Iazzo PA. Mitral leaflet anatomy revisited. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(5):1077-1081. doi:10.1016/J.JTCVS.2008.10.008
94. Ring L, Rana BS, Ho SY, Wells FC. The prevalence and impact of deep clefts in the mitral leaflets in mitral valve prolapse. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging*. 2013;14(6):595-602. doi:10.1093/EHJCI/JES310
95. Sweeney J, Dutta T, Sharma M, Kabra N, Ranjan P, Goldberg J, Lansman SL, Spevack DM. Variations in Mitral Valve Leaflet and Scallop Anatomy on Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35(1):77-85. doi:10.1016/J.ECHO.2021.07.010
96. Schmid C. *Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie*. 3. Auflage.; 2014. doi:10.1007/978-3-642-34589-0

97. Shah PM. Current concepts in mitral valve prolapse-Diagnosis and management. *J Cardiol.* 2010;56(2):125-133. doi:10.1016/j.jjcc.2010.06.004
98. Douedi S, Douedi H. Mitral Regurgitation. Published online 2021:PMID 31985928.
99. Towne WD. Classification of chordae tendineae. *Circulation.* 1973;47(1):209. doi:10.1161/01.CIR.47.1.209
100. Topilsky Y. Mitral Regurgitation: Anatomy, Physiology, and Pathophysiology—Lessons Learned From Surgery and Cardiac Imaging. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:84. doi:10.3389/FCVM.2020.00084/FULL
101. Shah PM. Current concepts in mitral valve prolapse—Diagnosis and management. *J Cardiol.* 2010;56(2):125-133. doi:10.1016/J.JJCC.2010.06.004
102. Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin.* 2013;31(2):151-164. doi:10.1016/J.CCL.2013.03.001
103. Carpentier A. Cardiac valve surgery—the “French correction.” *J of Thorac Cardiovasc Surg J THORAC Cardiovasc SURG.* 1983;86(3):323-337.
104. Ganatra R, Smith R. Transcatheter mitral valve intervention. *Br J Cardiol.* Published online 2021. doi:10.5837/BJC.2021.051
105. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sadaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W, Neumann FJ, Myers P, Abdelhamid M, Achenbach S, Asteggiano R, Barili F, Borger MA, Carrel T, Collet JP, Foldager D, Habib G, Hassager C, Irs A, Jung B, Jahangiri M, Katus HA, Koskinas KC, Massberg S, Mueller CE, Nielsen JC, Pibarot P, Rakisheva A, Roffi M, Rubboli A, Shlyakhto E, Siepe M, Sitges M, Sondergaard L, Sousa-Uva M, Tarantini G, Zamorano JL, Banchabi Y, Chilingaryan A, Metzler B, Rustamova Y, Shumavets V, Lancellotti P, Smajic E, Trendafilova-Lazarova D, Samardzic J, Karakyrinou M, Palecek T, Dahl JS, Meshaal MS, Palm K, Virtanen M, Bouleti C, Bakhutashvili Z, Boutsikou M, Kertész AB, Danielsen R, Topilsky Y, Golino P, Tuleutayev R, Elezi S, Kerimkulova A, Rudzitis A, Glaveckaite S, Sow R, Demarco DC, Bulatovic N, Aouad A, Van Den Brink R, Antova E, Beitnes JO, Ochala A, Ribeiros R, Vinereanu D, Irtyuga O, Ivanovic B, Simkova I, Gomez AG, Sarno G, Pedrazzini GB, Bsata W, Zakhama L, Korkmaz L. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart diseaseDeveloped by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB395
106. Schafbuch L, Wehbe M, Walle U, Merk D, Doll N. Mitral valve repair: Surgical techniques and approaches. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefässchirurgie.* 2019;33(3):175-187. doi:10.1007/S00398-019-0312-8/FIGURES/8
107. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe.* 2013;7(2):76-90. doi:10.1007/S12181-013-0488-1

108. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303-371. doi:10.1016/J.ECHO.2017.01.007
109. Enriquez-Sarano M, Miller FA, Hayes SN, Bailey KR, Tajik AJ, Seward JB. Effective mitral regurgitant orifice area: Clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):703-709. doi:10.1016/0735-1097(94)00434-R
110. Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, Nef H, Eggebrecht H, Boekstegers P, Wöhrle J, Ince H, Möllmann H, Stellbrink C, Hausleiter J, v. Bardeleben S, Kelm M, Elsässer A. Interventional therapy for AV valve disease—focus on mitral valve regurgitation: Position paper of the German Cardiac Society. *Kardiologe*. 2018;12(2):128-144. doi:10.1007/S12181-018-0232-Y/TABLES/6
111. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe*. Published online 2013. doi:10.1007/S12181-013-0488-1
112. Zoghbi WA. Quantification of Severity of Mitral regurgitation With the New ASE Guidelines Case Studies. Published 2018. Accessed February 10, 2022. www.asecho.org/vrcases
113. Hagendorff A, Stöbe S. Basiswissen Echokardiografie. *Basiswissen Echokardiografie*. Published online 2021. doi:10.1016/C2019-0-00265-8
114. Antoine C, Benfari G, Michelena HI, Maalouf JF, Nkomo VT, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Clinical Outcome of Degenerative Mitral Regurgitation: Critical Importance of Echocardiographic Quantitative Assessment in Routine Practice. *Circulation*. 2018;138(13):1317-1326. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033173
115. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff H V., Tajik AJ. Quantitative Determinants of the Outcome of Asymptomatic Mitral Regurgitation. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041451>. 2005;352(9):875-883. doi:10.1056/NEJMoa041451
116. Benfari G, Antoine C, Essayagh B, Batista R, Maalouf J, Rossi A, Grigioni F, Thapa P, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Functional Mitral Regurgitation Outcome and Grading in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Cardiovasc Imaging*. 2021;14(12):2303-2315. doi:10.1016/J.JCMG.2021.05.017
117. Faza NN, Chebrolu LB, El-Tallawi KC, Zoghbi WA. An Integrative, Multiparametric Approach to Mitral Regurgitation Evaluation: A Case-Based Illustration. *Case Reports*. 2022;4(19):1231-1241. doi:10.1016/J.JACCAS.2022.07.013
118. MITRALINSUFFIZIENZ - Echokurs Graz by TE-CARDIO. Accessed February 6, 2023. <https://www.echokursgraz.at/online-calculator/mitralinsuffizienz/>

119. Nishimura R, Otto C, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Fleisher L, Jneid H, Mack M, McLeod C, O'Gara P, Rigolin V, Sundt T, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-289. doi:10.1016/J.JACC.2017.03.011
120. Tribouilloy C, Rusinaru D, Szymanski C, Mezghani S, Fournier A, Lévy F, Peltier M, Ben Ammar A, Carmi D, Remadi JP, Caus T, Touati G. Predicting left ventricular dysfunction after valve repair for mitral regurgitation due to leaflet prolapse: additive value of left ventricular end-systolic dimension to ejection fraction. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(9):702-710. doi:10.1093/EJECHOCARD/JER128
121. Harb S, Griffin B. Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(8). doi:10.1007/S11886-017-0883-5
122. De Bonis M, Al-Attar N, Antunes M, Borger M, Casselman F, Falk V, Folliguet T, lung B, Lancellotti P, Lentini S, Maisano F, Messika-Zeitoun D, Muneretto C, Pibarot P, Pierard L, Punjabi P, Rosenhek R, Suwalski P, Vahanian A, Wendler O, Prendergast B. Surgical and interventional management of mitral valve regurgitation: A position statement from the European society of cardiology working groups on cardiovascular surgery and valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2016;37(2):133-139. doi:10.1093/eurheartj/ehv322
123. Castillo J, Anyanwu A, Fuster V, Adams D. A near 100% repair rate for mitral valve prolapse is achievable in a reference center: implications for future guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(2):308-312. doi:10.1016/J.JTCVS.2011.12.054
124. David T, Armstrong S, McCrindle B, Manlhiot C. Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Circulation*. 2013;127(14):1485-1492. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000699
125. Maisano F, Alfieri O, Banai S, Buchbinder M, Colombo A, Falk V, Feldman T, Franzen O, Herrmann H, Kar S, Kuck KH, Lutter G, Mack M, Nickenig G, Piazza N, Reisman M, Ruiz C, Schofer J, Søndergaard L, Stone G, Taramasso M, Thomas M, Vahanian A, Webb J, Windecker S, Leon M. The future of transcatheter mitral valve interventions: competitive or complementary role of repair vs. replacement? *Eur Heart J*. 2015;36(26):1651-1659. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHV123
126. Feldman T, Wasserman H, Herrmann H, Gray W, Block P, Whitlow P, St Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn T, Condado J, Foster E. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2134-2140. doi:10.1016/J.JACC.2005.07.065
127. Whitlow P, Feldman T, Pedersen W, Lim S, Kipperman R, Smalling R, Bajwa T, Herrmann H, Lasala J, Maddux J, Tuzcu M, Kapadia S, Trento A, Siegel R, Foster E, Glower D, Mauri L, Kar S. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(2):130-139. doi:10.1016/J.JACC.2011.08.067

128. Coutinho G, Antunes M. Mitral valve repair for degenerative mitral valve disease: surgical approach, patient selection and long-term outcomes. *Heart*. 2017;103(21):1663-1669. doi:10.1136/HEARTJNL-2016-311031
129. Lim DS, Reynolds M, Feldman T, Kar S, Herrmann H, Wang A, Whitlow P, Gray W, Grayburn P, Mack M, Glower D. Improved functional status and quality of life in prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after transcatheter mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):182-192. doi:10.1016/J.JACC.2013.10.021
130. Kar S, Feldman T, Qasim A, Trento A, Kapadia S, Pedersen W, Lim S, Kipperman R, Smalling R, Bajwa T, Hermann H, Hermiller J, Lasala J, Reisman M, Glower D, Mauri L, Whitlow P. Five-year outcomes of transcatheter reduction of significant mitral regurgitation in high-surgical-risk patients. *Heart*. 2019;105(21):1622-1628. doi:10.1136/HEARTJNL-2017-312605
131. David TE, David CM, Tsang W, Lafreniere-Roula M, Manlihot C. Long-Term Results of Mitral Valve Repair for Regurgitation Due to Leaflet Prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(8):1044-1053. doi:10.1016/J.JACC.2019.06.052
132. Mirabel M, lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde JL, Butchart E, Ravaut P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007;28(11):1358-1365. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHM001
133. Scott E, Rotar E, Charles E, Lim S, Ailawadi G. Surgical versus transcatheter mitral valve replacement in functional mitral valve regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2021;10(1):75-84. doi:10.21037/ACS-2020-MV-217
134. Geidel S, Schmoeckel M. Impact of failed mitral clipping on subsequent mitral valve operations. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(1):56-63. doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2013.07.038
135. Mauri L, Foster E, Glower D, Apruzzese P, Massaro J, Herrmann H, Hermiller J, Gray W, Wang A, Pedersen W, Bajwa T, Lasala J, Low R, Grayburn P, Feldman T. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):317-328. doi:10.1016/J.JACC.2013.04.030
136. Mangieri A, Laricchia A, Giannini F, Gallo F, Kargoli F, Ladanyi A, Testa L, Colombo A, Latib A. Emerging Technologies for Percutaneous Mitral Valve Repair. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6. doi:10.3389/FCVM.2019.00161
137. Kon N, Riley R. Mitral Valve Repair. CTSNet. doi:10.25373/CTSNET.21357597
138. Gammie JS, Chikwe J, Badhwar V, Thibault DP, Vemulapalli S, Thourani VH, Gillinov M, Adams DH, Rankin JS, Ghoreishi M, Wang A, Ailawadi G, Jacobs JP, Suri RM, Bolling SF, Foster NW, Quinn RW. Isolated Mitral Valve Surgery: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(3):716-727. doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2018.03.086
139. Westaby JD, Sheppard MN, Westaby JD, Sheppard · M N. Mitral Valve Pathology. *Mitral Valve Dis*. Published online 2021:97-111. doi:10.1007/978-3-030-67947-7_8
140. Detter C, Boehm DH, Reichenspurner H. Minimally invasive valve surgery: different techniques and approaches. *Expert Rev Cardiovasc Ther*.

2004;2(2):239-251. doi:10.1586/14779072.2.2.239

141. Praet KM Van, Kempfert J, Jacobs S, Stamm C, Akansel S, Kofler M, Sündermann SH, Nazari Shafti TZ, Jakobs K, Holzendorf S, Unbehaun A, Falk V. Mitral valve surgery: current status and future prospects of the minimally invasive approach. <https://doi.org/10.1080/17434440.2021.1894925>. 2021;18(3):245-260. doi:10.1080/17434440.2021.1894925
142. Nissen AP, Miller CC, Thourani VH, Woo YJ, Gammie JS, Ailawadi G, Nguyen TC. Less Invasive Mitral Surgery Versus Conventional Sternotomy Stratified by Mitral Pathology. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(3):819-827. doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2020.05.145
143. Ziemer G, Haverich A, Mohr FW, Garbade J. *Herzchirurgie - Die Eingriffe Am Herzen Und Den Herznahen Gefäßen, 3. Auflage, Kapitel 24: Alternative Zugangswege Und Minimal-Invasive Herzchirurgie*. Springer-Verlag; 2009; ISBN 978-3-540-79712-8
144. Sündermann S, Sromicki J, Rodriguez Cetina Bieffer H, Seifert B, Holubec T, Falk V, Jacobs S. Mitral valve surgery: right lateral minithoracotomy or sternotomy? A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(5):1989-1995.e4. doi:10.1016/J.JTCVS.2014.01.046
145. Svensson LG, Atik FA, Cosgrove DM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Jin U, Gillinov AM, Griffin B, Navia JL, Mihaljevic T, Lytle BW. Minimally invasive versus conventional mitral valve surgery: a propensity-matched comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(4). doi:10.1016/J.JTCVS.2009.09.038
146. Korsik E, Balga I, Zakhary WZA, Ender J, Forner AF. Incidence of acute and persistent postoperative pain in cardiac surgery after sternotomy and lateral thoracotomy using a fast track protocol. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:S108. doi:10.1053/j.jvca.2019.07.057
147. Iribarne A, Easterwood R, Russo M, Chan E, Smith C, Argenziano M. Comparative effectiveness of minimally invasive versus traditional sternotomy mitral valve surgery in elderly patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(4 Suppl). doi:10.1016/J.JTCVS.2011.10.090
148. Raja SG, Navaratnarajah M. Impact of minimal access valve surgery on clinical outcomes: current best available evidence. *J Card Surg*. 2009;24(1):73-79. doi:10.1111/J.1540-8191.2008.00744.X
149. Ali JM, Abu-Omar Y. Minimally invasive cardiac surgery—a Fad or the Future? *J Thorac Dis*. 2021;13(3):1882-1885. doi:10.21037/JTD-2020-MICS-12
150. Doenst T, Diab M, Sponholz C, Bauer M, Färber G. The Opportunities and Limitations of Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(46):777-784. doi:10.3238/ARZTEBL.2017.0777
151. Liu S, Wu C. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: A systematic update of the evidence. *Anesth Analg*. 2007;104(3):689-702. doi:10.1213/01.ANE.0000255040.71600.41
152. Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, Schwartz CF, Ursomanno P, Ribakove GH, Galloway AC, Colvin SB. Minimally invasive reoperative isolated valve surgery: early and mid-term results. *J Card Surg*. 2006;21(3):240-244. doi:10.1111/J.1540-

8191.2006.00271.X

153. Gulbins H, Pritisanac A, Hannekum A. Minimally invasive heart valve surgery: already established in clinical routine? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004;2(6):837-843. doi:10.1586/14779072.2.6.837
154. Soltész EG, Cohn LH. Minimally invasive valve surgery. *Cardiol Rev*. 2007;15(3):109-115. doi:10.1097/01.CRD.0000233769.92470.75
155. Praet KM Van, Kofler M, Montagner M, Heck R, Eggert-Doktor D, Stamm C, Unbehaun A, Jacobs S, Falk V, Kempfert J. Minimally invasive mitral valve repair using external clamping— pearls and pitfalls. *J Vis Surg*. 2020;6(0):45-45. doi:10.21037/JOVS-2019-17
156. Van Praet KM, Stamm C, Sündermann SH, Meyer A, Unbehaun A, Montagner M, Shafti TZN, Jacobs S, Falk V, Kempfert J. Minimally Invasive Surgical Mitral Valve Repair: State of the Art Review. *Interv Cardiol Rev*. 2018;13(1):14. doi:10.15420/ICR.2017:30:1
157. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-349. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2007.11.008
158. Rochon J, Gondan M, Kieser M. To test or not to test: Preliminary assessment of normality when comparing two independent samples. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12. doi:10.1186/1471-2288-12-81
159. Kubitz JC, Schulte-Uentrop L, Zoellner C, Lemke M, Messner-Schmitt A, Kalbacher D, Sill B, Reichenspurner H, Koell B, Girdauskas E. Establishment of an enhanced recovery after surgery protocol in minimally invasive heart valve surgery. *PLoS One*. 2020;15(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0231378
160. Sá MPBO, Van den Eynde J, Cavalcanti LRP, Kadyraliev B, Enginoev S, Zhigalov K, Ruhparwar A, Weymann A, Dreyfus G. Mitral valve repair with minimally invasive approaches vs sternotomy: A meta-analysis of early and late results in randomized and matched observational studies. *J Card Surg*. 2020;35(9):2307-2323. doi:10.1111/JOCS.14799
161. Kamal YA, Hassanein A. Do perioperative protocols of enhanced recovery after cardiac surgery improve postoperative outcome? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020;30(5):706-710. doi:10.1093/ICVTS/IVAA001
162. Wilmore DW, Sawyer F, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ*. 2001;322(7284):473-476. doi:10.1136/BMJ.322.7284.473
163. Gebauer A, Petersen J, Konertz J, Brickwedel J, Schulte-Uentrop L, Reichenspurner H, Girdauskas E. Enhanced Recovery After Cardiac Surgery: Where Do We Stand? *Curr Anesthesiol Rep*. Published online 2021. doi:10.1007/S40140-021-00455-4
164. Ettema RGA, Peelen LM, Schuurmans MJ, Nierich AP, Kalkman CJ, Moons KGM. Prediction Models for Prolonged Intensive Care Unit Stay After Cardiac Surgery. *Circulation*. 2010;122(7):682-689. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.926808
165. Atoui R, Ma F, Langlois Y, Morin JF. Risk Factors for Prolonged Stay in the Intensive Care Unit and on the Ward After Cardiac Surgery. *J Card Surg*.

2008;23(2):99-106. doi:10.1111/J.1540-8191.2007.00564.X

166. Alnajar A, Chatterjee S, Chou BP, Khabsa M, Rippstein M, Lee VV, La Pietra A, Lamelas J. Current Surgical Risk Scores Overestimate Risk in Minimally Invasive Aortic Valve Replacement. *Innovations (Phila)*. 2021;16(1):43-51. doi:10.1177/1556984520971775
167. Moscarelli M, Fattouch K, Casula R, Speziale G, Lancellotti P, Athanasiou T. What Is the Role of Minimally Invasive Mitral Valve Surgery in High-Risk Patients? A Meta-Analysis of Observational Studies. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(3):981-989. doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2015.08.050
168. Moscarelli M, Bianchi G, Margaryan R, Cerillo A, Farneti P, Murzi M, Solinas M. Accuracy of EuroSCORE II in patients undergoing minimally invasive mitral valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21(6):748-753. doi:10.1093/ICVTS/IVV265
169. Zakhary W, Turton EW, Flo Forner A, von Aspern K, Borger MA, Ender JK. A comparison of sufentanil vs. remifentanil in fast-track cardiac surgery patients. *Anaesthesia*. 2019;74(5):602-608. doi:10.1111/anae.14572
170. Lison S, Schill M, Conzen P. Fast-Track Cardiac Anesthesia: Efficacy and Safety of Remifentanil Versus Sufentanil. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21(1):35-40. doi:10.1053/j.jvca.2006.03.011
171. Graß C, Stretti F, Zakhary W, Turton E, Sgouropoulou S, Mende M, Ender J. Impact of the post-anesthetic care unit opening hours on fast-track success in cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(2):155-164. doi:10.23736/S0375-9393.16.11308-2
172. Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2612-2618. doi:10.1097/CCM.0B013E3182282A5A
173. Rothaar RC, Epstein SK. Extubation failure: magnitude of the problem, impact on outcomes, and prevention. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9(1):59-66. doi:10.1097/00075198-200302000-00011
174. Melton N, Lazar J, Childers W, Anderson D, Jaik N, Loran D, Woods C, Mumtaz M. Preventing Respiratory Failure After Cardiac Surgery Using Post-extubation Bilevel Positive Airway Pressure Therapy. *Cureus*. 2019;11(3). doi:10.7759/CUREUS.4236
175. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867-903. doi:10.1164/AJRCCM.165.7.2105078
176. Guarracino F, Bertini P. To ICU or not to ICU: tailoring postoperative care in the face of reduced resources and increased morbidity. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(2):134-135. doi:10.23736/S0375-9393.16.11803-6
177. Bein T, Pfeifer M. Intensivbuch Lunge und Beatmung von der Pathophysiologie zur Strategie der Intensivtherapie. In: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsges. mbH & Co. KG. 2015; ISBN 9783954662128.
178. Gruber P, Gomersall C, Leung P, Joynt G, Ng SK, Ho KM, Underwood M. Randomized controlled trial comparing adaptive-support ventilation with pressure-regulated volume-controlled ventilation with automode in weaning patients after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;109(1):81-87.

doi:10.1097/ALN.0B013E31817881FC

179. Brunner J, Galotti A. Adaptive Support Ventilation (ASV). *Minerva Anesthesiol.*:2002; PMID 12029247.
180. Zhu F, Gomersall CD, Ng SK, Underwood MJ, Lee A. A randomized controlled trial of adaptive support ventilation mode to wean patients after fast-track cardiac valvular surgery. *Anesthesiology*. 2015;122(4):832-840. doi:10.1097/ALN.0000000000000589
181. Sulzer CF, Chioléro R, Chassot PG, Mueller XM, Revely JP. Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery: a randomized controlled study. *Anesthesiology*. 2001;95(6):1339-1345. doi:10.1097/00000542-200112000-00010
182. Dongelmans DA, Veelo DP, Binnekade JM, De Mol BAJM, Kudoga A, Paulus F, Schultz MJ. Adaptive support ventilation with protocolized de-escalation and escalation does not accelerate tracheal extubation of patients after nonfast-track cardiothoracic surgery. *Anesth Analg*. 2010;111(4):961-967. doi:10.1213/ANE.0B013E3181EFB316

10. Eidesstattlich Versicherung

„Ich, Solveig Hirsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Identifikation von Risikofaktoren für einen erfolglosen Fast-Track-Verlauf nach minimalinvasiver Mitralklappenreparatur“ („Analysis of Risk Factors for an unsuccessful Fast-Track course following Minimally Invasive Surgical Mitral Valve Repair“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

11. Anteilserklärung

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Van Praet KM, Kofler M, Hirsch S, Akansel S, Hommel M, Sündermann SH, Meyer A, Jacobs S, Falk V, Kempfert J. Factors associated with an unsuccessful fast-track course following minimally invasive surgical mitral valve repair. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Band 62, Heft 4 am 07.09.2022. doi: 10.1093/ejcts/ezac451. PMID: 36069638.

Beitrag im Einzelnen:

Ich war im Rahmen der erfolgten Publikation maßgeblich an der Gewinnung der analysierten Patientendaten beteiligt. Hierzu erfolgte die systematische Auswertung elektronischer Patientenakten und die anschließende Dokumentation in der Red Cap Datenbank, sowie Organisation der Datenbank in Red Cap und Excel. Die auf Grundlage dieser Datenbank erfolgte statistische Auswertung ergab die in den Tabellen 1, 2, 3, 4 und 5 dargestellten publizierten Ergebnisse. Aus dem Methodikteil meiner Arbeit mit Zusammensetzung der Studienpopulation ist Bild 1 der Publikation entstanden. Zudem stellte ich eine Auswahl an Studien zusammen und erarbeitete die Literaturquellen, die im Diskussionsteil unserer publizierten Arbeit im Text diskutiert worden sind.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

12. Tabellarischer Lebenslauf

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

13. Publikationsliste

Van Praet KM, Kofler M, Hirsch S, Akansel S, Hommel M, Sündermann SH, Meyer A, Jacobs S, Falk V, Kempfert J. Factors associated with an unsuccessful fast-track course following minimally invasive surgical mitral valve repair.
Eur J Cardiothorac Surg. 2022 Sep 2;62(4):ezac451. doi: 10.1093/ejcts/ezac451.
PMID: 36069638.

Hirsch S, David M. Inanspruchnahme des Kreißsaals durch „ambulante Notfälle“ – Ergebnisse einer retrospektiven Pilotstudie in Berlin.
FRAUENARZT 2020 Heft Nr. 2, S. 108 - 112

14. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jörg Kempfert, leitendem Oberarzt der Herzchirurgie am Deutschen Herzzentrum der Charité, für die Bereitstellung des Themas, die Gelegenheit zur Durchführung dieser Arbeit und die Betreuung bei der Erstellung.

Für die stete Unterstützung und Hilfe bei fachlichen Fragen bin ich Herrn Dr. med. Karel Van Praet sehr dankbar. Ich danke für die ausdauernde Betreuung und den steten wissenschaftlichen Austausch in der Umsetzung dieser Arbeit. Insbesondere in Bezug auf die Unterstützung im Rahmen der statistischen Auswertung und Beratung möchte ich Herrn Dr. med. Markus Kofler herzlich für all Seine Hilfe danken.

Ich bin für die Möglichkeit der Durchführung dieser spannenden Dissertation am Deutschen Herzzentrum der Charité sehr dankbar und danke allen Mitwirkenden für Ihre Mühen.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für Ihre uneingeschränkte Unterstützung.

15. Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Name, Vorname: Hirsch, Solveig
Emailadresse: solveig.hirsch@charite.de
Matrikelnummer: 223440
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Kempfert
Promotionsinstitution / Klinik: DHZC

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Solveig Hirsch innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 07.07.2020
- Termin 2: 22.03.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Explorativen Charakter der Studie hervorheben. Dementsprechend sind p-Werte explorativ/hypothesengenerierend zu bewerten.
- Von einer Adjustierung für multiples Testen wurde aufgrund des explorativen Studiensettings abgeraten.
- Nachvollziehbare Darstellung aller multivariablen Regressionmodelle.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 22.02.2023

Name des Beraters\der Beraterin: Kerstin Rubarth



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

