

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
(Direktor Prof. Dr. med. J. Cremer)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Inzidenz des perioperativen Lungenödems nach minimal-
invasiver im Vergleich zur konventionellen
Mitralklappenchirurgie: Eine retrospektive
Single Center Studie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

MAIKE ALICE KORNHUBER
aus **Frankfurt am Main**

Kiel 2020

1. Berichterstatter*in: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Pühler, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
2. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Thorsten Feldkamp, Klinikum Hann. Münden
Nephrologisches Zentrum Niedersachsen

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 26.08,2021

gez.: Prof. Dr. med. Georg Lutter, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VII
1. Einleitung	
1.1. Historie und heute - chirurgische Versorgung des Herzens mit Fokus Mitralklappe.....	1
1.2. Anatomie der Mitralklappe.....	3
1.3. Ätiologie und Pathologie der Mitralklappenstenose.....	4
1.4. Ätiologie und Pathologie der Mitralklappeninsuffizienz.....	5
1.4.1. Primäre Mitralklappeninsuffizienz.....	5
1.4.2. Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz.....	7
1.5. OP-Indikationen – Leitlinien.....	7
1.5.1. Indikationen -Primäre Mitralklappeninsuffizienz.....	8
1.5.2. Indikationen -Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz.....	9
1.5.3. Indikationen -Mitralklappenstenose.....	9
1.6. (Re-Expansions-) Lungenödem.....	10
1.7. Fragestellung.....	13
2. Patienten und Methoden	
2.1. Patientenkollektiv.....	14
2.2. Methoden der Datenerhebung	14
2.3. Präoperative Datenerhebung	17
2.4. Intraoperative Datenerhebung.....	19
2.5. Postoperative Datenerhebung.....	19
2.6. Primäre und sekundäre Endpunkte.....	20
2.7. OP-Methoden.....	20
2.8. Statistische Auswertung.....	24
3. Ergebnisse	
3.1. Patienten mit Lungenödem.....	29
3.2. Präoperativ erhobene klinische und demographische Patientendaten.....	29
3.2.1. Präoperative Daten der MIC- und MAC-Gruppe.....	29
3.2.2. Präoperative Daten der Patienten mit und ohne unilaterales Lungenödem..	32
3.2.3. Präoperative Daten der Patienten mit und ohne bilaterales Lungenödem....	33
3.3. Intraoperativ erhobene Patientencharakteristika.....	35
3.3.1. Intraoperative Daten der MIC- und MAC-Gruppe.....	35

3.3.2.	Intraoperative Daten der Patienten mit und ohne unilaterales Lungenödem.....	38
3.3.3.	Intraoperative Daten der Patienten mit und ohne bilaterales Lungenödem..	39
3.4.	Postoperativ erhobene Patientencharakteristika.....	40
3.4.1.	Postoperative Daten der MIC- und MAC-Gruppe.....	40
3.4.2.	Postoperative Daten der Patienten mit und ohne unilaterales Lungenödem.....	42
3.4.3.	Postoperative Daten der Patienten mit und ohne bilaterales Lungenödem...	43
3.5.	30-Tages-Letalität, EuroSCORE und Follow-up.....	44
3.5.1.	Gruppe MIC versus MAC.....	44
3.5.1.1	30-Tages-Überleben und Überlebenszeit bis zum Follow-up nach Matching.....	45
3.5.2.	Gruppe UPE versus Non-UPE.....	45
3.5.3.	Gruppe BPE versus Non-BPE.....	47
3.6.	Geschätzte Überlebenszeit - Kaplan-Meier-Verfahren.....	48
3.6.1.	Gruppe MIC versus MAC.....	48
3.6.1.1.	Gruppe MIC versus MAC nach Matching.....	49
3.6.2.	Konventionell operierte Patienten – BPE versus Non-BPE.....	50
3.6.3.	Konventionell operierte Patienten – MKR versus MKE.....	51
3.6.4.	Minimal-invasive Patienten – UPE versus Non-UPE.....	52
3.6.5.	Minimal-invasive Patienten – MKR versus MKE.....	53
3.7.	Logistische Regressionsanalyse.....	54
3.7.1.	Gruppe UPE versus Non-UPE.....	54
3.7.2.	Gruppe BPE versus Non-BPE.....	55
4.	Diskussion	
4.1.	Diskussion der Methoden – Stärken und Limitationen.....	56
4.2.	Diskussion der Ergebnisse.....	58
4.2.1.	MIC versus MAC.....	58
4.2.2.	UPE versus Non-UPE.....	62
4.2.3.	BPE versus Non-BPE.....	67
4.3.	Ausblick und zukünftige Arbeiten.....	76
5.	Zusammenfassung.....	78
6.	Literaturverzeichnis.....	81
7.	Danksagung.....	92
8.	Eidesstattliche Erklärung.....	93

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
ACC	aortic cross-clamp, Aortenkreuzklemme
ACE	Angiotensin Converting Enzyme, Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACVB	aorto-coronary venous bypass, Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
aHT	arterieller Hypertonus
art.	Arteriell
AP	anterior-posterior, Richtung des Strahlengangs durch den Körper
ARDS	acute respiratory distress syndrome, Schocklunge, akutes Lungenversagen
ASE	American Society of Echocardiography
ASD	Atrium-Septum-Defekt
AT ₁	Angiotensin 1
BMI	Body-Mass-Index
BPE	bilateral pulmonary edema , beidseitiges Lungenödem
BPEs	Patienten mit beidseitigem Lungenödem
bspw.	Beispielsweise
CABG	coronary artery bypass grafting, Aortokoronarer Bypass
CBP	cardiopulmonary bypass, kardiopulmonaler Bypass
CS	cell saver, autologes Blutrückgewinnungssystem
chron.	Chronisch
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag(e)
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Europäische Vereinigung für Herz-Thorax-Chirurgie
EAE	European Association of Echocardiography
ECLS	extrakorporaler Life-Support
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Enzymimmunoassay
enaio®	Dokumentenmanagementsystem, Schnittstelle zu Agfa ORBIS, Software von OPTIMAL SYSTEMS, Berlin
ESC	European Society of Cardiology, Europäische Gesellschaft für Kardiologie
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score
Exitus in tabula	Tod auf dem Operationstisch
FFP	fresh frozen plasma, gefrorenes Frischplasma
FIO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	functional residual capacity, funktionelle Residualkapazität
h	Stunde(n)
HLM	Herz-Lungen-Maschine

HZV	Herz-Zeit-Volumen
KH	Krankenhaus
IABP	intraaortale Ballonpumpe
IBM SPSS Statistics	Statistik- und Analyse-Software der Softwarefirma IBM (International Business Machines Corporation)
IDDM	insulinabhängiger Diabetes mellitus
IL	Interleukin
IS	Inotropie Score
ITS	Intensivstation
KH	Krankenhaus
KI	1. Kontraindikation 2. Konfidenzintervall
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	linker Herzvorhof
LV	linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
MAZE-Operation	chirurgisches Ablationsverfahren bei VHF, maze= engl. Labyrinth
MAC	konventionelle Mitralklappenversorgung
MAC-Patienten	konventionell über Sternotomie operierte Patienten
MIC	minimal-invasive Mitralklappenversorgung
MIC-Patienten	minimal-invasiv über rechts-anterolaterale Minithorakotomie operierte Patienten
Milrinon	Phosphodiesterase-III-Hemmer
min	Minuten
MK	Mitralklappe
MKE	Mitralklappenersatz
MKI	Mitralklappeninsuffizienz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MKS	Mitralklappenstenose
MOV	Multiorganversagen
mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
n	Anzahl
Non-BPE	Patienten ohne beidseitiges Lungenödem
Non-UPE	Patienten ohne einseitiges Lungenödem
OP	Operation
OR	Odds Ratio, Chancenverhältnis, Quotenverhältnis
ORBIS	Krankenhausinformationssystem von Afga-HealthCare GmbH, Bonn, Agfa-Gevaert Group
p	p-Wert, Irrtumswahrscheinlichkeit
PA	posterior-anterior, Richtung des Strahlengangs durch den Körper
PAHT	pulmonal-arterielle Hypertonie
PAP	pulmonary artery pressure, pulmonal-arterieller Druck
PEEP	positive endexpiratory pressure, positiver endexpiratorischer Druck
Perfan®	Phosphodiesterase-III-Hemmer, Wirkstoff: Enoximon
PFO	persistierendes Foramen ovale

pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PM	Papillarmuskel
PMC	percutaneous mitral commissurotomy, perkutane Mitralkommissurotomie
PPD	postoperative pulmonal dysfunction, postoperative pulmonale Dysfunktion
präop.	Präoperativ
PS	Propensity Score
QIMS	Qualitäts-Informationen-Management-System, IT-Service terraconnect e.K.
RCT	randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
Rea	Reanimation
RF	Risikofaktor(en)
RPE	re-expansion pulmonary edema, Re-Expansionslungenödem
RV	1. rechter Ventrikel 2. Residualvolumen
RVF	rechtsventrikuläre Funktion
SMD	standardized mean difference, standardisierte Mittelwertsdifferenz
SR	Sinusrhythmus
sek.	Sekundär
TEE	transesophageal echocardiography, transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat
TLC	total lung capacity, Totale Lungenkapazität
TNF	Tumornekrosefaktor
u.a.	unter anderem
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
UPC	unilateral pulmonary congestion, einseitige Lungenstauung
UPE	unilateral pulmonary edema, einseitiges Lungenödem
UPEs	Patienten mit einseitigem Lungenödem
V.	Vene
VEL	Vollelektrolytlösung, kristalloide Infusionslösung
VC	vital capacity, Vitalkapazität
VHF	Vorhofflimmern
VSD	Ventrikelseptumdefekt
Z.n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Röntgen-Thorax- Aufnahmen

- a. Röntgenbild: unilaterales rechtsseitiges Lungenödem nach minimal-invasiver Mitralklappenoperation
- b. Röntgenbild: bilaterales Lungenödem nach konventioneller Mitralklappenoperation

Abbildung 2: Intraoperative Fotografie einer rechtsanterolateralen Minithorakotomie mit Tissue-Retraktor bei minimal-invasiver Mitralklappenoperation

Abbildung 3: Intraoperative Fotografie des OP-Situs bei minimal-invasiver Mitralklappenhirurgie

Abbildung 4: Intraoperative Fotografie einer medianen Sternotomie mit Retraktor bei konventioneller Mitralklappenchirurgie

Abbildung 5: Baumdiagramm über die Inzidenz des unilateralen Lungenödems in der MIC-Gruppe und des bilateralen Lungenödems in der MAC-Gruppe

Abbildung 6: 30-Tages-Letalität vor und nach Matching von MIC- versus MAC-Patienten

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve– MIC versus MAC

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve– MIC versus MAC nach Matching

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve– BPE versus Non-BPE

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve– MKR versus MKE bei konventioneller Operation

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve– UPE versus Non-UPE

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve– MKR versus MKE bei minimal-invasiver Operation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung der Mitralklappenstenose
Tabelle 2:	Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier
Tabelle 3:	EuroSCORE-Tabelle
Tabelle 4:	Normalwerte von Kreatinin und CRP
Tabelle 5:	In das Propensity Score Modell eingeschlossene präoperative Variablen
Tabelle 6:	Präoperative Stammdaten von MIC- und MAC-Patienten
Tabelle 7:	Präoperative Stammdaten von UPE- und Non-UPE-Patienten
Tabelle 8:	Präoperative Stammdaten von BPE- und Non-BPE-Patienten
Tabelle 9:	Intraoperativ erhobene Daten von MIC- und MAC-Patienten
Tabelle 10:	Intraoperativ erhobene Daten von UPE- und Non-UPE-Patienten
Tabelle 11:	Intraoperativ erhobene Daten von BPE- und Non-BPE-Patienten
Tabelle 12:	Postoperativ erhobene Daten von MIC- und MAC-Patienten
Tabelle 13:	Postoperativ erhobene Daten von UPE- und Non-UPE-Patienten
Tabelle 14:	Postoperativ erhobene Daten von BPE- und Non-BPE-Patienten
Tabelle 15:	Follow-up, 30-Tages-Letalität und EuroSCORE der MAC- und MIC-Gruppe
Tabelle 16:	Präoperative Daten von MIC- und MAC-Patienten nach Matching
Tabelle 17:	Follow-up, 30-Tages-Letalität und EuroSCORE der UPE- und Non-UPE-Gruppe
Tabelle 18:	Follow-up, 30-Tages-Letalität und EuroSCORE der BPE- und Non-BPE-Gruppe
Tabelle 19:	Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse– Prädiktoren für das Auftreten eines BPE
Tabelle 20:	Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse– Prädiktoren für das Auftreten eines UPE

1. Einleitung

1.1. Historie und Gegenwart – chirurgische Versorgung des Herzens mit Fokus Mitralklappe

Die chirurgische Versorgung des Herzens hat seit ihren Anfängen im späten 19. Jahrhundert einen beeindruckenden Wandel erfahren. Im Gegensatz zu den damals noch selten durchgeführten experimentellen wie auch riskanten Interventionen mit sehr hoher Letalität, nehmen herzchirurgische Eingriffe heute einen festen Platz im klinischen Alltag ein (1, 2). Allein im Jahr 2019 wurden 100 446 Herzoperationen an 78 herzchirurgischen Zentren deutschlandweit durchgeführt (3). Davon 36 650 isolierte Herzklappenverfahren (3).

Die erste erfolgreiche praktische Durchführung einer Direktnaht am Herzen gelang dem Deutschen L. Rehn am 9. September 1896 in Frankfurt am Main an einem 22-jährigen Patienten mit Messerstichwunde im rechten Ventrikel (4, 5). Am 19. April 1897 konnte die erste erfolgreiche Naht des linken Ventrikels durch A. Parrozzani in Rom ausgeführt werden (5, 6). Der Beginn der Mitralklappenchirurgie folgte allerdings erst Jahre später.

Am 20. Mai 1923 wurde die erste erfolgreiche Mitralklappenoperation am lebenden Individuum durchgeführt. Dem Chirurgen E.C. Cutler und seinem kardiologischen Kollegen S.A. Levine gelang eine geschlossene transventrikuläre Valvulotomie der Mitralklappen an einer Patientin mit hochgradiger rheumatischer Mitralklappenstenose (MKS) (7, 8).

Nur zwei Jahre später operierte H.S. Souttar ebenfalls eine MKS, welche er mit seinem Finger zunächst palpizierte und anschließend sprengte. Auch wenn die Patientin überlebte, war dies seine erste und letzte Operation dieser Art (9, 10).

1932 begann der Chirurg G.D.W. Murray mit der experimentellen Herzklappen-Rekonstruktion. Am Menschen führte er die MKR mittels Venentransplantat aus der V. jugularis externa erstmals 1945 durch (11, 12).

1948 hatten die drei amerikanischen Chirurgen H. Smithy, C.P. Bailey und D.E. Harken unabhängig von- und kurz hintereinander beachtliche Erfolge bei der Behandlung der Mitralstenose mittels Valvulotomie zu verzeichnen. Die Behandlung der MKS hatte langsam Einzug in die klinische Praxis gefunden. Jedoch unterlagen die Eingriffe noch einem hohen Letalitätsrisiko (12-17).

Ein weiterer Durchbruch wurde mit der Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durch J.H. Gibbon erzielt. Diese Erfindung revolutionierte die Durchführung von Herzoperationen und brachte neue Möglichkeiten durch die vorübergehende "Stilllegung" des Herzens. Über 20 Jahre nach seinen

ersten Gedanken zu der extrakorporalen Blutoxygenierung führte Gibbon am 06. Mai 1953 in persona die weltweit erste erfolgreiche Herzoperation unter Einsatz einer HLM durch (18-20).

Heutzutage werden Operationen am Herzen regelhaft unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation durchgeführt. 2019 waren es etwa 71,44% aller Herzoperationen. Von den 36 650 Klappenprozeduren waren circa 55,11% mit Unterstützung der HLM (3). Man beachte dabei, dass inzwischen ein zunehmender Anteil – 2019: 16 655 Patienten – mittels perkutanem Katheterverfahren behandelt wird, welcher in der Regel ohne HLM erfolgt (3). Bei den chirurgischen Verfahren liegt der Anteil mit extrakorporaler Zirkulation höher.

Die erste Operation der Mitralklappe mit HLM erfolgte im Jahr 1957 durch C.W. Lillehei. Er war Wegbereiter der MK-Rekonstruktion mit seinem Konzept der Mitralklappenanuloplastik und läutete so das Zeitalter der rekonstruktiven Mitralklappenchirurgie ein (21-24).

Der erste Mitralklappenersatz wurde 1960 von Starr und Edwards implantiert. Sie entwickelten eine Klappenprothese, die sie in einer Studie erfolgreich etablieren konnten. Nur zwei von acht Patienten verstarben postoperativ. Schon damals kamen sie jedoch zu dem Schluss, dass ein Ersatz nur bei schwer eingeschränkten Patienten mit nicht rekonstruktionsfähiger Klappe indiziert sei (25). Diese Folgerung wurde in den folgenden Jahrzehnten in diversen Publikationen vielfach bestätigt. Die Bevorzugung der MKR ist heute in den Leitlinien verankert (26-31).

Der französische Herzchirurg A.F. Carpentier wird als Initiator der modernen Ära der Mitralklappenrekonstruktion betitelt. 1968 führte er einen Anuloplastikring ein, um die regelrechte physiologische Anatomie und Stabilität des Anulus fibrosus wiederherzustellen (32, 33). Mit seiner bahnbrechenden Arbeit "Cardiac valve surgery: the 'French Correction'" im Jahr 1983, veröffentlichte er nicht nur seine ausgeklügelte Technik zur MKR, sondern bot auch als Erster eine funktionelle Klassifikation der Mitralklappe in drei Typen unter Berücksichtigung pathophysiologischer Aspekte dar. Es folgte die "American correction" von G.M. Lawrie, die sich mehr einer funktionellen und weniger einer anatomischen Wiederherstellung der Mitralklappe bediente (21, 34, 35).

Auch in Bezug auf den operativen Zugangsweg gab es bei den MK-Operationen über die Jahre einen Wandel hin zu minimal-invasiven oder auch roboterassistierten Methoden (36, 37). Seit Mitte der 1990er wurden zusätzlich zu der medianen Sternotomie erstmalig minimal-invasive Eingriffe in der Herzchirurgie durchgeführt (38-41). Dabei ist der Begriff minimal-invasiv nicht auf eine einzige Methode beschränkt, sondern impliziert, dass eine kleinere thorakale Inzision durchgeführt wird, als bei der konventionellen medianen Sternotomie von Nöten ist (42).

Von den 2019 in Deutschland erfassten 7 604 isolierten Mitralklappenoperationen wurden 3 438 über einen minimal-invasiven Zugang operiert, 2 981 über Sternotomie und 1 140 über ein katheterbasiertes Verfahren. Bei allen anderen Klappenoperationen – mit Ausnahme der Aortenklappe– liegen die Zahlen noch verstärkt auf Seiten der Sternotomie, jedoch mit steigender Tendenz zugunsten anderer Zugangswege (3, 43).

Minimal-invasive Verfahren werden immer populärer. Dies begründet sich mitunter durch den technischen Fortschritt hinsichtlich Operationsinstrumenten und verbesserter Bildgebung mit der Möglichkeit zur Videoassistenz. Zudem gibt es immer mehr Erfahrungswerte sowie Expertise von Seiten der Anästhesie, Chirurgie und Kardiotechnik (36, 44).

Heutzutage gehören sowohl die MKR als auch der MKE zu Routineeingriffen der Herzchirurgie, wobei die Rekonstruktion als "Goldstandard" gilt (29). Im Vergleich zum Jahr 2007 haben die Zahlen durchgeführter Interventionen an der MK zugenommen. Zudem konnte, trotz steigendem Operationsalter mit oftmals einhergehender Zunahme von Komorbiditäten, eine Abnahme der intra- und postoperativen Letalität beobachtet werden (3, 43, 45). Ziele sind primär die anatomisch gerechte MKR mit Wiederherstellung der Klappengeometrie, Segelmobilität und Stabilität des Anulus fibrosus, alternativ die MKE bei irreparablen Klappenpathologien (31, 46).

1.2. Anatomie der Mitralklappe

Die Herzklappen dienen dem Erzielen eines gerichteten unidirektionalen Blutflusses. Das Öffnen und Schließen wird passiv durch die Druckverhältnisse beidseits der Klappen bestimmt. Grundsätzlich werden Gefäßklappen (Valva trunci pulmonalis und Valva aortae) und Vorhof-Kammer-Klappen (Valvae atrioventricularis sinistra und dextra) unterschieden.

Die Mitralklappe (MK, Valva atrioventricularis sinistra) trennt den linken Vorhof (LA, Atrium cordis sinistrum) und die linke Kammer (LV, Ventriculus cordis sinister). Sie besteht neben den zwei Segelklappen aus Klappenhalteapparat und Klappenring (Anulus fibrosus sinister), die gemeinsam eine funktionelle Einheit bilden.

Das anteriore (aortale) Segel liegt in fibröser Kontinuität mit der Aortenklappe. Während des Klappenschlusses in der Systole trifft das anteriore Klappensegel auf das Posteriore. Die Zone des Zusammentreffens wird als Koaptationsfläche, deren jeweiliges Ende als Kommissur (anterolateral und posteromedial) bezeichnet. Anteriores und posteriores (murales) Segel werden jeweils in drei Segmente unterteilt. Die dünnen Segel bestehen aus endokardüberzogenem Bindegewebe.

Der flexible Anulus fibrosus sinister dient der bindegewebigen Verankerung der Mitralklappe, zur mechanischen Stabilisierung und zur elektrischen Isolation. Er gehört zu den trennenden Elementen zwischen Vorhof und Ventrikel.

Der Klappenhalteapparat setzt sich aus Papillarmuskeln (PM) und Sehnenfäden (Chordae tendinae) zusammen. Letztere verbinden die Herzklappen mit den korrespondierenden PM (Mm. papillares subauricularis und subatrialis), an denen sie konfluierend ansetzen. Funktionell gesehen gehört zum Klappenhalteapparat noch der linksventrikuläre Myokardteil, an dem die PM ansetzen. Denn die –i.d.R. zwei– PM der MK sind Komponenten der linksventrikulären Wand (47-49).

Die normale Mitralklappenöffnungsfläche variiert je nach Quelle zwischen 4-6 cm² bis zu 10 cm² (50).

1.3. Ätiologie und Pathophysiologie der Mitralklappenstenose

Die Mitralklappenstenose (MKS) ist definiert als unzureichende Öffnung der Mitralklappe.

Auch wenn die rheumatische Endokarditis in Industrieländern deutlich seltener geworden ist, so ist sie weltweit dennoch die häufigste Ursache der MKS. Ein weitaus geringerer Anteil ist degenerativ oder kongenital bedingt.

Neben dem Cormier und Wilkins Score wird von der EAE/ASE die Einteilung der MKS nach den Kriterien Mitralklappenöffnungsfläche (cm²), mittlerer Druckgradient (mmHg) und systolischer pulmonalarterieller Druck (mmHg) empfohlen. Die Klassifizierung erfolgt dabei in eine leichte, moderate und schwere Form (51-53) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der Mitralklappenstenose

Schweregrad	leicht	moderat	schwer
Mitralklappenöffnungsfläche (cm ²)	>1,5	1,0-1,5	<1,0
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	<5	5-10	>10
sysPA (mmHG)	<30	30-50	>50

sysPA = systolischer pulmonalarterieller Druck

Pathophysiologisch betrachtet behindert die MKS durch einen erhöhten Widerstand die ausreichende Füllung des linken Ventrikels während der Diastole, was in einem erhöhtem linksatrialen Druck resultiert. Die enddiastolische Druckdifferenz zwischen LA und LV ist abhängig von dem Schweregrad der Stenose.

Kompensatorisch kommt es zu einer Hypertrophie und Dilatation des LA. Dies kann das Auftreten von Vorhofflimmern (VHF) begünstigen. Im Krankheitsverlauf wird der erhöhte linksatriale Druck stromaufwärts auf die Gefäße der Lunge fortgeleitet und es kommt dort zu einer reaktiven Vasokonstriktion der pulmonal-arteriellen Gefäße. Deren Folge ist eine pulmonale Hypertonie und somit eine Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast. Durch den gesteigerten hydrostatischen Druck in den Kapillaren kann es zu einem kardial bedingten Lungenödem kommen.

Rechtsherzhypertrophie und -dilatation resultieren aus der Anpassung an den erhöhten Strömungswiderstand im Lungenkreislauf. Bei fortschreitender Erkrankung und Ausschöpfung kompensatorischer Mechanismen ist eine mögliche Konsequenz die Rechtsherzinsuffizienz (51-53).

1.4. Ätiologie und Pathophysiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz (MKI) ist die zweithäufigste Klappenpathologie nach der Aortenklappenstenose und die zweithäufigste Indikation für eine Klappenoperation in Europa (54). Charakterisiert wird sie durch einen retrograden Blutfluss in der Systole vom LV in das LA aufgrund Schlussunfähigkeit der MK (55).

Es wird zwischen primärer und sekundärer MKI unterschieden. Mittel der Wahl zur Differenzierung ist die Echokardiographie (29, 56).

Eine andere Möglichkeit der Einteilung kann über den zeitlichen Verlauf (akut/chronisch) oder Ursache (ischämisch/nicht-ischämisch) erfolgen (26, 55).

1.4.1. Primäre Mitralklappeninsuffizienz

Bei der primären (organischen) Mitralklappeninsuffizienz sind eine oder mehrere Komponenten der Mitralklappe oder des Mitralklappenhalteapparates direkt betroffen.

Die normale Klappenfunktion erfordert eine harmonische Interaktion der miteinander verbundenen Komponenten. Deren Schädigung kann Insuffizienzen unterschiedlichen Ausmaßes zur Folge haben. Eine mögliche Klassifikation kann basierend auf der Klappenbeweglichkeit nach den Kriterien von Carpentier erfolgen (siehe Tabelle 2) (56-58).

Tabelle 2: Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier

Klassifikation	Defintion	Differentialdiagnose
Typ 1	Normale Klappenbeweglichkeit	Anulus-Dilatation, Segelperforation/-destruktion, Endokarditis, Kalzifizierung
Typ 2	Exzessive Klappenbeweglichkeit (Klappenprolaps)	Chordenruptur, PM-Ruptur, Elongation von Chorden und/oder PM
Typ 3a	Restriktive Klappenbeweglichkeit während der Diastole	Verdickte, starre Segel, Kommissurenfusion, verkürzte oder miteinander verwachsene
Typ 3b	Restriktive Klappenbeweglichkeit während der Systole	Chorden, dilatierter LV mit eingeschränkter Funktion

PM= Papillarmuskel, LV= linker Ventrikel

Die Ätiologie der primären chronischen MKI ist in den Industrieländern überwiegend degenerativ (Mitralklappenprolaps, Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom, Mitralklappenverkalkung). Seltener können auch Ischämie oder bakterielle/ rheumatische Endokarditis Ursache einer primären MKI sein (56). Mögliche Folgen sind PM-Ruptur/ -Elongation, MK-Prolaps oder Klappensegelperforation (59). Alle MKI-Ursachen beeinflussen die normale systolische Klappenkoaptation zwischen anterioren und posterioren Segeln (55). Die Pathophysiologie basiert auf der Schlussunfähigkeit der MK. Bei einer MKI ergibt sich in der Systole aufgrund der Klappenundichtigkeit eine unphysiologische Regurgitation von einem Teil des Schlagvolumens aus dem LV in das LA und somit eine Volumen- und Druckbelastung des LA und Lungenkreislaufes. Des Weiteren verringert sich das Blutvolumen, welches in den großen Körperkreislauf fließt. Kompensatorisch kommt es zur Dilatation und Hypertrophie des linken Herzens, einerseits zur Aufrechterhaltung des HZV, andererseits als Reaktion auf die gesteigerte Vorlast durch das "Pendelvolumen"(52, 55, 56, 60).

Die Dilatation des LV führt auch zu einer (progressiven) Dilatation des Anulus. Dadurch erzeugt die MKI vereinfacht beschrieben auch selbst eine MKI (58, 61).

Durch den Volumenrückstau kann es bei der Ausschöpfung der Kompensationsmechanismen zum pulmonalen Hypertonus und zur Rechtsherzbelastung kommen (58).

Im Falle einer akuten MKI, wie bspw. nach einem Myokardinfarkt oder Trauma, kommt es zu einer plötzlichen Volumenbelastung des linken Vorhofes, welcher sich in der Kürze nicht adäquat adaptieren kann. Auch der LV kann das reduzierte Schlagvolumen nicht ausreichend kompensieren. Die Patienten präsentieren sich mit Linksherzversagen (Dyspnoe, Tachypnoe, Lungenödem, Hypotension, Brustschmerz) bis hin zum kardiogenen Schock (58, 60, 62).

1.4.2. Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Bei der sekundären (funktionellen) Mitralklappeninsuffizienz ist die MK strukturell intakt. Die Insuffizienz resultiert aus einer veränderten Klappengeometrie durch extravalvuläre Erkrankungen, wie bspw. ischämische, dilatative oder idiopathische Kardiomyopathien (26, 56).

Multiple Mechanismen können die ordnungsgemäße Klappenkoaptation behindern. Eine globale LV-Dilatation infolge einer Kardiomyopathie kann sekundär dazu führen, dass die Klappen nicht richtig schließen, da die PM in ihren Ansätzen verschoben werden und dadurch über die Sehnenfäden Zug auf die MK-Segel ausüben, welche hierdurch in ihrer Bewegung eingeschränkt werden. Auch kann die Segelmotilität durch Infarzierung/Vernarbung der Papillarmuskeln oder ischämische linksventrikuläre Dysfunktion mit PM-Ansatzverschiebung eingeschränkt werden.

Ein weiterer häufig vorkommender Pathomechanismus ist die Dilatation des MK-Anulus und Halteapparats infolge LV-Dilatation. Dabei verliert der Anulus seine physiologische Sattelform und Kontraktionsfähigkeit, wodurch die Segel auseinanderweichen.

Über die Jahre kann, wie auch bei der primären MKI, eine Volumenbelastung des linken Vorhofs bis hin zur pulmonalen Hypertonie und Linksherzversagen die Folge sein.

Grundsätzlich können die Patienten lange asymptomatisch bleiben, abhängig von verschiedenen Faktoren wie bspw. der Compliance des linken Vorhofs. Im Falle einer ischämischen Herzkrankheit können die Symptome der Ischämie die der MKI dominieren (26, 58, 59, 61, 63, 64).

1.5. OP-Indikationen und Empfehlungen nach Leitlinie

Am 22.09.2017 wurde eine aktualisierte Leitlinie der EACTS und ESC zum Management von Herzklappenerkrankungen veröffentlicht.

Demnach sollte der Indikationsstellung zur Therapieempfehlung eine Klappenevaluation mittels Echokardiographie vorausgehen, vorzugsweise transoesophageal. Die Untersuchung dient der Erhebung von Schweregrad, Mechanismus und möglicher Genese der Insuffizienz bzw. Stenose. Anhand der erfassten Parameter EF, LV-Funktion, LV-Größe, Trikuspidalinsuffizienz, systolischem pulmonalem Druck, RV-Funktion, LA-Volumen und Größe des Mitralklappenanulus können die Auswirkungen der MK-Insuffizienz bzw. der MK-Stenose beurteilt und die Möglichkeit einer MKR bestimmt werden.

Das endgültige Therapieverfahren wie auch das Timing der Intervention wird letztlich auf Basis von individuellen wie klinischen Charakteristika, Klappen-Morphologie und der Expertise des betreuenden Herz-Teams beschlossen (29).

1.5.1. Indikationen– Primäre Mitralklappeninsuffizienz

Die Indikationen für die primäre MKI werden von denen der sekundären MKI abgegrenzt, da diese auf grundsätzlich verschiedenen Pathomechanismen beruhen und so unterschiedlicher Evaluation und Empfehlungen bedürfen.

Bei schweren akut auftretenden primären MKI besteht grundsätzlich eine dringliche OP-Indikation. Bei Patienten mit hochgradiger chron. MKI ist die Empfehlung zu einer Operation abhängig von der Symptomatik und wird im Folgenden beschrieben.

Asymptomatische Patienten sollten eine Klappenoperation erhalten, wenn der linke Ventrikel nur eingeschränkt funktionsfähig ist (LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) $\leq 60\%$ oder die LVESD (linksventrikulärer endsystolischer Diameter) $\geq 45\text{mm}$). Bei erhaltener Funktion des LV besteht dennoch eine Indikation, wenn der Patient an VHF oder einer PAHT (pulmonal-arterielle Hypertonie) $> 50\text{mmHg}$ leidet.

Wenn bei niedrigem OP-Risiko ein anhaltend erfolgreiches Rekonstruktionsergebnis zu erwarten ist, ist eine Operation auch dann bei Asymptomatik indiziert, wenn eine ausgeprägte Vorhofdilataion ($\geq 60\text{ml/m}^2$) oder "flail-leaflet" (Prolaps eines Segels) trotz normaler LV-Funktion mit bestehendem SR vorliegt.

Keine OP, sondern watchful waiting, ist bei asymptomatischen Patienten indiziert, die trotz schwerer chronischen primärer Mitralinsuffizienz keine der oben erwähnten Indikationen aufweisen. Diese Patienten sollten regelmäßig zur Reevaluierung in einem Herzzentrum vorgestellt werden.

Symptomatische Patienten mit einer LVEF $> 30\%$ sollten operiert werden.

Symptomatische Patienten mit schwerer Einschränkung des LV (LVEF $< 30\%$ oder LVESD $< 55\text{mm}$) können eine OP bei medikamentöser Therapierefraktärität und niedriger Komorbidität unabhängig von der Erfolgswahrscheinlichkeit der Rekonstruktion erwägen.

In allen Fällen schwerer MKI sollte immer versucht werden, klappenerhaltend zu operieren. Bei zusätzlich bestehender interventionsbedürftiger Trikuspidalklappeninsuffizienz wird ein einzeitiges Vorgehen empfohlen.

Wenn die Möglichkeit einer Rekonstruktion aufgrund der Pathophysiologie, wie bspw. einer ausgeprägten Kalzifizierung der MK, nicht gegeben ist, sollte ein MKE bevorzugt mit Erhalt des subvalvulären Halteapparates durchgeführt werden.

Alternativ zu der "klassischen" MKR/ des "klassischen" MKE kann auch die Entscheidung zu einem perkutanen "edge-to-edge" Verfahren getroffen werden. Dabei handelt es sich um ein kathetergestütztes Verfahren bei dem perkutan ein Metallclip eingebracht wird, welcher die freien Ränder des vorderen und hinteren Mitralklappensegels mittig miteinander verbindet. Empfohlen wird

dieser Eingriff bei symptomatischen Hochrisiko-Patienten bzw. inoperablen Patienten, die eine geeignete Klappenpathologie mit sich bringen.

Zu katheterbasierten Mitralklappeninterventionen werden keine allgemeinen Empfehlungen herausgegeben, da die Datenlage und Erfahrungsberichte dazu noch nicht ausreichend vorhanden sind. Die Entscheidung zu einem solchen Verfahren sollte individuell von einem Herz-Team bei symptomatischen Hochrisikopatienten oder inoperablen Patienten diskutiert werden (29, 61, 65).

1.5.2. Indikationen– Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Bei einer sekundären funktionellen MKI liegt derzeit keine Evidenz vor, dass eine Reduktion der Insuffizienz zu einem längeren Überleben führt. Die individuelle Entscheidungsfindung obliegt daher dem zuständigen Herz-Team. Dennoch gibt es Empfehlungen der EACTS und ESC zur Intervention bei schwerer chronischer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz.

Eine Operation ist indiziert bei Patienten mit schwerer sekundärer MKI, die sich einer CABG (Aortokoronarer Bypass)-OP unterziehen und eine LVEF >30% aufweisen. Liegt die LVEF <30% sollte eine Operation in Betracht gezogen werden, wenn im MRT vitales Myokard nachgewiesen wird und eine Möglichkeit zur Revaskularisierung besteht.

Im Falle nicht operativ revaskularisationsfähiger Patienten kann bei schwerer sekundärer MKI, LVEF >30% und ausgeschöpfter medikamentöser Therapie (inklusive kardialer Resynchronisationstherapie) bei geringem Operationsrisiko ein Eingriff an der MK empfohlen werden.

Bei ausgeschöpfter medikamentöser Therapie (inklusive kardialer Resynchronisationstherapie), keiner Revaskularisationsmöglichkeit, LVEF >30% und erhöhtem Operationsrisiko kann bei passender Klappen-Morphologie die Indikation zum perkutanen "edge-to-edge" Verfahren gestellt werden.

Liegt die gleiche Konstellation nur mit einer LVEF \leq 30% vor, sollte durch ein Herz-Team unter Berücksichtigung der individuellen Patientencharakteristika die Entscheidung zwischen perkutanen "edge-to-edge" Verfahren und Kunstherz/Transplantation getroffen werden.

Bei einer LVEF <15% ist eine Klappenintervention generell nicht sinnvoll (29, 61, 65).

1.5.3. Indikationen– Mitralklappenstenose

In der Leitlinie der EACTS und ESC sind die Therapie-Indikationen auf die klinisch relevante Mitralklappenstenose (KÖF (Klappenöffnungsfläche) \leq 1,5 cm²) ausgelegt.

Bei symptomatischen Patienten wird eine perkutane Mitralkommissurotomie (PMC) empfohlen, wenn keine ungünstigen Charakteristika für eine PMC (Anwesenheit von mehreren der folgenden Punkte:

hohes Alter, Kommissurotomie in der Anamnese, NYHA-Klasse IV, permanentes VHF, schwere PAHT, sowie einige die Anatomie betreffende Kriterien) vorliegen. Bei Symptomatik und KI (Kontraindikation) oder hohem Risiko für eine OP ist die PMC ebenfalls indiziert.

Eignet sich der symptomatische Patient nicht für eine PMC, sollte sich der Mitralklappenchirurgie bedient werden.

Als initiale Behandlungsmöglichkeit sollte die PMC auch bei asymptomatischen Patienten erwogen werden, wenn keine ungünstigen Charakteristika für die Therapieform vorliegen, auch wenn die Anatomie als suboptimal eingeschätzt wird.

Bei asymptomatischen Patienten mit günstigen anatomischen und klinischen Charakteristika für PMC sowie hohem Thromboembolierisiko und/oder hohem Risiko für hämodynamische Dekompensation sollte ebenfalls eine PMC in Betracht gezogen werden.

Asymptomatische Patienten, die sich trotz signifikanter Mitralklappenstenose keiner Behandlung unterziehen, sollten jährlich reevaluiert werden.

Ist die PMC nicht erfolgreich, sollte frühzeitig über einen operativen Eingriff entschieden werden. (29, 65)

1.6. (Re-Expansions-) Lungenödem

Ein Lungenödem wird generell definiert als pathologische Ansammlung von extravaskulärer Flüssigkeit in der Lunge (66). Differenziert wird zwischen kardiogenem (hydrostatischen oder hämodynamischen) und nicht-kardiogenem Lungenödem (Lungenödem mit erhöhter Permeabilität) (66, 67). Die Flüssigkeit kann sowohl im Interstitium als auch im Alveolarraum lokalisiert sein (68).

Die erste Beschreibung eines Re-Expansionslungenödems (RPE) stammt von Pinault aus dem Jahr 1853, folgte einer Pleurapunktion und liegt gut 40 Jahre nach der ersten wissenschaftlichen Beschreibung des "klassischen" Lungenödems durch Laënnec (69, 70). Im größeren Umfang wurden Fälle von Re-Expansionslungenödemen erst 1958 von Carlson et al. und 1988 von Mahfood et al. untersucht und veröffentlicht (66, 71, 72). Es ist ein verhältnismäßig noch junges, wenig erforschtes Krankheitsbild.

Das Re-Expansionsödem tritt vor allem bei jungen Menschen als Komplikation nach Entlastung eines chronischen (Hämo-)Pneumothorax oder ausgeprägten chronischen Pleuraergusses auf (73-77). Das Auftreten scheint aber grundsätzlich unabhängig von der Dauer des Kollapses zu sein (76, 78-80).

Das RPE geht einher mit erhöhter pulmonaler Kapillarpermeabilität sowie Exsudation proteinreicher Flüssigkeit und ist der Gruppe nicht-kardiogener Lungenödeme zugehörig (69, 71, 81-84).

In der vorliegenden Studie wird das unilaterale Lungenödem (UPE) nach minimal-invasiver Herzklappenoperation mit Ein-Lungen-Ventilation (ELV) betrachtet, welches unter anderem (u.a.) durch die für diesen Eingriff spezifische einseitige Re-Expansion und Re-Perfusion, der für die extrakorporale Zirkulation kollabierten rechten Lunge, zurück geführt wird.

Auch das perioperative bilaterale Lungenödem (BPE) nach konventioneller Mitralklappenchirurgie mit Sternotomie-Zugang wurde betrachtet. Dieses kann ebenfalls multiplen Ätiologien zugeordnet werden und grundsätzlich sowohl kardiogen als auch nicht-kardiogen bedingt sein.

Ursächlich für nicht-kardiale Lungenödeme können Volumenüberlastung, akute Nierenerkrankung, ARDS (Akutes Lungenversagen), Re-Perfusion/Re-Expansion, allergische Reaktion und weitere Schädigungen sein. Für das kardiogene Lungenödem kommen erhöhter linksatrialer Druck, linksventrikuläre systolische wie diastolische Dysfunktion oder auch schwere systemische Hypertension als Ursache in Frage (85).

Die Unterscheidung zwischen kardiogenem und nicht-kardiogenem Lungenödem ist trotz verschiedener Patho- und Ätiologien nicht immer möglich und es können Mischformen vorliegen.

Die Ätiologie des RPE ist komplex, weitgehend unklar und vermutlich multifaktoriell. Es scheinen sowohl prä-, intra- als auch postoperative Faktoren ihren Beitrag zu der Entstehung zu leisten. Als die Lunge im Besonderen belastend und somit möglicherweise einflussnehmend gelten Stress durch die mechanische Ventilation und Re-Expansion sowie die systemische Entzündungsreaktion auf die mit der OP einhergehenden Reize wie bspw. Aortenklemmzeit, extrakorporale Zirkulation und Transfusionen (69, 74, 86, 87).

Als perioperative Risikofaktoren (RF) des RPE nach Herz-OP gelten u.a. Technik und Geschwindigkeit der Re-Expansion, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, erhöhter BMI (Body-Mass-Index), erhöhter CRP-Wert, eingeschränkte LV-Funktion, Diabetes mellitus, COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), lange Bypass-Zeiten und Transfusionen von FFP (gefrorenes Frischplasma) (74, 75, 82, 88).

Die Lunge kollabiert teilweise unilateral (bei dem minimal-invasivem Vorgehen) und teilweise bilateral (bei der medianen Sternotomie) bei Beginn der extrakorporalen Zirkulation. Dies führt zu einer pulmonalen Ischämie und kann unter anderem Gefäßschäden und Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine hervorrufen (86, 89-91). Zudem wiesen verschiedene Studien darauf hin, dass bei der Reperfusion des Lungengewebes freie Sauerstoff-Radikale gebildet werden, die ebenfalls Endothel- und Alveolarzellen schädigen (92-94).

Der vereinfachte angenommene Pathomechanismus ist bisher, dass eine Re-Perfusions-Ischämie-Verletzung der Gefäße zu der ödemverursachenden erhöhten Pulmonalkapillarpermeabilität führt.

Das RPE tritt bei minimal-invasiven Eingriffen mit Ein-Lungen-Ventilation oder Drainage einseitiger Pleuraergüssen bzw. Pneumothoraces in der Regel ipsilateral, selten kontra- oder bilateral, auf der Seite des Lungenkollapses auf (71, 79, 95, 96).

In den letzten zwei Jahrzehnten bekam die meist als selten beschriebene, aber potentiell lebensbedrohliche Komplikation des unilateralen Lungenödems nach ELV einen deutlichen Zuwachs an wissenschaftlichem Interesse. Die Datenlage dazu ist jedoch teilweise noch uneinheitlich sowie unzureichend untersucht.

In dieser Arbeit steht die ebenfalls am UKSH, Campus Kiel, durchgeführte Studie "Unilateral pulmonary oedema after minimally invasive valve surgery: a single-centre experience" von Renner et al. mit im Fokus (97, 98). Der dabei verwendete Patientenstamm wurde in dieser Arbeit mit einbezogen und um Patienten mit konventioneller offener MK-OP und weiteren minimal-invasiv operierten MK-Patienten über einen Zeitraum von insgesamt 10 Jahren erweitert, aktualisiert und vollkommen neu aufgearbeitet. Wir eruierten Inzidenz und Risikofaktoren und hinterfragen sie kritisch im Kontrast mit anderen Arbeiten.

Zu Langzeit- und 30-Tages-Überleben scheinen in der Literatur bisher kaum valide Studiendaten vorzuliegen (73, 78, 81, 97, 99). Diese galt es für uns, ebenfalls zu ermitteln.

Dem gegenüberstehend gibt es bisher kaum Berichte zum bilateralen Lungenödem nach konventioneller Herzchirurgie. Die Inzidenz ist nicht beschrieben, auch nicht welcher Zusammenhang zwischen prä-, intra- als auch postoperativen Faktoren und dem Auftreten besteht (95, 96, 100, 101). Auch Pathophysiologie, Risikofaktoren und die Letalität sind noch nicht vollends geklärt, sodass wir hier mit unserer Arbeit ansetzen.

Die Diagnose des perioperativen Lungenödems erfolgt regelhaft durch Röntgen-Thorax-Aufnahmen. Nur ein Teil der (Re-Expansions-) Lungenödeme imponieren klinisch mit Dyspnoe und Tachypnoe bis hin zu respiratorischem Versagen (88). Die Therapie ist symptomatisch, kann zusätzlich mechanische Ventilation beinhalten und in schwersten Fällen eine Behandlung mit ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) oder ECLS (Extrakorporaler Life-Support) erfordern (69, 74, 101) .

Präventionsmaßnahmen wie Corticosteroidgabe nach Anästhesieeinleitung konnten eine Minderung der Inzidenz des UPE, aber bisher keine Minderung der Letalität erbringen (82, 102, 103).

1.7. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit handelt von der Betrachtung der Komplikation Lungenödem nach Mitralklappenoperation. Respiratorische Komplikationen gelten als führende Ursache für postoperative Morbidität und können den Krankenhausaufenthalt verlängern (83).

Ziel der Arbeit ist es, mittels retrospektiver Datenanalyse die Inzidenz des perioperativen bi- und unilateralen Lungenödems nach Mitralklappenoperation zu eruieren.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- 1) Wie ist die Inzidenz des perioperativen unilateralen Lungenödem nach minimal-invasiver bzw. des bilateralen Lungenödems nach medianer Sternotomie bei Mitralklappenoperation?
- 2) Gibt es bei den prä-, peri- und postoperativ erhobenen Daten signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit unilateralem und bilateralem Lungenödem?
- 3) Welchen Einfluss hat das unilaterale bzw. bilaterale Lungenödem auf die Krankenhausliegedauer, die Intensivliegedauer, das 30-Tage-Überleben und das Langzeitüberleben?
- 4) Was sind mögliche Risikofaktoren für das Auftreten des Lungenödems?
- 5) Wie ist das 30-Tage- und Langzeitüberleben von Patienten mit minimal-invasiver Klappenoperation verglichen mit Patienten, bei denen der Zugang über eine mediane Sternotomie erfolgte?
- 6) Gibt es einen Überlebensvorteil der Patienten mit Mitralklappenrekonstruktion gegenüber den Patienten mit Mitralklappenersatz?

2. Patienten und Methoden

Der Ethik-Antrag zur vorliegenden Studie wurde am 20.11.2018 von der Ethik-Kommission der Universität Kiel (Universitäts-Kinderklinik, Schwanenweg 20, 24105 Kiel, Vorsitzender: Prof. Dr. med. Maximilian Mehdorn) bewilligt und registriert (D 559/18).

2.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren die klinischen Daten von 561 ausgewählten erwachsenen Patienten retrospektiv analysiert und reevaluiert, bei denen zwischen August 2008 und April 2018 eine Mitralklappen-Operation in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitäts-klinikum Schleswig-Holstein am Campus Kiel (Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Cremer) durchgeführt wurde.

Das Patientenkollektiv wurde in Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit in zwei Subgruppen nach operativem Zugangsweg unterteilt. 361 der 561 Patienten wurden mit einem minimal-invasiven Verfahren behandelt, während 200 Patienten konventionell über eine mediane Sternotomie operiert wurden. Zuvor ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine kombinierte Klappenoperation (ausgenommen Trikuspidalklappe) durchgeführt wurde oder Patienten, bei denen – zusätzlich zu dem Eingriff an der Mitralklappe – einzeitig auch ein Eingriff an großen herznahen Gefäßen erfolgte. Eingeschlossen blieben Patienten, bei denen zusätzlich eine MAZE-Operation oder ein PFO-Verschluss erfolgte. Aus ursprünglich 708 MK-Patienten wurden so die für diese Arbeit relevanten 561 Patienten selektiert.

2.2. Methoden der Datenerhebung

Die Daten der erwachsenen Patienten wurden retrospektiv aus den elektronischen Patientendaten in den Krankenhausdatenerfassungssystemen des UKSH erhoben. Anhand der Programme enaio®, ORBIS und QIMS (Qualitäts- und Informationsmanagement-System) wurden prä-, intra- und postoperative Patientendaten aus den Patientenakten, Arztbriefen, Anamnesebögen, Röntgenbildern, Labordatenblättern, OP- und Anästhesie-Protokollen erfasst.

Zudem wurde die 30-Tages-Letalität und das Follow-up über die Website des Einwohnermeldeamts Schleswig-Holstein eruiert.

In dieser retrospektiven Studie wurden zwei Patientengruppen hinsichtlich prä-, intra- und postoperative Daten verglichen, um Hinweise auf Risikofaktoren und Ätiologie des Auftretens eines UPE nach minimal-invasiver und eines BPE nach konventioneller Mitralklappenchirurgie zu erhalten. Auch wurde deren Einfluss auf die 30-Tages-Letalität und das Langzeit-Überleben untersucht.

Alle Patienten wurden auf den radiologischen Nachweis eines neu aufgetretenen UPE/BPE hin überprüft. Als neu aufgetreten galt das UPE/BPE bei Entwicklung innerhalb von 24 Stunden postoperativ. In diesem Zeitfenster wurden mindestens 3 Röntgenaufnahmen durchgeführt, die erste direkt nach Ankunft auf der Intensivstation, das zweite nach etwa 6 Stunden und das dritte im weiteren Verlauf innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ.

Alle Röntgen-Thorax-Aufnahmen wurden von einem unabhängigen Radiologen aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie des UKSH am Campus Kiel (Direktor: Prof. Dr. med. Olaf Jansen) befundet.

Der radiologische Befund erfolgte zum einen unter Berücksichtigung der Frage nach einem UPE bei den minimal-invasiv Operierten und zum anderen mit der Fragestellung nach einem BPE bei den konventionell Operierten.

Das UPE bzw. BPE musste für den hinzugezogenen Radiologen auf den innerhalb der ersten 24 Stunden gemachten Röntgen-Thorax-Aufnahmen eindeutig erkennbar sein und wurde für das UPE definiert als gegenüber der linken Seite mehr als 20%-ige Trübung des rechten Hemithorax ohne, dass der Befund besser durch Atelektasen oder Infiltrate erklärt werden könnte (75, 97) und bei einem BPE auf beide Lungenflügel im Vergleich zur präoperativen Voraufnahme bezogen.

Die Feststellung eines UPE bzw. BPE beruht in dieser Arbeit ausschließlich auf einer radiographischen Feststellung unabhängig davon, ob das UPE bzw. BPE auch klinisch feststellbar war oder nicht.

Als UPE-Patienten wurden in der Arbeit Patienten mit unilateralem Lungenödem nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie bezeichnet. Als Non-UPE-Patienten wurden minimal-invasiv operierte Patienten ohne ein unilaterales Lungenödem deklariert.

Äquivalent wurden als BPE-Patienten, Patienten mit bilateralem Lungenödem nach konventioneller Mitralklappenchirurgie mit medianer Sternotomie bezeichnet. Als Non-BPE-Patienten wurden Patienten definiert, die kein bilaterales Lungenödem nach konventioneller MK-Chirurgie aufwiesen.

Ein konventionell Operierter mit unilateralem Lungenödem würde entsprechend als Non-BPE-Patient deklariert werden und nicht als UPE-Patient, da dies einen minimal-invasiven Eingriff voraussetzen würde.

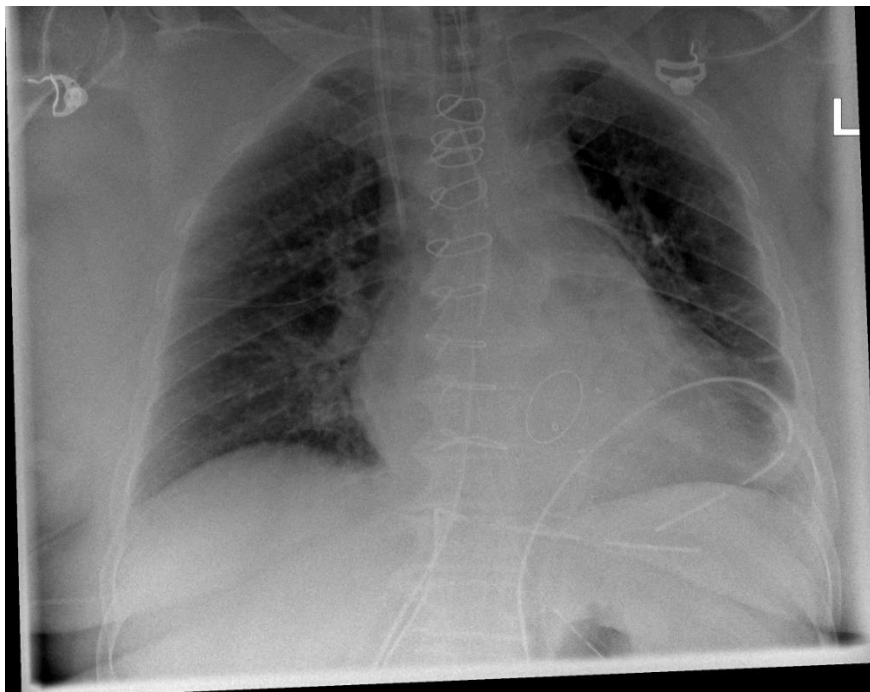
In der Auswertung berücksichtigt wurden Patienten mit und ohne unilaterales Lungenödem nach minimal-invasivem Eingriff und Patienten mit und ohne bilaterales Lungenödem nach medianer Sternotomie.

Abbildung 1: Röntgen-Thorax-Aufnahmen

a. Röntgenbild: unilaterales rechtsseitiges Lungenödem nach minimal-invasiver Mitralklappenoperation



b. Röntgenbild: bilaterales Lungenödem nach konventioneller Mitralklappenoperation



Die gesamten erhobenen Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Office Excel 2007 zusammengetragen, pseudonymisiert und anschließend statistisch analysiert sowie ausgewertet. Die Variablen wurden unterteilt in prä-, intra-, und postoperativ. Bei einer Gesamtheit von 111 unterteilen sich diese in 46 präoperative, 42 intraoperative und 23 postoperative Variablen.

2.3. Präoperative Datenerhebung

Präoperativ wurden unter anderem Patientenstammdaten wie Alter, Geschlecht, BMI, LVEF und RVF (rechtsventrikuläre Funktion) betrachtet. Des Weiteren wurden das Vorliegen von aHT (arterielle Hypertonie), COPD, Diabetes mellitus, stattgehabter Apoplex, TIA (transitorische ischämische Attacke), VHF oder auch SR (Sinusrhythmus) sowie eines Herzschrittmachers beobachtet. Zudem wurden Faktoren erhoben, die im Rahmen des EuroSCOREs (siehe Tabelle 3) der Bestimmung des kardiovaskulären und operativen Risikoprofils von Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen, dienen.

Tabelle 3: EuroSCORE-Tabelle (104, 105)

Patientenabhängige Faktoren	Definition	Punkte	Logistischer Wert
Alter	Additiv 1 Punkt pro 5 Jahre über 60 Jahren	(1)	0.0666354
Geschlecht	weiblich	1	0,3304052
COPD	Langzeitanwendung von Bronchodilatoren oder Steroiden	1	0.4931341
Extrakardiale Arterienerkrankung	Claudicatio, A. carotis int. Verschuß oder Stenose 50%, vorausgegangene oder indizierte Operation an der Aorta, den Arterien der unteren Extremität oder den Carotiden	2	0.6558917
Neurologische Erkrankungen	Erkrankungen, die die Fortbewegung oder den Alltagsablauf einschränken	2	0.841626
Vorausgegangene Perikarderöffnung		3	1.002625
Präoperatives Kreatinin	>200 $\mu\text{mol/L}$	2	0.6521653
Akute Endokarditis	mit andauernder Antibiotikatherapie zum Zeitpunkt der Operation	3	1.101265
Präoperativ Intensivpatient	(eines oder mehrere der folgenden Kriterien, Punkte unabhängig von der Anzahl) Z.n. mechanischer Rea, Beatmung, präop. IABP, präop. katecholaminpflichtig, Nierenversagen, Oligurie < 10 ml/h,	3	0.9058132

	Kammertachykardie, Kammerflimmern, Asystolie		
Kardiale Faktoren			
Instabile Angina pectoris	Intravenöse Nitrogabe bis Narkoseeinleitung	2	0.5677075
Eingeschränkte EF	Schlechte EF oder LVEF <30%	3	1.094443
	Moderate EF oder LVEF 30-50%	1	0.4191643
Frischer Myokardinfarkt	<90 Tage zurückliegend	2	0.5460218
Pulmonale Hypertonie	PAP >60mmHg	2	0.7676924
Operationsabhängige Faktoren			
Notfallindikation	OP sofort oder vor Beginn des nächsten Arbeitstages	2	0.7127953
Kombinationseingriff	Kein isolierter ACVB-Eingriff	2	0.5420364
Thorakaler Aorteneingriff	Aorta ascendens, Aortenbogen oder Aorta descendens	3	1.159787
Postinfarkt-VSD	Ruptur des Ventrikelseptums	4	1.462009

COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, A. carotis int.= Arteria carotis interna, Z.n.= Zustand nach, präop.= präoperativ, PAP= pulmonal-arterieller Druck, IABP= intraaortale Ballonpumpe, EF= Ejektionsfraktion, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ACVB= Aorto-Coronarer-Venen-Bypass, VSD= Ventrikelseptumdefekt

Weiterhin wurde der Raucherstatus erfasst. Als Raucher wurden Patienten bezeichnet, die bis zu 5 Jahre vor oder zum Zeitpunkt des Aufenthaltes geraucht haben. Ebenso wurde erhoben, ob sich der Patient bereits zuvor einer kardialen Operation unterzogen hatte. Zusätzlich wurde dabei registriert, ob es sich im Falle einer kardialen Voroperation bereits um eine Operation an der Mitralklappe handelte. Im Rahmen der Patientendauermedikation wurden Betablocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer/AT1-Blocker, Digitalis und sonstige Antiarrhythmika erfasst. Von den präoperativ abgenommenen Laborwerten flossen Kreatinin und CRP mit in die Studie ein (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Normalwerte von Kreatinin und CRP

Parameter	Referenzbereich (Einheit)
Kreatinin	≤ 200 (µmol/L)
CRP	< 5 (mg/dl)

CRP= C-reaktives Protein

Alle erhobenen Variablen sind in den Tabellen 6, 7, und 8 unter den Ergebnissen 3.2. einzusehen.

2.4. Intraoperative Datenerhebung

Bei den intraoperativ erhobenen Daten floss mit ein, ob es sich um einen Klappenersatz oder eine -rekonstruktion handelte. Ebenfalls berücksichtigt wurden die Dauer der Aortenklemmzeit und des Bypasses in Minuten bei Verwendung einer HLM. Auch die Länge der gesamten Operation in Stunden, beginnend vom Hautschnitt an, wurde berücksichtigt. Des Weiteren wurde erfasst ob, welche und wie viel Flüssigkeit und Blutprodukte intravenös gegeben wurden. Dazu gehören EKs (Erythrozytenkonzentrate), TKs (Thrombozytenkonzentrate), FFPs, kolloidale und kristalloide Flüssigkeiten. Außerdem die Menge an Blut, die über ein autologes Blutrückgewinnungssystem (CS) gewonnen wurde, bezogen auf den Zeitraum vor, während und nach Anschluss an die HLM. Darüber hinaus wurde der Flüssigkeitsverlust berücksichtigt. Des Weiteren wurde erfasst, ob die Operation mit einer weiteren Intervention kombiniert wurde. Dazu gehörten vor allem PFO (persistierendes Foramen ovale) -Verschluss, Ligatur eines Herzohres, ASD (Vorhofseptumdefekt) I- oder II- Verschluss, Trikuspidalklappenrekonstruktion und die MAZE-Operation. Anhand der Narkoseprotokolle wurde registriert, ob grundsätzlich zu einem Zeitpunkt während der OP ein Vasopressor und/oder Inotropikum verabreicht wurde. Mittels der Protokollangaben konnten die Medikamentendosierungen von Noradrenalin und Adrenalin am Ende der OP erhoben werden. Des Weiteren wurden Tidalvolumen, PEEP (positiver endexpiratorischer Druck) und FIO₂ (inspiratorische Sauerstofffraktion) zum Ende der OP ermittelt.

2.5. Postoperative Datenerhebung

Im Rahmen des postoperativen Verlaufs wurde unter anderem der Drainageflüssigkeitsverlust quantifiziert und die Röntgenbilder durch einen unabhängigen Radiologen mit Fragestellung hinsichtlich des Vorliegens eines UPE bzw. eines BPE befundet. Es wurden auch einige Parameter bestimmt, die auf den Allgemeinzustand des Patienten sowie auf den operativen Erfolg hinwiesen. Dazu wurde ermittelt, ob es zu einer Rethorakotomie kam und durch welche Ursache diese bedingt wurde. Als mögliche Ursachen standen Blutung und Sternuminstabilität im Vordergrund.

Es wurde die Ventilationszeit von Beginn der Narkose bis zu der ersten Extubation erhoben sowie, ob es im Verlauf zu einer Re-Intubation oder Tracheotomie kam. Im Falle einer Re-Intubation oder Tracheotomie verlängert sich die Gesamtventilationszeit des Patienten zu der zuvor erhobenen Ventilationszeit bis zur ersten Extubation. Des Weiteren zeichnete sich der Zustand des Patienten durch die Notwendigkeit des Gebrauchs einer ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) oder ECLS (extrakorporale Langzeitunterstützung) ab. Die Anzahl der Tage auf ITS (Intensivstation), die Krankenhausverweildauer im Gesamten und die Letalität im Krankenhaus wurden dokumentiert. Die

30-Tages- Letalität und das Follow-up gehörten ebenso zu den erfassten Variablen. Einziger für diese Studie postoperativ erhobener Laborparameter war der am Höchsten gemessene CRP Wert (in mg/dl) innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Operation.

2.6. Primäre und sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Arbeit wurde als neu aufgetretenes UPE nach minimal-invasivem oder neu aufgetretenem BPE nach offen-chirurgischem Ersatz/Rekonstruktion der Mitralklappe definiert. Unter den sekundären Endpunkten wurden die Krankenhausverweildauer und die Liegedauer auf der Intensivstation betrachtet, die 30-Tages-Letalität und das Langzeitüberleben bis zu dem Tag des Follow-up. Des Weiteren wurden auch die Gruppen der minimal-invasiv behandelten Patienten und die konventionell über mediane Sternotomie Operierten vergleichend betrachtet sowie die Letalität nach Rekonstruktion versus Ersatz der Mitralklappe.

2.7. OP-Methoden

Der Ersatz sowie die Rekonstruktion der Mitralklappe gleichen sich bei dem minimal-invasiven und dem konventionellen Verfahren hinsichtlich der durchgeführten OP-Methode. Lediglich der Zugangsweg unterscheidet sich.

Die Operation wird in Allgemeinanästhesie mit endotrachealer Intubation und moderater Hypothermie (etwa bei 30 °C) durchgeführt, unter Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation und einer standardmäßigen hämodynamischen Basisüberwachung sowie TEE (transoesophageale Echokardiographie) -Kontrolle. Die TEE dient auch der späteren Beurteilung der Klappenfunktion und -dichtigkeit.

Nach Narkoseinduktion wird die HLM zunächst vorbereitet und angeschlossen. Dazu werden im Bereich der rechten Leiste die A. femoralis und die V. femoralis freipräpariert und über eine schräge, etwa 2 cm lange Inzision unter Vorlegen von Tabaksbeutelnähten kanüliert (106). Unter transoesophagealer echokardialer Kontrolle wird die in der Femoralvene liegende Kanüle in den rechten Vorhof vorgeschoben und dort positioniert (40). Des Weiteren werden an der Aorta ascendens Tabaksbeutelnähte zur späteren Kanülierung vorgelegt. Auch die transjuguläre Kanüle, welche bereits präoperativ über die V. jugularis interna in der V. cava superior platziert wurde, wird an die HLM mit angeschlossen. Ebenfalls präoperativ wurde von den Anästhesisten die Einlage eines Sinus coronarius-Katheter vorgenommen, welcher später die retrograde Kardioplegierung ermöglicht.

Nach Anschluss der HLM wird die Aorta ascendens mit einer Chitwood Klemme abgeklemmt. Es wird zunächst antegrad in die Aortenwurzel eine Kardioplegielösung instilliert, gefolgt von einer retrograden Verabreichung in den Koronarsinus über den eingelegten Katheter (107).

Bei dem minimal-invasiven Vorgehen wird der Patient in Rückenlage mit rechts angehobenem Hemithorax gelagert, um eine Minithorakotomie im dritten oder vierten Interkostalraum rechts zwischen anteriorer und medialer Axillarlinie durchzuführen. Mittels eines Retraktors werden die Rippen gespreizt. Ein CO₂-Insufflator und die Optik einer Videokamera werden platziert, um das Risiko einer Luftembolie zu minimieren und um bessere Sicht- wie Lichtverhältnisse zu schaffen. Das chirurgische Vorgehen basiert dabei auf der Port-Access-Technik (40, 106, 108, 109).

Abbildung 2: Intraoperative Fotografie einer rechtsanterolateralen Minithorakotomie mit Tissue-Retraktor bei minimal-invasiver Mitralklappenoperation

Abgebildet sind Haltefäden für das Perikard und Schlauchsysteme für die Applikation von Kardioplegie und als Perikard-Sauger

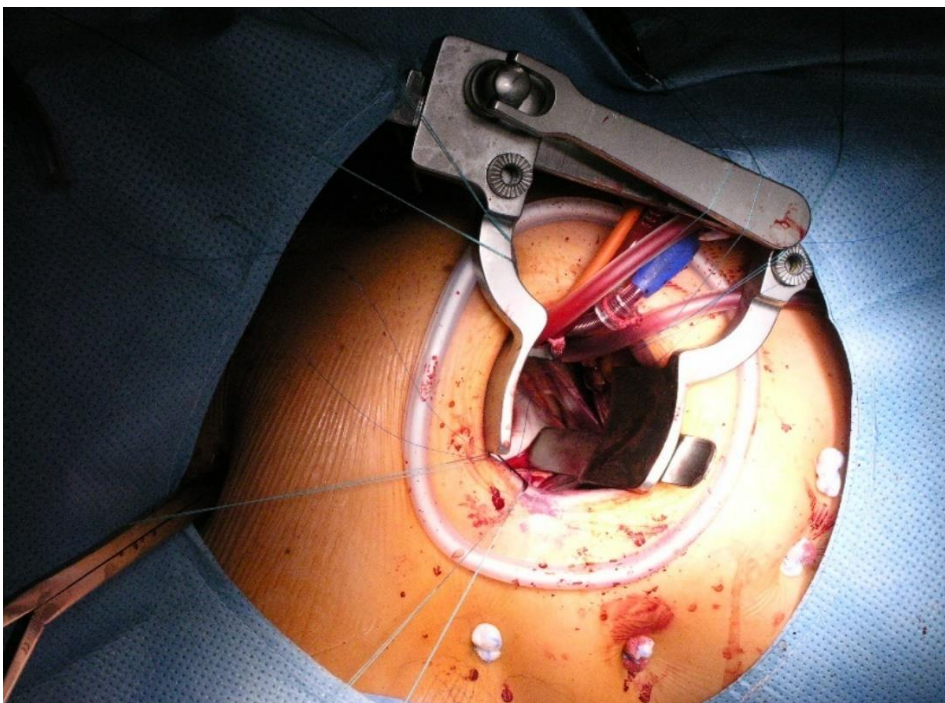


Abbildung 3: Intraoperative Fotografie des OP-Situs bei minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie

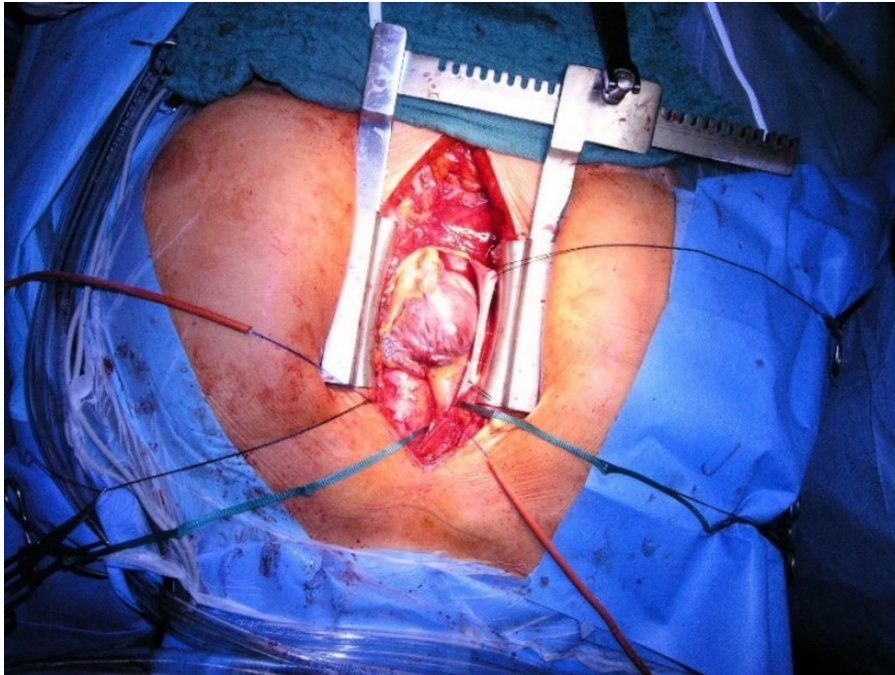
Abgebildet ist eine rechtsanterolaterale Minithorakotomie mit bereits eingelegter Thoraxdrainage sowie Schlauchsystemen zur Vorbereitung der Kanülierung der Leistengefäße für den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine



Bei der konventionellen Mitralklappen-Chirurgie wird der Zugang über eine mediane Sternotomie gewählt. Diese ist noch Standard für die chirurgische Behandlung von erworbenen und kongenitalen Herzerkrankungen (110, 111). Dabei wird der Patient in Rückenlage gelagert. Nach Identifizierung wichtiger Landmarken – Xiphoid und Jugulum – wird die sich dazwischen befindliche Mittellinie präpariert. Die Osteotomie erfolgt mittels oszillierender Säge. Die Blutung wird über Elektrokauterisierung und das Einlegen von Tüchern kontrolliert (110). Für einen optimalen Zugang wird das Sternum mit einem Retraktor geweitet.

Abbildung 4: Intraoperative Fotografie einer medianen Sternotomie mit Retraktor bei konventioneller Mitralklappenchirurgie

Abgebildet sind Thoraxsperrer, perikardiale Haltefäden, das rechte Herz sowie die Aorta und die angeschlungene oberer Hohlvene



Das Perikard wird etwa 3 cm über und parallel zu dem rechten N. phrenicus geöffnet und es werden Perikardhaltenähte platziert. Nach Beiführen eines Herzstillstandes wird zur Darstellung der Mitralklappe der linke Vorhof eröffnet und ein Retraktor eingebracht. Es folgt eine erneute Klappenevaluation durch den Operateur. Eine erste Beurteilung erfolgte bereits präoperativ mit Hilfe der Echokardiographie. Sowohl die Klappe als auch der subvalvuläre Halteapparat werden untersucht und es wird die endgültige Entscheidung getroffen, ob eine Rekonstruktion erfolgsversprechend möglich ist oder ob ein Klappenersatz durchgeführt werden muss.

Ein Klappenersatz ist indiziert, wenn eine Rekonstruktion aus dem vorliegenden Zustand der Klappe nicht mehr möglich ist (z.B. bei rheumatischer Mitralklappenstenose), „bei Vorhandensein von Risikofaktoren für ein mögliches Misslingen einer MKR“ oder auch auf Wunsch des Patienten nach ausführlicher Aufklärung (genauere Erläuterung der aktuellen Leitlinien unter 1.5.) (112, 113). Bei der Klappenexzision werden auch die am Segel verankerten Chordae tendinae mitentfernt. Im Rahmen des Klappenersatzes kann der subvalvuläre Halteapparat mit beiden Segeln komplett reseziert, aber auch vollständig oder partiell erhalten werden. Verkalkungen auf dem Segel können operativ

abgetragen werden. Je nach Indikation und Patientenwunsch wird eine biologische oder mechanische Klappe mit den zuvor vorgelegten Nähten eingenäht und fixiert. Die notwendige Klappengröße wird intraoperativ eruiert.

Eine primär klappenerhaltende Rekonstruktion wird, wenn möglich, gegenüber dem MKE bevorzugt durchgeführt (Empfehlungsgrad 1 der ESC/ EACTS Guidelines) (29). Abhängig von dem vorliegenden pathologischen Klappenbefund gibt es verschiedene Vorgehensweisen. Zu den rekonstruktiven Maßnahmen zählen die Ringrekonstruktion, die Ring-Anuloplastie, der Sehnenfadenersatz, -transfer oder die -verkürzung sowie die Technik der Alfieri-Naht. Die Alfieri-Naht ist auch als Edge-to-Edge-Technik bekannt. Dabei entsteht aus der zuvor singulären ovalen Klappenöffnungsfläche eine 8-förmige doppelte Öffnung, in dem das anteriore und posteriore Segel der Mitralklappe mit einer U-Naht adaptiert werden. Auch Verschiebe- oder Patch-Plastik sind mögliche Optionen. Ziel ist das Erlangen einer suffizienten Koaptationsfläche und die Stabilität von Halteapparat und Klappenring.

Bei einer Ringrekonstruktion kann versucht werden, den Mitralanulus im posterioren Abschnitt, bspw. nach Kay-Wooler- oder Paneth-Hetzer-Technik, zu kürzen bzw. eine Raffung durchzuführen. Ist dies nicht möglich, kann eine Ring-Anuloplastie umgesetzt werden. Dies erfolgt in der Regel durch die Implantation einer Ringprothese, welche rigide, semirigide (z.B. Physio-Ring), flexibel (z.B. Duran-Ring) oder auch kombiniert sein kann. Der Ring wird mit zahlreichen Einzel-U-Nähten auf den Anulus angebracht und fixiert. Abgerissene oder elongierte Chordae können durch Neo-Chordae ersetzt oder im Falle der Elongation auch verkürzt werden, wie von Carpentier oder wie von Kay et al. beschrieben (32, 33). Die aufgezählten Methoden können einzeln oder zum Teil auch in Kombination durchgeführt werden.

Nach erfolgter MKR oder MKE wird der linke Vorhof durch eine fortlaufende Naht verschlossen. Nach Entfernung der Aortenklemme und Reperfusion werden bei spontanem Eigenrhythmus und ausreichender Kontraktilität des Herzens Schrittmacherdrähte epikardial aufgenäht, welche vor der Entlassung entfernt werden. Es folgen der Abgang von der HLM und die Dekanülierung, danach der Verschluss der Gefäße, des Perikards und der Hautinzisionen.

Im Fall einer medianen Sternotomie werden die Sternumränder mittels Drahtcerclagen adaptiert. Anschließend erfolgt auch hier die Vernähung der Muskel- und Hautschichten.

2.8. Statistische Auswertung

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive, nicht-interventionelle Single-Center Observationsstudie.

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 24.0 für Microsoft Windows. Die anonymisierten Daten wurden zunächst in SPSS den Datentypen der Variablen

(nominal, metrisch oder ordinal) zugeordnet, um eine sinnvolle Datenmatrix zu erstellen. Die erhobenen Daten wurden dann sowohl in ihrer Gesamtheit als auch hinsichtlich der beiden untersuchten Subgruppen minimal-invasiv operierter und konventionell operierter Patienten unterteilt und deskriptiv wie auch vergleichend ausgewertet.

Die kontinuierlichen Daten wurden zunächst mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung getestet und die Maße für die Lage und die Streuung berechnet. Normalverteilte stetige Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, nicht normalverteilte Daten als Median mit 25. und 75. Perzentile. Der Median ist dabei robuster gegen Ausreißer als der Mittelwert.

Im Fall normalverteilter Werte wurde der parametrische t-Test für den Vergleich der Gruppen angewandt. Bei nicht normalverteilten Werten wurde hingegen der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Für die kategorialen Daten wurden die absolute Anzahl und die relativen Häufigkeiten in Prozent berechnet. Die Häufigkeiten wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests beziehungsweise des exakten Tests nach Fisher auf Unterschiede getestet. Der exakte Test nach Fisher wurde verwendet, wenn in einer 2x2 Kreuztabelle in $\geq 25\%$ der Zellen Erwartungswerte kleiner als 5 auftraten.

Mittels statistischer Tests wurde beurteilt, ob die in unserer Stichprobe erhobenen Ergebnisse statistisch signifikant verschieden sind. Bei einem p-Wert von $\leq 0,05$, entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5%, sind wir von einem signifikanten Ergebnis ausgegangen, bei einem $p < 0,001$ von einem hochsignifikanten Ergebnis.

Die in der Arbeit angewandte binäre logistische Regressionsanalyse hat die Funktion, Risikofaktoren dafür zu identifizieren, dass der primäre Endpunkt bilaterales bzw. unilaterales Lungenödem auftritt. Vereinfacht wird bei diesem Verfahren ein Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variablen und einer oder mehrerer unabhängiger Variablen untersucht. Das Lungenödem ist dabei die zu erklärende abhängige binäre Variable (=Zielgröße mit zwei Ausprägungen). Als unabhängige Variablen wurden in dieser Arbeit Variablen ausgewählt, die sich bereits in der univariaten deskriptiven Statistik in Bezug auf das Lungenödem als signifikant erwiesen und nun auf ihren adjustierten Einfluss auf das Lungenödem hin untersucht werden sollen. Die unabhängigen Variablen können dabei beliebig skaliert sein. Es wurde statistisch geprüft, dass sie untereinander nicht hoch korrelieren.

Die in die multiple Regressionsanalyse eingeschlossenen Variablen wurden durch schrittweise "Rückwärtselimination (Likelihood-Ratio)" selektiert.

Die Güte der Anpassung der Daten an das Modell wurde mittels Hosmer-Lemeshow-Tests geprüft.

Das Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse zeigt zum einen die mögliche Stärke der Einflussnahme der unabhängigen Variablen auf die Entstehung des Ödems und kann zum anderen auch als Vorhersage für die Wahrscheinlichkeit des Eintretens dieses Ereignisses genutzt werden.

Im Ergebnisteil werden die ermittelten Variablen als Prädiktoren aufgeführt und mit Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall und p-Wert präsentiert. Das Odds Ratio (OR) ist dabei ein Quoten-/Chancenverhältnis. Es stellt das Verhältnis der Chancen für das Auftreten eines Ereignisses – hier bilaterales bzw. unilaterales Lungenödem (abhängige Variable) – zwischen zwei Gruppen dar, die sich in einer Merkmalsausprägung (unabhängige Variable) unterscheiden. Bei einem OR von >1 zeigt sich bei Vorliegen der unabhängigen Variablen eine größere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Ereignisses. Der Einfluss steigt mit Entfernung von der 1. Ist der $OR=1$ hat die betrachtete unabhängige Variable keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens des betrachteten Ereignisses. Ist der $OR <1$, so ist die Eintrittswahrscheinlichkeit vermindert.

Die Überlebenszeitanalyse wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode durchgeführt und graphisch visualisiert. Auf der x-Achse wird dabei die Überlebenszeit in Jahren aufgetragen und auf der y-Achse die mittels Kaplan-Meier Verfahren berechnete, kumulative Überlebensrate. Mittels der Kaplan-Meier Kurve lassen sich Überlebensraten zu einem bestimmten Zeitpunkt bestimmen, auch bei Patienten mit unterschiedlich langer Follow-up Dauer. Bei einigen Patienten kam es bis zum Ende des Beobachtungszeitraums zu keinem Ereignis oder die Patienten konnten zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr erreicht werden. Diese Daten werden als rechts zensiert bezeichnet und sie werden durch einen senkrechten Strich in der Überlebenskurve markiert.

Mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens konnten Überlebensraten sowie die mediane Überlebenszeit angegeben werden. Der Vergleich der beiden beobachteten Gruppen erfolgte zum einen deskriptiv über die beiden Kaplan-Meier-Kurven und dem geschätzten Überleben zu verschiedenen Zeitpunkten und zum anderen statistisch mittels Log-Rank-Test. Der Log-Rank-Test ist ein nicht-parametrisches Verfahren, welches auch bei zensierten Daten gültig ist und dem Vergleich der Überlebenszeiten in zwei Gruppen dient, um zu zeigen, ob signifikante Unterschiede bestehen. Die Intervalle für die Patienten unter Risiko beziehen sich auf das Intervall vor dem jeweiligen Zeitpunkt in der Tabelle.

Im Kaplan-Meier-Verfahren wurden alle in der Studie eingeschlossenen Patienten inklusive der Frühverstorbenen berücksichtigt. Als Frühverstorbene werden die Patienten definiert, die intraoperativ oder innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ verstarben. Der Startpunkt der Kurve ist durch den OP-Tag markiert.

Aufgrund fehlender Randomisierung bei retrospektiven Observationsstudiendesign unterscheiden sich die Patienten der Gruppen MIC und MAC bezüglich bekannter und unbekannter Charakteristika.

Um kausale Behandlungseffekte auch anhand der Beobachtungsdaten abschätzen zu können, wurde mittels Propensity Score Matching Methode eine Randomisierung imitiert, um bekannte Patientenmerkmale zu adjustieren. Das Ziel ist eine balancierte Verteilung der Kovariaten.

Es erfolgte ein 1-zu-1-Matching, bei dem jeweils ein minimal-invasiv Operierter und ein konventionell über Sternotomie Operierter mit gleichem oder ähnlichen Propensity Score einander zugeteilt wurden. Aus der Stichprobe ausgeschlossen wurden Patienten, denen kein passender Matching-Partner zugeteilt werden konnten. Zudem haben die beiden Gruppen einen unterschiedlichen Patientenumfang (MIC: 361, MAC: 200), sodass auch hierdurch zwangsläufig Patienten ausgeschlossen wurden. Dies führt zu einem Verlust der Power. Insgesamt verblieben von 561 Patienten noch 140, entsprechend 70 Paaren.

Die in das Propensity Score Modell eingeschlossenen präoperativen Variablen können der untenstehenden Tabelle 5 entnommen werden. Die Daten wurden nach Matching darauf geprüft, ob sie ausreichend balanciert sind. Eine vollständige Balance konnte zwar nicht erreicht werden, aber die nach Matching noch unterschiedlichen Variablen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit den Outcomevariablen 30-Tages-Letalität und Überleben bis zum Follow-up. Als Maß für die Güte der Balance wurde dabei der "Standardized Mean Difference"(SMD) verwendet. Unabhängig von Maßeinheiten können mittels SMD Variablen unterschiedlicher Messgrößen verglichen werden. Weiterhin geht es bei dem SMD darum, dass trotz durch das Matching reduzierter Stichprobengröße, diese sich nicht auf Signifikanz auswirkt.

Der SMD sollte bei guter Balance einen Wert unter 0,25 annehmen (114).

Im Anschluss an das PS Matching wurde erneut die 30-Tages-Letalität und das Überleben bis zum Tag des Follow-up erhoben.

Tabelle 5: In das Propensity Score Modell eingeschlossene präoperative Variablen

Variable	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	0,951	0,925-0,978	<0,001
Geschlecht (weiblich)	0,549	0,304-0,991	0,047
BMI (kg/m ²)	0,90	0,848-0,956	0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,94	0,727-1,215	0,638
Präop. ICU	0,276	0,087-0,881	0,030
Apoplex	0,305	0,105-0,881	0,028
IDDM	1,093	0,325-3,683	0,885
RVF eingeschränkt	1,261	0,639-2,489	0,504

Aktive Endokarditis	1,930	0,474-7,852	0,358
Extrakardiale Arteriopathie	0,062	0,016-0,233	<0,001
Z.n. Myokardinfarkt (≤90d)	2,133	0,016-276,31	0,760
Vorherige Herz-OP	0,004	0,001-0,19	<0,001
CRP > 5 mg/dl	0,101	0,033-0,306	<0,001
LVEF ≤ 30 (%)	0,094	0,027-0,327	<0,001
Dringlich/Notfall/Reanimation	0,094	0,032-0,277	<0,001

BMI= Body-Mass-Index, präop. ICU= präoperativ Intensivstation, IDDM= insulinabhängiger Diabetes mellitus, RFV= rechtsventrikuläre Funktion, Z.n.= Zustand nach, CRP= C-reaktives Protein, LVEF= linksventrikuläre Funktion

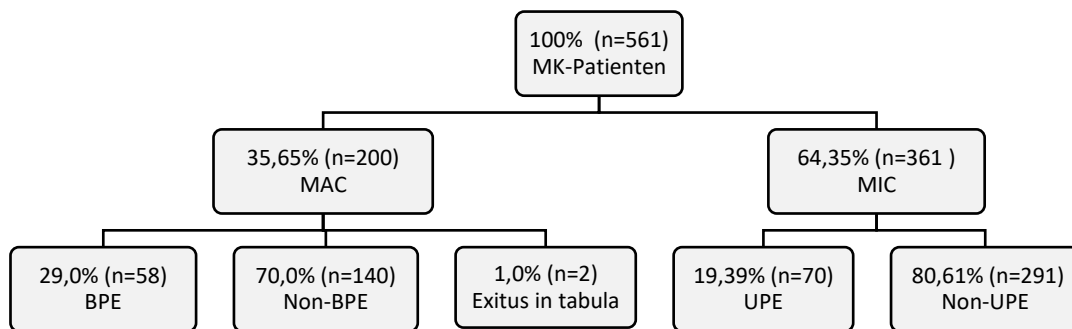
3. Ergebnisse

3.1. Patienten mit Lungenödem

Von den 561 betrachteten Patienten zeigten 128 Patienten (22,82%) innerhalb der ersten 24h postoperativ auf den Röntgen-Thorax-Aufnahmen das Bild eines Lungenödems.

Dabei handelte es sich bei 19,39% (n=70) der zuvor mittels einer minimal-invasiven Technik versorgten Patienten um ein unilaterales Lungenödem und bei 29,0% (n=58) der über mediane Sternotomie operierten Mitralklappenpatienten um ein bilaterales pulmonales Ödem. Zwei der konventionell operierten Mitralklappenpatienten entziehen sich der Zuordnung zur BPE- oder Non-BPE-Gruppe aufgrund Exitus in tabula.

Abbildung 5: Baumdiagramm über die Inzidenz des unilateralen Lungenödems in der MIC-Gruppe und des bilateralen Lungenödems in der MAC-Gruppe



MK= Mitralklappe, MAC= konventionell über mediane Sternotomie operierte Patienten, MIC= minimal-invasiv über rechts-anterolaterale Minithorakotomie operierte Patienten, UPE= unilaterales Lungenödem, BPE= bilaterales Lungenödem

3.2. Präoperativ erhobene klinische und demographische Patientendaten

Im Folgenden werden die präoperativ erhobenen Daten im Vergleich zwischen den verschiedenen betrachteten Patientenkollektiven beschrieben.

3.2.1 Präoperative Daten der MIC- und MAC-Gruppe

Die Patientenstammdaten sind in der Tabelle 6 aufgeführt. Es zeigen sich diverse signifikante Unterschiede zwischen minimal-invasiv und konventionell operierten Patienten.

Die MAC-Patienten waren mit 70,5 (59-75) Jahren im Median 6,5 Jahre älter als die MIC-Patienten mit 64 (54-73) Jahren ($p < 0,001$). Zudem lag auch ihr errechneter BMI über dem der MIC-Patienten (MAC: 26,7 (23,6-29,4) kg/m² vs MIC: 24,9 (22,7-27,6) kg/m², $p < 0,001$).

Vor der Operation waren bereits 24,9% (n=49) der später konventionell operierten Patienten intensivpflichtig. Dem gegenüber stehen 2,8% (n=10) präoperativ intensivpflichtige Patienten der MIC-Gruppe ($p < 0,001$).

Hinsichtlich der Vorerkrankungen hatten die konventionell operierten Patienten mit 18,9% (n=37) signifikant häufiger einen Diabetes mellitus als die Patienten der MIC-Gruppe mit 9,8% (n=35) ($p = 0,002$). Auch von einer stark eingeschränkten LVEF $\leq 30\%$ waren die über mediane Sternotomie operierten Patienten hochsignifikant öfter betroffen als die minimal-invasiv operierten Patienten (MAC: 10,2% (n=19) vs MIC: 1,4% (n=5), $p < 0,001$). Zudem lag auch insgesamt die linksventrikuläre Auswurfleistung der MAC-Patienten mit 55 (44-65) % unter der der MIC-Patienten mit 60 (50-70) % ($p = 0,001$). Bereits im Vorfeld hatten 13,9% der konventionell operierten und 2,8% der minimal-invasiven Patienten ($p < 0,001$) ein neurologisches Defizit. Signifikant mehr konventionell Operierte hatten eine COPD (MAC: 16,2% (n=32) vs MIC: 10,3% (n=37), $p = 0,046$).

In der Krankenvorgeschichte hatten die MAC-Patienten mit einem Anteil von 38,7% (n=77) signifikant öfter bereits eine Voroperation am Herzen, als die MIC-Patienten mit 0,6% (n=2) ($p < 0,001$). Auch die beim Klinikaufenthalt durchgeführte Intervention an der Mitralklappe war signifikant häufiger als eine Re-Operation der Mitralklappe (MAC: 19,5% (n=39) vs MIC: 0,6% (n=2), $p < 0,001$). Die MAC-Patienten hatten signifikant häufiger eine extrakardiale Arteriopathie (MAC: 14,9% (n=29) vs MIC: 2,0% (n=7), $p < 0,001$), instabile Angina (MAC: 5,6% (n=11) vs MIC: 0,6% (n=2), $p < 0,001$), einen Apoplex (MAC: 11,8% (n=23) vs MIC: 3,4% (n=12), $p < 0,001$) sowie präoperativ häufiger einen erhöhten Kreatinin-Wert $> 200 \mu\text{mol/l}$ (MAC: 6,7% (n=13) vs MIC: 0,8% (n=3), $p < 0,001$) oder CRP $> 5 \text{ mg/dl}$ (MAC: 24,5% (n=48) vs MIC: 2,5% (n=9), $p < 0,001$) als die MIC-Patienten. Von den betrachteten Medikamenten wurden Betablocker häufiger unter den MAC-Patienten eingenommen, mit 70,4% (n=138) gegenüber den MIC-Patienten mit 52,1% (n=186) ($p < 0,001$). Ferner nahmen die MAC-Patienten häufiger Digitalis ein als die MIC-Patienten (MAC: 16,3% (n=32) vs MIC: 8,7% (n=31), $p = 0,007$).

Zum Zeitpunkt der Operation zeigten konventionell operierte Patienten häufiger Anzeichen einer aktiven Endokarditis im Vergleich zu den minimal-invasiv Operierten (14,8% (n=29) vs 5,9% (n=21) ($p = 0,001$).

Tabelle 6: Präoperative Stammdaten von MIC- und MAC-Patienten

Variable	Total (n=561)	MAC (n=200)	MIC (n=361)	p-Wert
Alter (Jahre)	66 (56-74)	70,5 (59-75)	64 (54-73)	<0,001
Größe (m)	1.73 ±0.10	1,73 ±0,10	1,74±0,10	0,148
Geschlecht (weiblich)	232 (41,4%)	89 (44,5%)	143 (39,6%)	0,260
Gewicht (kg)	78 (56-74)	79 (69,25-90)	76 (65-90)	0,038
BMI (kg/m ²)	25,4 (23,1-28,4)	26,7 (23,6-29,4)	24,9(22,7-27,6)	<0,001
LVEF (%)	60 (50-68)	55 (44-65)	60 (50-70)	0,001
Kreatinin (md/dl)	0,98 (0,83-1,20)	1,11 (0,90-1,52)	0,94 (0,82-1,10)	<0,001
Kreatinin-Clearance (ml/min)	75,4 (53,9-98,5)	63,1 (45,8-92,4)	79,9 (60,6-102,1)	<0,001
Präop. Kreatinin (µmol/dl)	87,0 (73,3-106,1)	99,0 (79,0-134,0)	83,1 (72,5-79,2)	<0,001
Dringlich/Notfall/Rea	67 (11,9%)	59 (29,5%)	8 (2,2%)	<0,001
Präop. Intensivstation	59 (10,6%)	49 (24,9%)	10 (2,8%)	<0,001
Arterielle Hypertension	383 (69,3%)	133 (68,6%)	250 (69,6%)	0,793
Neurologisches Defizit	37 (6,7%)	27 (13,9%)	10 (2,8%)	<0,001
IDDM	30 (5,3%)	19 (9,5%)	11 (3,1%)	0,003
Diabetes mellitus	72 (13,0%)	37 (18,9%)	35 (9,8%)	0,002
LVEF ≤ 30 (%)	24 (4,4%)	19 (10,2%)	5 (1,4%)	<0,001
LVEF 31-50 (%)	99 (18,2%)	37 (19,9%)	62 (17,3%)	0,452
LVEF > 50 (%)	423 (77,6%)	131 (70,4%)	292 (81,3%)	0,004
RVF eingeschränkt	132 (24,9%)	56 (30,8%)	76 (21,8%)	0,024
SR	320 (57,3%)	88 (44,4%)	232 (64,4%)	<0,001
VHF	238 (42,7%)	109 (55,1%)	129 (35,8%)	<0,001
Schrittmacher	50 (9,0%)	34 (17,1%)	16 (4,5%)	<0,001
COPD	69 (12,4%)	32 (16,2%)	37 (10,3%)	0,046
Rauchen	111 (20,3%)	35 (18,2%)	76 (21,4%)	0,378
Aktive Endokarditis	50 (9,1%)	29 (14,8%)	21 (5,9%)	0,001
pAVK	21 (3,8%)	14 (7,2%)	7 (2,0%)	0,002
Extrakardiale Arteriopathie	36 (6,8%)	29 (14,9%)	7 (2,0%)	<0,001
Präop. Kreatinin >200 µmol/l	16 (2,9%)	13 (6,7%)	3 (0,8%)	<0,001
Schwere Lebererkrankung	51 (9,3%)	9 (4,6%)	42 (11,8%)	0,005
Instabile Angina	13 (2,4%)	11 (5,6%)	2 (0,6%)	<0,001
Z.n. Myokardinfarkt (≤90d)	12 (2,2%)	11 (5,7%)	1 (0,3%)	<0,001
Apoplex	35 (6,4%)	23 (11,8%)	12 (3,4%)	<0,001
Vorherige Herz-OP	79 (14,2%)	77 (38,7%)	2 (0,6%)	<0,001
Reoperation an Mitralklappe	41 (7,4%)	39 (19,5%)	2 (0,6%)	<0,001
CRP >5 mg/dl	57 (10,3%)	48 (24,5%)	9 (2,5%)	<0,001
Betablocker	324 (58,6%)	138 (70,4%)	186 (52,1%)	<0,001
Calcium-Antagonist	72 (13,0%)	31 (15,8%)	41 (11,5%)	0,148
ACE-/AT1-Blocker	285 (51,5%)	105 (53,6%)	180 (50,4%)	0,478
Sonstige Antiarrhythmika	26 (4,7%)	13 (6,6%)	13 (3,6%)	0,112
Digitalis	63 (11,4%)	32 (16,3%)	31 (8,7%)	0,007
Pulm. Hypertension (>60mmHg)	101 (18,3%)	46 (23,5%)	55 (15,4%)	0,020

BMI= Body-Mass-Index, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RVF= rechtsventrikuläre Funktion, präop.= präoperativ, IDDM= insulinabhängiger Diabetes mellitus, SR= Sinusrhythmus, VHF= Vorhofflimmern, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Z.n.= Zustand nach, CRP= C-reaktives Protein, pulm. Hypertension= pulmonale Hypertension, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, Rea= Reanimation

3.2.2 Präoperative Daten der Patienten mit und ohne unilaterales Lungenödem

Alter (UPE: 65 (53-73) Jahre vs Non-UPE: 64 (55-73) Jahre, $p=0,980$) und Geschlecht (UPE: 41,4% ($n=29$) vs Non-UPE: 39,2% ($n=114$), $p=0,729$) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe UPE und Non-UPE.

Präoperativ hatten signifikant weniger Patienten der Lungenödem-Gruppe eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion (UPE 12,3% ($n=8$) vs Non-UPE: 24,0% ($n=68$), $p=0,038$). Mit einer LVEF von 60 (40-65) % vs 60 (51-70) % war die Auswurfleistung in der UPE-Gruppe signifikant schlechter ($p=0,005$).

Der Kreatinin-Wert war bei den UPE-Patienten auf einem signifikant höheren Niveau als bei den Non-UPE-Patienten (UPE: 1,03 (0,86-1,22) md/dl vs Non UPE: 0,93 (0,81-1,08) md/dl, $p=0,003$).

Signifikant mehr Patienten mit unilateralem Lungenödem wurden mit β -Blockern (UPE: 66,2% ($n=45$) vs 48,8% ($n=141$), $p=0,010$), ACE-/AT₁-Blockern (UPE: 61,8% ($n=42$) vs Non-UPE: 47,8% ($n=138$), $p=0,038$) und Antiarrhythmika (UPE: 11,8% ($n=8$) vs Non-UPE: 1,7% ($n=5$), $p=0,001$) vorbehandelt.

Patienten ohne unilaterales Lungenödem hatten präoperativ häufiger einen SR als Patienten mit Lungenödem (UPE: 54,3% ($n=38$) vs Non-UPE: 66,9% ($n=194$), $p=0,048$).

Tabelle 7: Präoperative Stammdaten von UPE- und Non-UPE-Patienten

Variable	UPE (n=70)	Non-UPE (n=291)	p-Wert
Alter (Jahre)	65 (53-73)	64 (55-73)	0,980
Geschlecht (weiblich)	29 (41,4%)	114 (39,2%)	0,729
BMI (kg/m ²)	25,4 (24-27,6)	24,7 (22,4-27,6)	0,065
LVEF (%)	60 (40-65)	60 (51-70)	0,005
Kreatinin (mg/dl)	1,03 (0,86-1,22)	0,93 (0,81-1,08)	0,003
Kreatinin-Clearance (ml/min)	73,7 (60,1-99,6)	81,1 (60,9-102,2)	0,161
Präop. Kreatinin (μ mol/l)	90,6 (75,6-107,8)	82,2 (71,6-95,5)	0,004
Dringlich/Notfall/Rea	1 (1,4%)	7 (2,4%)	1,000
Präop. ICU	2 (2,9%)	8 (2,8%)	1,000
Arterielle Hypertension	49 (71,0%)	201 (69,3%)	0,782
Poor mobility	1 (1,4%)	9 (3,1%)	0,694
IDDM	10 (3,5%)	1 (1,4%)	0,698

Diabetes	6 (8,1%)	29 (10,0%)	0,737
LVEF ≤ 30	1 (1,4%)	4 (1,4%)	1,000
LVEF 31-50	18 (26,1%)	44 (15,2%)	0,031
LVEF > 50	50 (72,5%)	242 (83,4%)	0,035
RVF eingeschränkt	8 (12,3%)	68 (24,0%)	0,039
SR	38 (54,3%)	194 (66,9%)	0,048
VHF	32 (45,7%)	97 (33,4%)	0,055
Schrittmacher	3 (4,3%)	13 (4,5%)	1,000
COPD	8 (11,6%)	29 (10,0%)	0,702
Raucher	17 (25,0%)	59 (20,6%)	0,422
Aktive Endokarditis	5 (7,2%)	16 (5,6%)	0,574
pAVK	2 (2,9%)	5 (1,8%)	0,624
Extrakardiale Arteriopathie	2 (2,9%)	5 (1,8%)	0,626
Präop. Kreatinin >200 µmol/l	1 (1,4%)	2 (0,7%)	0,477
Schwere Lebererkrankung	11 (15,9%)	31 (10,8%)	0,235
Instabile Angina	0 (0,0%)	2 (0,7%)	1,000
Kürzlicher Myokardinfarkt (≤90d)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1,000
Post-Infarkt-VSD	0	0	
TIA	2 (2,9%)	4 (1,4%)	0,329
Apoplex	3 (4,3%)	9 (3,1%)	0,709
Vorherige Herz-OP	0 (0,0%)	2 (0,7%)	1,000
Reoperation an Mitralklappe	0 (0,0%)	2 (0,7%)	1,000
CRP >5 mg/dl	4 (5,7%)	5 (1,7%)	0,076
Betablocker	45 (66,2%)	141 (48,8%)	0,010
Calcium-Antagonist	10 (14,7%)	31 (10,7%)	0,354
ACE-/AT1-Blocker	42 (61,8%)	138 (47,8%)	0,038
Sonstige Antiarrhythmika	8 (11,8%)	5 (1,7%)	0,001
Digitalis	4 (5,9%)	27 (9,3%)	0,362
Pulm. Hypertension (>60mmHg)	13 (19,4%)	42 (14,5%)	0,320

BMI= Body-Mass-Index, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RVF= rechtsventrikuläre Funktion, präop.= präoperativ, IDDM= insulinabhängiger Diabetes mellitus, SR= Sinusrhythmus, VHF= Vorhofflimmern, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Z.n.= Zustand nach, CRP= C-reaktives Protein, pulm. Hypertension= pulmonale Hypertension, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit

3.2.3 Präoperative Daten der Patienten mit und ohne bilaterales Lungenödem

Wie auch bei den Patienten mit und ohne unilaterales Lungenödem zeigten das Alter (BPE: 71 (62-75) Jahre vs Non-BPE: 69 (58-75) Jahre, $p=0,260$) und das Geschlecht auch zwischen diesen Gruppen (BPE: 43,1% (n=25) vs Non-BPE: 45,0% (n=63), $p=0,807$) keinen signifikanten Unterschied.

Hochsignifikant höher dagegen war der Kreatinin-Wert in der BPE-Gruppe (BPE: 1,43 (0,98-1,89) mg/dl vs Non-BPE: 1,08 (0,87-1,26) mg/dl, $p<0,001$). Korrelierend dazu war die Kreatinin-Clearance

signifikant erniedrigt im Vergleich zu den Non-BPE-Patienten (BPE: 52,9 (38,6-73,7) ml/min vs Non-BPE: 68 (49-96) ml/min, $p=0,001$).

In der Krankenvorgeschichte wiesen signifikant mehr Lungenödem-Patienten mit 29,6% ($n=17$) als Patienten ohne Lungenödem mit 14,6% ($n=20$) einen Diabetes mellitus auf ($p=0,014$).

Einen Myokardinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage vor der OP hatten signifikant mehr BPEs als Non-BPEs (BPE: 10,5% ($n=6$) vs Non-BPE: 3,0% ($n=4$), $p=0,041$). Hochsignifikant mehr Patienten der BPE-Gruppe hatten eine extrakardiale Arteriopathie (BPE: 30,4% ($n=17$) vs Non-BPE: 8,8% ($n=21$)).

Hinsichtlich der Dauermedikation gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die erfassten Medikamente β -Blocker, Calcium-Antagonisten und ACE-/AT₁-Blocker. Lediglich Digitalis (BPE: 24,6% ($n=14$) vs Non-BPE: 13,1% ($n=18$), $p=0,051$) wurde in der BPE-Gruppe häufiger gegeben, verfehlte jedoch die statistische Signifikanz.

Tabelle 8: Präoperative Stammdaten von BPE- und Non-BPE-Patienten

Variable	BPE (n=58)	Non-BPE (n=142)	p-Wert
Alter (Jahre)	71 (62-75)	69 (58-75)	0,260
Geschlecht (weiblich)	25 (43,1%)	63 (45,0%)	0,807
BMI (kg/m ²)	27,7 (24,2-29,9)	25,9 (23,4-29,3)	0,083
LVEF (%)	55 (44-65)	55 (43-65)	0,979
Kreatinin (mg/dl)	1,43 (0,98-1,89)	1,08 (0,87-1,26)	<0,001
Kreatinin-Clearance (ml/min)	52,9 (38,6-73,7)	68 (49-96)	0,001
Präop. Kreatinin (μ mol/l)	126,4 (87-167)	96 (74,8-112,5)	<0,001
Dringlich/Notfall/Rea	21 (36,2%)	37 (26,4%)	0,169
Präop. ICU	22 (38,6%)	26 (18,8%)	0,004
Arterielle Hypertension	42 (75,0%)	91 (66,9%)	0,270
Poor mobility	9 (16,1%)	17 (12,5%)	0,511
IDDM	11 (19,6%)	8 (5,9%)	0,004
Diabetes	17 (29,6%)	20 (14,6%)	0,014
LVEF \leq 30	4 (7,8%)	15 (11,2%)	0,502
LVEF 31-50	11 (21,6%)	26 (19,4%)	0,742
LVEF > 50	36 (70,6%)	94 (70,61%)	0,953
RVF eingeschränkt	22 (40,0%)	32 (25,6%)	0,052
SR	23 (39,7%)	65 (46,8%)	0,360
VHF	34 (58,6%)	74 (53,2%)	0,489
Schrittmacher	13 (22,4%)	21 (15,1%)	0,216
COPD	11 (19,3%)	20 (14,4%)	0,392
Raucher	15 (26,8%)	20 (14,9%)	0,055
Aktive Endokarditis	8 (14,0%)	21 (15,3%)	0,818
pAVK	6 (10,7%)	8 (5,9%)	0,242
Extrakardiale Arteriopathie	17 (30,4%)	21 (8,8%)	<0,001
Präop. Kreatinin >200 μ mol/l	4 (7,3%)	8 (5,8%)	0,462
Schwere Lebererkrankung	1 (1,8%)	8 (5,6%)	0,207
Instabile Angina	5 (8,8%)	6 (4,4%)	0,194

Kürzlicher Myokardinfarkt (≤90d)	6 (10,5%)	4 (3,0%)	0,041
TIA	2 (3,5%)	12 (8,8%)	0,160
Apoplex	8 (14,0%)	15 (11,0%)	0,557
Vorherige Herz-OP	25 (43,9%)	52 (37,1%)	0,381
Reoperation an Mitralklappe	9 (15,5%)	30 (21,4%)	0,341
CRP >5 mg/dl	17 (30,9%)	29 (20,9%)	0,138
Betablocker	41 (71,9%)	97 (70,8%)	0,875
Calcium-Antagonist	9 (15,8%)	22 (16,1%)	0,963
ACE-/AT1-Blocker	32 (56,1%)	73 (53,3%)	0,716
Sonstige Antiarrhythmika	5 (8,8%)	8 (5,8%)	0,323
Digitalis	14 (24,6%)	18 (13,1%)	0,051
Pulm. Hypertension (>60mmHg)	11 (20,0%)	34 (24,3%)	0,523

BMI= Body-Mass-Index, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RVF= rechtsventrikuläre Funktion, präop.= präoperativ, IDDM= insulinabhängiger Diabetes mellitus, SR= Sinusrhythmus, VHF= Vorhofflimmern, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Z.n.= Zustand nach, CRP= C-reaktives Protein, pulm. Hypertension= pulmonale Hypertension, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit

3.3. Intraoperativ erhobene Patientencharakteristika

Im Folgenden werden die intraoperativ erhobenen Daten im Vergleich zwischen den verschiedenen betrachteten Patientenkollektiven beschrieben.

3.3.1 Intraoperative Daten der MIC- und MAC-Gruppe

Aus der Tabelle 9 wird ersichtlich, dass in der MIC-Gruppe hochsignifikant mehr Mitralklappenrekonstruktionen als in der MAC-Gruppe durchgeführt wurden (MAC: 30,5% (n=61) vs MIC: 77,8% (n=280), $p < 0,001$). Entsprechend wurden bei den konventionell operierten Patienten hochsignifikant mehr Mitralklappenersätze durchgeführt ($p < 0,001$).

Während der Operation wurden in der MAC-Gruppe öfter ein TK (Thrombozytenkonzentrat) (MAC: 50,5% (n=100) vs MIC: 24,1% (n=86), $p < 0,001$), EK (Erythrozytenkonzentrat) (MAC: 67,7% (n=134) vs MIC: 40,1% (n=143), $p < 0,001$) oder FFP (gefrorenes Frischplasma) (MAC: 6,1% (n=12) vs MIC: 2,5% (n=9), $p = 0,036$) gegeben, als den Patienten der MIC-Gruppe. Während der Operation hatten die konventionell operierten Patienten auch insgesamt einen signifikant höheren Bedarf an insgesamt intravenös zugefügter Flüssigkeit in Form von EKs, TKs, FFPs, kristalloiden und kolloidalen Infusionen (2250 (1588-3150) ml vs 2000 (1500-2500) ml, $p < 0,001$). In der Bilanz aus Flüssigkeitszufuhr, -ausscheidung und Blutverlust zeigten die konventionell Operierten mit 1250 (498-2100) ml eine signifikant positivere Bilanz als minimal-invasiv Operierte mit 700 (100-1480) ml ($p < 0,001$).

Der MAC-Gruppe wurde mit 83,3% (n=165) signifikant öfter ein Inotropikum verabreicht als den minimal-invasiv Operierten mit 71,4% (n=255) (p=0,002).

Intraoperativ wiesen die MAC-Patienten mit 270 ±78 Minuten eine signifikant kürzere OP-Dauer auf als die MIC-Patienten mit einem Mittelwert von 291 ±54 Minuten (p=0,001). Ebenso war auch die Aortenklammzeit in der MAC-Gruppe signifikant kürzer (MAC: 97 (79-123) Minuten vs MIC: 123 (105-145) Minuten, p<0,001). Der zum Ende der Operation betrachtete Bedarf an Noradrenalin war bei den konventionell operierten Patienten höher. Sie benötigten im Median 0,0645 (0,0332-0,1164) µg/kg/min gegenüber den minimal-invasiv operierten Patienten, denen 0,0533 (0,0275-0,1000) µg/kg/min gegen Ende der OP appliziert wurden (p<0,001).

Tabelle 9: Intraoperativ erhobene Daten von MIC- und MAC-Patienten

Variable	Total (n=561)	MAC (n=200)	MIC (n=361)	p-Wert
MKR	341 (60,9%)	61 (30,5%)	280 (77,8%)	<0,001
MKE	217 (38,8%)	137 (68,5%)	80 (22,2%)	<0,001
Subvalvulärer Halteapparat komplette Resektion	85 (41,5%)	53 (41,4%)	32 (41,6%)	0,983
Intervention an der thorakalen Aorta	26 (4,6%)	26 (13,0%)	0 (0%)	<0,001
Kombinierte Intervention	102 (18,2%)	38 (19,0%)	64 (17,8%)	0,720
EK-Gabe	277 (49,9%)	134 (67,7%)	143 (40,1%)	<0,001
FFP-Gabe	21 (3,8%)	12 (6,1%)	9 (2,5%)	0,036
TK-Gabe	186 (33,5%)	100 (50,5%)	86 (24,1%)	<0,001
VEL	538 (96,9%)	189 (95,5%)	349 (97,8%)	0,131
Kolloidal	123 (22,2%)	38 (19,2%)	85 (23,8%)	0,210
Inotropika	420 (75,7%)	165 (83,3%)	255 (71,4%)	0,002
Vasopressor	551 (99,3%)	196 (99,0%)	355 (99,4%)	0,619
Perfan	293 (53,0%)	97 (49,5%)	196 (54,9%)	0,223
Vasodilatator inhaliert	6 (1,1%)	1 (0,5%)	5 (1,4%)	0,430

Herzklappengröße (mm)	31 (29-31)	31 (29-31)	29 (29-31)	0,004
OP-Dauer (min)	284 ±64	270±78	291 ±54	0,001
Bypass (min)	180 (147-211)	141 (124-175)	194 (171-220)	<0,001
Aortenklemmzeit (min)	115 (95-138)	97 (79-123)	123 (105-145)	<0,001
EK (ml)	600 (600-1200)	600 (600-1200)	600 (600-1200)	0,276
TK (ml)	250 (250-500)	250 (250-500)	250 (250-250)	<0,001
FFP (ml)	1200 ±493	1200±512	1200±497	1,000
VEL (ml)	1500 (1000-2000)	1500 (1000-2000)	1500 (1000-2000)	0,840
Kolloidal (ml)	500 (500-500)	500 (500-500)	500 (500-500)	0,872
Zufuhr gesamt (ml)	2000 (1500-2750)	2250 (1588-3150)	2000 (1500-2500)	<0,001
CS prä HLM (ml)	250 (100-400)	200 (100-400)	250 (150-420)	0,013
CS während HLM (ml)	450 (200-800)	400 (150-788)	500 (250-800)	0,051
CS post HLM (ml)	200 (0-400)	155 (0-400)	200 (0-400)	0,190
Total (ml)	1000 (550-1463)	1000 (500-1400)	1000 (600-1500)	0,076
Bilanz (ml)	850 (200-1693)	1250 (498-2100)	700 (100-1480)	<0,001
Norepinephrin (µg/kg/min)	0,0645 (0,0332-0,1164)	0,0862 (0,0476-0,1583)	0,0533 (0,0275-0,1000)	<0,001
Epinephrin (µg/kg/min)	0,0293 (0,0174-0,0549)	0,0318 (0,0175-0,0645)	0,0278 (0,0167-0,0451)	0,102
Milrinon (ml/h)	8,0 (6,0-8,0)	8,0 (6,0-8,0)	8,0 (6,0-8,0)	0,746
Tidalvolumen (ml)	592,8 (506,3-680,0)	570,0 (497,5-660,0)	600,0 (525,0-683,3)	0,004
PEEP (cmH2O)	8 (6-10)	8 (5-10)	8 (6-10)	0,027
FiO ₂	1,0 (0,8-1,0)	1,0 (0,8-1,0)	1,00 (0,8-1,0)	0,215

MKR= Mitralklappenrekonstruktion, MKE=Mitralklappenersatz, EK=Erythrozytenkonzentrat, FFP= gefrorenes Frischplasma, TK= Thrombozytenkonzentrat, VEL= Vollelektrolytlösung, PEEP= positiver endexpiratorischer Druck, FiO= inspiratorischer Sauerstofffraktion, CS= autologes Blutrückgewinnungssystem

3.3.2 Intraoperative Daten der Patienten mit und ohne unilaterales Lungenödem

In der untenstehenden Tabelle sind die intraoperativen Variablen dargestellt. Es ist ersichtlich, dass die OP-Dauer (UPE: 305 (270-356) min vs Non-UPE: 280 (251-318) min, $p=0,003$) der Patienten mit unilateralem Lungenödem signifikant sowie auch die kardiopulmonale Bypasszeit länger war (UPE: 210 (178-235) min vs 189 Non-UPE: 189 (171-216) min, $p=0,011$).

Die intraoperative Medikamentengabe beinhaltet signifikant häufiger die Verabreichung von Milrinon (UPE: 16,2% (n=11) vs Non-UPE: 8,0% (n=23), $p=0,039$), Inotropika (UPE: 82,4% (n=56) vs Non-UPE: 68,9% (n=155), $p=0,027$) und Perfan® (Phosphodiesterase-III-Hemmer) (UPE: 67,6% (n=46) vs Non-UPE: 51,9% (n=150), $p=0,019$) bei der Lungenödem-Gruppe.

Sowohl die gesamte Flüssigkeitssubstitution als auch die einzelnen Mengen an substituierten EKs, TKs, FFPs, kristalloiden und kolloidalen Infusionen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden betrachteten Gruppen.

Tabelle 10: Intraoperativ erhobene Daten von UPE- und Non-UPE-Patienten

Variable	UPE (n=70)	Non-UPE (n=291)	p-Wert
OP-Dauer (min)	305 (270-356)	280 (251-318)	0,003
Herzklappengröße (mm)	29 (29-31)	29 (29-31)	0,744
Bypass (min)	210 (178-235)	189 (171-216)	0,011
Aortenklemmzeit (min)	132 (103-158)	120 (105-143)	0,085
EK (ml)	600 (600-1200)	600 (600-1200)	0,383
FFP (ml)	1200 (900-2400)	1200 (825-1200)	0,548
TK (ml)	250 (250-250)	250 (250-250)	0,320
VEL (ml)	1500 (1000-2000)	1500 (1000-2000)	0,767
Kolloidal (ml)	500 (500-500)	500 (500-500)	0,985
Zufuhr gesamt (ml)	2000 (1500-2600)	2000 (1500-2500)	0,312
CS prä HLM (ml)	250 (100-438)	295 (150-420)	0,863
CS während HLM (ml)	460 (263-875)	500 (250-793)	0,649
CS post HLM (ml)	225 (50-500)	200 (0-400)	0,209
Total (ml)	1015 (575-1793)	1000 (600-1463)	0,750
Bilanz (ml)	655 (-23-1425)	700 (138-1493)	0,805
Norepinephrin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,0551 (0,0302-0,1149)	0,0526 (0,0267-0,0976)	0,367
Epinephrin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,0239 (0,0117-0,0449)	0,0238 (0,0200-0,0462)	0,394
Milrinon (ml/h)	8 (8-8)	8 (6-8)	0,123
Tidalvolumen (ml)	525 (600-670)	604 (528-686)	0,573
PEEP (cmH ₂ O)	8 (6-10)	8 (6-10)	0,673
FiO ₂	1,0 (0,8-1,0)	1,0 (0,9-1,0)	0,978
MKR	53 (75,7%)	227 (78,3%)	0,644
MKE	17 (24,3%)	63 (21,7%)	0,644
Subvalvulärer Halteapparat komplett	4 (23,5%)	28 (46,7%)	0,087
EK-Gabe	34 (50,0%)	109 (37,7%)	0,063
FFP-Gabe	3 (4,4%)	6 (2,1%)	0,381
TK-Gabe	21 (30,9%)	65 (22,5%)	0,145
VEL	66 (97,1%)	283 (97,9%)	0,651

Kolloidal	18 (26,5%)	67 (23,2%)	0,567
Inotropika	56 (82,4%)	199 (68,9%)	0,027
Vasopressor	67 (98,5%)	288 (99,7%)	0,345
Epinephrin	22 (32,4%)	75 (26,0%)	0,293
Milrinon	11 (16,2%)	23 (8,0%)	0,039
Perfan	46 (67,6%)	150 (51,9%)	0,019
Vasodilatator inhaliert	2 (2,9%)	3 (1,0%)	0,243

MKR= Mitralklappenrekonstruktion, MKE=Mitralklappenersatz, EK=Erythrozytenkonzentrat, FFP= gefrorenes Frischplasma, TK= Thrombozytenkonzentrat, VEL= Vollelektrolytlösung, PEEP= positiver endexpiratorischer Druck, FiO= inspiratorischer Sauerstofffraktion, CS= autologes Blutrückgewinnungssystem

3.3.3 Intraoperative Daten der Patienten mit und ohne bilaterales Lungenödem

Vor Anschluss an die HLM war die mittels autologem Blutrückgewinnungssystem erhaltene Blutmenge der Patienten mit bilateralem Lungenödem signifikant geringer als die der Patienten ohne (BPE: 150 (33-350) ml vs Non-BPE: 250 (100-450) ml, p=0,020).

Von den erfassten Medikamenten wurde Milrinon signifikant häufiger in der Lungenödem-Gruppe verabreicht (BPE: 43,9% (n=25) vs Non-BPE: 21,0% (n=29), p=0,001). Bei der restlichen Herz-Kreislauf-Medikation konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen BPE- und Non-BPE-Gruppe festgestellt werden.

Auch alle anderen intraoperativ erhobenen Variablen zu anästhesiologischer und chirurgischer Seite erwiesen sich als nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 11: Intraoperativ erhobene Daten von BPE- und Non-BPE-Patienten

Variable	BPE (n=58)	Non-BPE (n=142)	p-Wert
OP-Dauer (min)	252 (207-300)	267 (220-309)	0,219
Herzklappengröße (mm)	31 (29-31)	31 (29-31)	0,885
Bypass (min)	137 (126-185)	141 (131-169)	0,625
Aortenklemmzeit (min)	96 (80-130)	97 (79-120)	0,625
EK (ml)	900 (600-1200)	600 (600-1200)	0,097
FFP (ml)	1050 (675-1875)	1200 (900-1200)	0,927
TK (ml)	250 (250-500)	250 (250-500)	0,714
VEL (ml)	1500 (1000-2000)	1500 (1000-2000)	0,808
Kolloidal (ml)	500 (500-750)	500 (500-500)	0,499
Zufuhr gesamt (ml)	2600 (1600-3300)	2250 (1500-3050)	0,364
CS prä HLM (ml)	150 (33-350)	250 (100-450)	0,020
CS während HLM (ml)	375 (63-700)	430 (190-850)	0,374
CS post HLM(ml)	150 (0-300)	200 (0-450)	0,061
Total (ml)	710 (407,5-1300)	1000 (542,5-1400)	0,720

Bilanz (ml)	1560 (525-2863)	1100 (450-1950)	0,087
Norepinephrin (µg/kg/min)	0,1000 (0,0446-0,1624)	0,0810 (0,0476-0,1521)	0,452
Epinephrin (µg/kg/min)	0,0278 (0,0176-0,0661)	0,0326 (0,0172-0,0615)	0,929
Milrinon (ml/h)	8(6-8)	8(7-8)	0,957
Tidalvolumen (ml)	585 (510-687,5)	570 (492,5-652,5)	0,429
PEEP (cmH2O)	8 (6-10)	8 (5-10)	0,203
FiO2	1 (0,8-1)	1 (0,8-1)	0,805
MKR	19 (32,8%)	42 (30,0%)	0,702
MKE	38 (65,5%)	97 (69,3%)	0,604
Subvalvulärer Halteapparat komplett	13 (35,1%)	39 (43,3%)	0,393
Intervention an der thorakalen Aorta	8 (13,8%)	18 (12,9%)	0,859
Kombinierte Intervention			
EK-Gabe	43 (75,4%)	90 (64,7%)	0,146
FFP-Gabe	4 (7,0%)	7 (5,0%)	0,403
TK-Gabe	32 (56,1%)	67 (48,2%)	0,313
VEL	52 (91,2%)	135 (97,1%)	0,083
Kolloidal	9 (15,8%)	29 (20,9%)	0,415
Inotropika	51 (89,5%)	112 (80,6%)	0,131
Vasopressor	57 (100%)	137 (98,6%)	0,502
Epinephrin	36 (63,2%)	77 (55,8%)	0,344
Milrinon	25 (43,9%)	29 (21,0%)	0,001
Perfan	24 (42,9%)	72 (52,2%)	0,240
Vasodilatator inhaliert	0 (0,0%)	1 (0,7%)	0,708

MKR= Mitralklappenrekonstruktion, MKE=Mitralklappenersatz, EK=Erythrozytenkonzentrat, FFP= gefrorenes Frischplasma, TK= Thrombozytenkonzentrat, VEL= Vollelektrolytlösung, PEEP= positiver endexpiratorischer Druck, FiO= inspiratorischer Sauerstofffraktion, CS= autologes Blutrückgewinnungssystem

3.4. Postoperativ erhobene Patientencharakteristika

Im Folgenden werden die postoperativ erhobenen Daten im Vergleich zwischen den verschiedenen betrachteten Patientenkollektiven beschrieben.

3.4.1 Postoperative Daten der MIC- und MAC-Gruppe

Die postoperativ erhobenen Daten sind in der Tabelle 12 aufgeführt. Im Rahmen der Auswertung zeigte sich, dass signifikant mehr konventionell operierte Patienten zur Atmungsunterstützung auf eine nicht-invasive Ventilation im Anschluss an die Extubation angewiesen waren als minimal-invasiv Operierte (MAC: 26,9% (n=46) vs MIC: 5,1% (n=18), $p < 0,001$). Eine Tracheotomie, in der Regel bedingt durch prolongierte Beatmungspflichtigkeit, war bei 11,5% (n=23) der konventionell operierten

Patienten notwendig gegenüber einem signifikant geringeren Anteil der MIC-Gruppe mit 6,1% (n=22) der Patienten (p=0,024).

Die Patienten der konventionell operierten Gruppe wurden mit im Median 985 (644-3049) Minuten signifikant länger als die minimal-invasiv Operierten mit 849 (658-1103) Minuten (p=0,006) invasiv beatmet, bis sie das erste Mal extubiert werden konnten. Dieser Unterschied zeigte sich auch in der gesamten Ventilationsdauer, welche ebenso in der konventionellen Gruppe bei einer Dauer von insgesamt 1088 (654-3049) Minuten länger war als die mechanische Beatmungszeit der minimalinvasiven Gruppe mit 860 (665-1178) Minuten (p=0,003).

Der von dem Pflegepersonal der Intensiv- und Normalstation notierte Drainageverlust war bei den konventionellen Patienten hochsignifikant höher als der der minimal-invasiven Patienten (MAC: 990 (450-2400) ml vs MIC: 550 (300-1350) ml, p<0,001).

Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation (ICU) (MAC: 3 (2-7) Tage vs MIC: 2 (2-3) Tage, p<0,001) der konventionell operierten Patienten war hochsignifikant länger als die Aufenthaltsdauer der MIC-Patienten. Signifikant länger war auch die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes (MAC: 13 (10-18) Tage vs MIC: 11 (9-15) Tage, p=0,008).

Im Krankenhaus verstarben 10,5% (n=21) der zuvor konventionell operierten Patienten gegenüber 1,9% (n=7) der minimal-invasiv Operierten (p<0,001). Insgesamt verstarben in der nachbeobachteten Zeit im Anschluss an die OP hochsignifikant mehr Patienten der konventionellen Gruppe als Patienten der minimal-invasiven Gruppe (MAC: 39,8% (n=78) versus MIC: 12,4% (n=44) p<0,001).

Tabelle 12: Postoperativ erhobene Daten von MIC- und MAC-Patienten

Variable	Total (n=561)	MAC (n=200)	MIC (n=361)	p-Wert
Rethorax	48 (8,6%)	23 (11,5%)	25 (6,9%)	0,064
NIV	64 (12,3%)	46 (26,9%)	18 (5,1%)	<0,001
Re-ITN	44 (7,8%)	19 (9,5%)	25 (6,9%)	0,277
Tracheotomie	45 (8,0%)	23 (11,5%)	22 (6,1%)	0,024
ECMO	3 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,6%)	1,000
ECLS	11(2,0%)	5 (2,5%)	6 (1,7%)	0,531
Drainageverlust Intensiv + Pflege (ml)	700 (300-1628)	990 (450-2400)	550 (300-1350)	<0,001
CRP max. 24h (mg/dl)	15,05 (11,50-20,00)	14,80 (10,90-19,00)	15,27 (11,90-20,31)	0,264
Ventilationsdauer bis zur 1. Extubation (min)	860 (652-1275)	985 (644-3049)	849 (658-1103)	0,006
Ventilationszeit gesamt (min)	890 (660-1395)	1088 (654-3049)	860 (665-1178)	0,003
P/F Ratio (ITS Ankunft)	435 ±144	415 ±163	445 ±134	0,006
P/F Ratio (ITS innerhalb 4h)	336 (248-420)	328 (240-407)	342 (255-426)	0,081
Aufenthaltsstage ITS (Tage)	2 (2-4)	3 (2-7)	2 (2-3)	<0,001
Aufenthaltsstage KH (Tage)	12 (9-16)	13 (10-18)	11 (9-15)	0,008

Letalität im KH	28 (5,0%)	21 (10,5%)	7 (1,9%)	<0,001
verstorben	122 (22,1%)	78 (39,8%)	44 (12,4%)	<0,001

NIV= nicht-invasive Ventilation, ITN= Intubation, ECMO= extrakorporale Membranoxygenierung, ECLS= extrakorporaler Life-Support, CRP= C-reaktives Protein, max.= maximal, P/F Ratio= Horovitz-Index, IST= Intensivstation, KH= Krankenhaus

3.4.2 Postoperative Daten der Patienten mit und ohne unilaterales Lungenödem

In der Auswertung der postoperativen Patientendaten konnten eine Reihe von Variablen ausgemacht werden, die sich zwischen den UPEs und Non-UPEs signifikant bis hochsignifikant unterschieden (siehe Tabelle 13).

Bei 8,6% (n=6) der UPEs war der ECLS-Einsatz aufgrund massiver kardiopulmonaler Instabilität notwendig. Keiner der Non-UPEs benötigte diese Form der Behandlung (p<0,001).

Die Ventilationszeit bis zur ersten Extubation (UPE: 1110 (827-2091) min vs Non-UPE: 810 (645-1010) min, p<0,001) wie auch die gesamte Ventilationszeit (UPE: 1110 (829-3805) min vs Non-UPE: 820 (650-1050) min, p<0,001) war bei den UPEs hochsignifikant länger (p<0,001).

Die bei Ankunft auf der Intensivstation gemessene P/F ratio (Horovitz-Index) war bei den UPE-Patienten hochsignifikant erniedrigt gegenüber den Werten der Non-UPE-Patienten (UPE: 390 (280-479) vs Non UPE 476 (386-478), p<0,001).

Eine Tracheotomie wurde bei signifikant mehr UPEs mit 14,3% (n=10) vs 4,1% (n=12) Non-UPEs vorgenommen (p=0,004).

Im Anschluss an die invasive Beatmung wurden signifikant mehr UPE-Patienten mit NIV unterstützt als Non-UPE-Patienten (UPE: 10,3% (n=7) vs Non-UPE: 3,9% (n=11), p=0,040).

Die Patienten mit Lungenödem mussten im Schnitt häufiger rethorakotomiert werden (UPE: 12,9% (n=9) vs Non-UPE: 5,5% (n=16), p=0,037). Häufigste Ursache war dabei ein Hämatothorax.

Die Menge an Drainageflüssigkeitsverlust war bei den UPE-Patienten statistisch hochsignifikant höher. In der UPE-Gruppe waren es 950 (388-2225) ml, bei der Non-UPE-Gruppe 500 (273-1100) ml.

Der innerhalb der ersten 48h höchste postoperativ erreichte CRP-Wert war signifikant verschieden (UPE: 16,87 (12,70-21,86) mg/dl vs Non-UPE: 15,00 (11,50-20,10) mg/dl, p=0,017) mit höheren Entzündungswerten in der Gruppe der Patienten mit einseitigem rechtsseitigen Lungenödem.

Die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (UPE: 3 (2-7) Tage vs Non-UPE: 2 (2-2) Tage, p<0,001) und im Krankenhaus (UPE: 13 (10-19) Tage vs Non-UPE: 11 (9-14) Tage, p=0,015) waren in der UPE-Gruppe länger.

Die postoperative Letalität der Patienten im beobachteten Zeitraum unterschied sich nicht signifikant (UPE: 11,8% (n=8) vs Non-UPE: 12,5% (n=36), p=0,861).

Tabelle 13: Postoperativ erhobene Daten von UPE- und Non-UPE-Patienten

Variable	UPE (n=70)	Non-UPE (n=291)	p-Wert
Drainageverlust Intensiv + Pflege (ml)	950 (388-2225)	500 (273-1100)	<0,001
CRP max. 48h (mg/dl)	16,87 (12,70-21,86)	15,00 (11,50-20,10)	0,017
Ventilationsdauer bis zur 1. Extubation (min)	1110 (827-2091)	810 (645-1010)	<0,001
Ventilationszeit gesamt (min)	1110 (829-3805)	820 (650-1050)	<0,001
P/F ratio (ICU Ankunft)	390 (280-479)	476 (386-478)	<0,001
P/F ratio (ICU innerhalb 4h)	330 (245-415)	347 (255-430)	0,347
Aufenthaltsstage ICU (Tage)	3 (2-7)	2 (2-2)	<0,001
Aufenthaltsstage KH (Tage)	13 (10-19)	11 (9-14)	0,015
Rethorax	9 (12,9%)	16 (5,5%)	0,037
NIV	7 (10,3%)	11 (3,9%)	0,040
Re-ITN	7 (10,0%)	18 (6,2%)	0,292
Tracheotomie	10 (14,3%)	12 (4,1%)	0,004
ECMO	1 (1,4%)	1 (0,3%)	0,351
ECLS	6 (8,6%)	0 (0,0%)	<0,001
Letalität im KH	3 (4,3%)	4 (1,4%)	0,136
verstorben	8 (11,8%)	36 (12,5%)	0,861

NIV= nicht-invasive Ventilation, ITN= Intubation, ECMO= extrakorporale Membranoxygenierung, ECLS= extrakorporaler Life-Support, CRP= C-reaktives Protein, max.= maximal, P/F Ratio= Horowitz-Index, IST= Intensivstation, KH= Krankenhaus

3.4.3 Postoperative Daten der Patienten mit und ohne bilaterales Lungenödem

Während die Aufenthaltsdauer der BPE-Patienten auf der Intensivstation signifikant länger als die der Non-BPE-Patienten war (BPE: 5 (2-10) Tage vs Non-BPE: 3 (2-6) Tage, $p=0,010$), unterschied sich die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nicht signifikant zwischen den Gruppen (BPE: 15 (10-19) Tage vs Non-BPE: 13 (10-17) Tage, $p=0,686$).

Die P/F ratio bei Ankunft auf der Intensivstation war bei der BPE-Gruppe signifikant schlechter (BPE: 388 (237-490) vs Non-BPE: 440 (348-516), $p=0,040$) und die BPE-Gruppe musste signifikant länger invasiv beatmet werden (BPE: 2829 (737-8191) min vs Non-BPE: 983 (643-2444) min, $p=0,007$).

6,9% ($n=4$) der Patienten mit bilateralem Lungenödem mussten an ein ECLS-System angeschlossen werden, gegenüber lediglich 0,07% ($n=1$) der Patienten ohne Lungenödem ($p=0,028$).

Noch im Krankenhaus verstarben hochsignifikant mehr BPEs als Non-BPEs (BPE: 20,7% ($n=12$) vs Non-BPE: 5,0% ($n=7$), $p=0,001$). Auch insgesamt starben im beobachteten Zeitraum nach der OP hochsignifikant mehr BPE-Patienten (BPE: 54,4% ($n=31$) vs Non BPE: 32,8% ($n=45$), $p<0,001$).

Tabelle 14: Postoperativ erhobene Daten von BPE- und Non-BPE-Patienten

Variable	BPE (n=58)	Non-BPE (n=142)	p-Wert
Drainageverlust Intensiv + Pflege (ml)	1250 (450-2788)	925 (450-2100)	0,424
CRP max. 48h (mg/dl)	15,6 (12,36-15,60)	14,4 (10,7-19,1)	0,539
Ventilationsdauer bis zur 1. Extubation (min)	1409 (715-5983)	874 (641-1780)	0,012
Ventilationszeit gesamt (min)	2829 (737-8191)	983 (643-2444)	0,007
P/F ratio (ICU Ankunft)	388 (237-490)	440 (348-516)	0,040
P/F ratio (ICU innerhalb 4h)	304 (201-371)	335 (254-410)	0,053
Aufenthaltsstage ICU (Tage)	5 (2-10)	3 (2-6)	0,010
Aufenthaltsstage KH (Tage)	15 (10-19)	13 (10-17)	0,686
Rethorax	5 (8,6%)	18 (12,9%)	0,397
NIV	13 (25,5%)	33 (28,0%)	0,7740
Re-ITN	5 (8,6%)	14 (10,0%)	0,764
Tracheotomie	7 (12,1%)	16 (11,4%)	0,898
ECMO	1 (1,7%)	0 (0,0%)	0,296
ECLS	4 (6,9%)	1 (0,7%)	0,028
Letalität im KH	12 (20,7%)	7 (5,0%)	0,001
verstorben	31 (54,4%)	45 (32,8%)	0,005

NIV= nicht-invasive Ventilation, ITN= Intubation, ECMO= extrakorporale Membranoxygenierung, ECLS= extrakorporaler Life-Support, CRP= C-reaktives Protein, max.= maximal, P/F Ratio= Horovitz-Index, IST= Intensivstation, KH= Krankenhaus

3.5. Follow-Up, 30-Tages-Letalität und EuroSCORE

Im Folgenden wird das Follow-up, die 30-Tages-Letalität und der EuroSCORE im Vergleich zwischen den verschiedenen betrachteten Patientenkollektiven beschrieben.

3.5.1 Gruppe MIC versus MAC

Die Follow-Up-Dauer beträgt bei den MIC-Patienten im Median 4,53 Jahre und bei den MAC-Patienten im Median 3,61 Jahre ($p < 0,001$). Von den 561 in der Studie beobachteten Patienten konnten bis auf 12 alle in der Online-Datenbank des Einwohnermeldeamts Schleswig-Holstein gefunden werden.

Die 30-Tages-Letalität lag in der Gesamtkohorte bei 5,3% ($n=29$).

Sie ist mit 11,3% ($n=22$) bei den MAC-Patienten signifikant häufiger als bei den MIC-Patienten mit 2,0% ($n=7$) ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 15). Die Mehrzahl der Patienten verstarb stationär noch während des postoperativen Aufenthaltes. Häufigste Todesursache war dabei eine Sepsis mit Multiorganversagen.

Ein Exitus in tabula wurde bei zwei der über mediane Sternotomie operierten Patienten beschrieben. Bei beiden Patienten kam es zu einer Ruptur des rechten Ventrikels.

Die Werte des additiven EuroSCORE unterscheiden sich hochsignifikant mit 8,5 (6,0-12,0) bei den MAC-Patienten und mit 5,0 (3,0-7,0) bei den MIC-Patienten ($p < 0,001$), wie auch der logistische EuroSCORE (MAC: 11,76 (6,18-27,98) Tage vs MIC: 3,51 (2,09-6,61), $p < 0,001$). Beide EuroSCOREs zeigen hochsignifikant höhere Ergebnisse bei den konventionell operierten Patienten.

Tabelle 15: Follow-up, 30-Tages-Letalität und EuroSCORE der MAC- und MIC-Gruppe

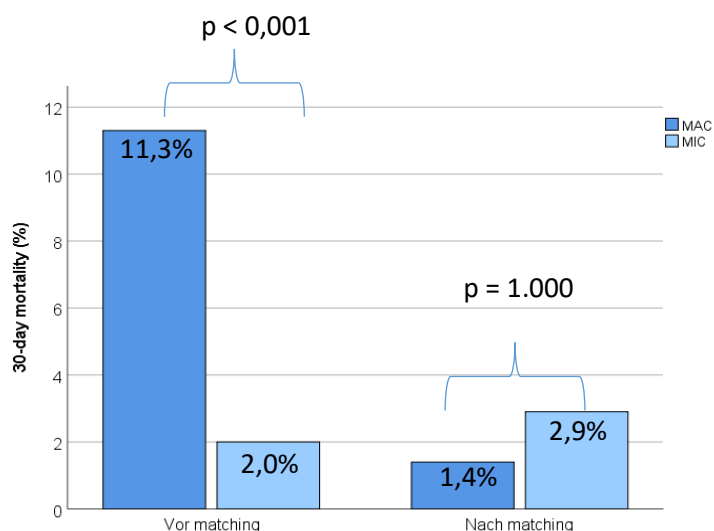
Variable	Gesamt	MAC (n=200)	MIC (n=361)	p-Wert
FU/Überlebenszeit (Jahre)	3,32 (1,07-5,94)	3,61 (0,88-6,35)	4,53 (1,9-7,16)	<0,001
30-Tages-Letalität	29 (5,3%)	22 (11,3%)	7 (2,0%)	<0,001
Additiver EuroSCORE I	6,0 (4,0-8,0)	8,50 (6,0-12,0)	5,0 (3,0-7,0)	<0,001
Logistischer EuroSCORE I	5,13 (2,53-11,15)	11,76 (6,18-27,98)	3,51 (2,09-6,61)	<0,001

FU=Follow-up, MIC= Patienten mit minimal-invasiver Mitralklappenversorgung, MAC= Patienten mit konventioneller Mitralklappenversorgung

3.5.1.1. 30-Tages-Überleben und Überlebenszeit bis zum Follow-up nach Matching

Die 30-Tages-Letalität unterscheidet sich nach PS Matching der präoperativen Patientendaten (siehe Abbildung 6 und Tabelle 16) in den Gruppen MIC (n=70) und MAC (n=70) nicht mehr signifikant ($p=1,000$). Sie lag bei den minimal-invasiv Operierten (MIC) bei 1,4% (n=1) und bei den konventionell über Sternotomie Operierten (MAC) bei 2,9% (n=2).

Abbildung 6: 30-Tages-Letalität vor und nach Matching von MIC- versus MAC-Patienten



MIC= minimal-invasive Mitralklappenversorgung, MAC=konventionelle Mitralklappenversorgung

Tabelle 16: Präoperative Daten von MIC- und MAC-Patienten nach Matching

Variable	MAC (n=70)	MIC (n=70)	p-Wert	SMD
Alter (Jahre)	71 (60-76)	72 (61-76)	0,402	0,176
Geschlecht (weiblich)	34 (48,6%)	32 (45,7%)	0,735	0,061
BMI (kg/m ²)	26,6 (23,4-29,7)	26,0 (22,6-29,7)	0,817	0,069
LVEF (%)	60 (43-65)	60 (46-67)	0,362	0,251
Creatinin (md/dl)	0,95 (0,82-1,12)	0,96 (0,81-1,21)	0,645	0,058
Kreatinin-Clerance (ml/min)	81,6 (54,4-97,6)	73,8 (52,5-90,5)	0,211	0,158
Präop. Kreatinin (µmol/dl)	84,9 (72,5-99,3)	84,9 (71,4-107,6)	0,739	0,006
Dringlich/Notfall/Reanimation	6 (8,6%)	8 (11,4%)	0,573	0,059
Präop. Intensivstation	4 (5,7%)	6 (8,6%)	0,512	0,092
Arterielle Hypertension	49 (70%)	56 (80,0%)	0,172	0,216
IDDM	4 (5,7%)	5 (7,1%)	1,000	0,041
Diabetes mellitus	9 (12,9%)	16 (22,9%)	0,122	0,288
LVEF ≤ 30 (%)	6 (8,6%)	4 (5,7%)	0,512	0,130
LVEF 31-50 (%)	13 (18,6%)	10 (14,3%)	0,494	0,128
LVEF > 50 (%)	51 (72,9%)	56 (80,0%)	0,319	0,165
LVEF ≤ 50 (%)	19 (27,1%)	14 (20,0%)	0,319	0,165
RVF eingeschränkt	18 (25,7%)	19 (27,1%)	0,848	0,023
SR	37 (52,9%)	42 (60,0%)	0,394	0,143
VHF	33 (47,1%)	28 (40,0%)	0,394	0,143
Schrittmacher	11 (15,7%)	6 (8,6%)	0,196	0,230
COPD	12 (17,1%)	8 (11,4%)	0,334	0,177
Rauchen	11 (16,2%)	11 (15,7%)	0,941	0,000
Aktive Endokarditis	3 (4,3%)	5 (7,1%)	0,718	0,099
pAVK	4 (5,7%)	0 (0,0%)	0,120	0,288
Extrakardiale Arteriopathie	4 (5,7%)	4 (5,7%)	1,000	0,000
Präop. Kreatinin >200 µmol/l	1 (1,4%)	3 (4,3%)	0,620	0,159
Schwere Lebererkrankung	4 (5,7%)	14 (20,0%)	0,012	0,514
Instabile Angina	4 (5,7%)	0 (0,0%)	0,120	0,349
Z.n. Myokardinfarkt (≤90d)	0	0		
Apoplex	6 (8,6%)	6 (8,6%)	1,000	0,000
TIA	4 (5,7%)	1 (1,4%)	0,366	0,244
Vorherige Herz-OP	3 (4,3%)	2 (2,9%)	1,000	0,029
Reoperation an Mitralklappe	2 (2,9%)	2 (2,9%)	1,000	0,000
CRP >5 mg/dl	6 (6,8%)	5 (7,1%)	0,753	0,062
Betablocker	50 (72,5%)	41 (58,5%)	0,085	0,271
Calcium-Antagonist	10 (14,5%)	11 (15,7%)	0,841	0,058
ACE-/AT1-Blocker	40 (58,0%)	34 (48,6%)	0,267	0,180
Sonstige Antiarrhythmika	2 (2,9%)	3 (4,3%)	1,000	0,045
Digitalis	12 (17,4%)	11 (15,7%)	0,790	0,030
Pulm. Hypertension (>60mmHg)	20 (28,6%)	15 (21,4%)	0,329	0,203

BMI= Body-Mass-Index, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RVF= rechtsventrikuläre Funktion, präop.= präoperativ, IDDM= insulinabhängiger Diabetes mellitus, SR= Sinusrhythmus, VHF= Vorhofflimmern, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Z.n.= Zustand nach, CRP= C-reaktives Protein, pulm. Hypertension= pulmonale Hypertension, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit

3.5.2 Gruppe UPE versus Non-UPE

Die Follow-Up-Dauer der minimal-invasiv operierten Patienten mit UPE beträgt im Median 4,37 (1,54-6,59) Jahre und ohne UPE im Median 4,48 (2,34-6,73) Jahre ($p=0,313$).

Unter den UPE-Patienten liegt die 30-Tages-Letalität bei 2,9% ($n=2$). Sie ist gegenüber den Non-UPE-Patienten mit 1,7% ($n=5$) nicht signifikant erhöht ($p=0,632$).

Auch unterscheiden sich der logistische ($p=0,249$) und additive ($p=0,307$) EuroSCORE nicht signifikant.

Tabelle 17: Follow-up, 30-Tages-Letalität und EuroSCORE der UPE- und Non-UPE-Gruppe

Variable	UPE (n=70)	Non-UPE (n=291)	p-Wert
FU/Überlebenszeit (Jahre)	4,37 (1,54-6,59)	4,48 (2,34-6,73)	0,313
30-Tages-Letalität	2 (2,9%)	5 (1,7%)	0,623
Additiver EuroSCORE I	5,00 (4,00-7,00)	5,00 (3,00-7,00)	0,307
Logistischer EuroSCORE I	3,71 (2,37-7,16)	3,51 (2,08-6,61)	0,249

FU=Follow-up, UPE= Patienten mit unilateralem Lungenödem, Non-UPE= Patienten ohne unilaterales Lungenödem

3.5.3 Gruppe BPE versus Non-BPE

Die Follow-Up-Dauer der konventionell über mediane Sternotomie Operierten war bei den BPE-Patienten mit 2,56 (0,32-4,94) Jahren deutlich kürzer als bei den Non-BPE-Patienten mit 4,02 (1,62-6,11) Jahren ($p=0,012$).

Bei den BPE-Patienten liegt die 30-Tages-Letalität insgesamt bei 22,8% ($n=13$) und ist deutlich höher als bei den Non-BPE-Patienten 5,1% ($n=7$) ($p<0,001$).

Der additive EuroSCORE der BPE-Patienten ist ebenfalls signifikant höher als der der Non-BPE-Patienten (BPE: 9,0 (7,0-14,5) vs Non-BPE: 8,0 (6,0-10,0), $p=0,046$). Der logistische EuroSCORE unterscheidet sich nicht signifikant (BPE: 15,18 (7,00-47,82) vs Non-BPE: 10,93 (5,48-22,35), $p=0,075$).

Tabelle 18: Follow-up, 30-Tages-Letalität und EuroSCORE der BPE- und Non-BPE-Gruppe

Variable	BPE (n=58)	Non-BPE (n=142)	p-Wert
FU/Überlebenszeit (Jahre)	2,56 (0,32-4,94)	4,02 (1,62-6,11)	0,012
30-Tages-Letalität	13 (22,8%)	7 (5,1%)	<0,001
Additiver EuroSCORE I	9,0 (7,0-14,5)	8,0 (6,0-11,0)	0,046
Logistischer EuroSCORE I	15,18 (7,00-47,82)	10,93 (5,48-22,35)	0,075

FU= Follow-up, BPE: Patienten mit bilateralen Lungenöden, Non-BPE= Patienten ohne bilaterales Lungenöden

3.6. Geschätzte Überlebenszeit- Kaplan-Meier-Verfahren

Im Folgenden wird die geschätzte Überlebenszeit im Vergleich zwischen den verschiedenen betrachteten Patientenkollektiven beschrieben.

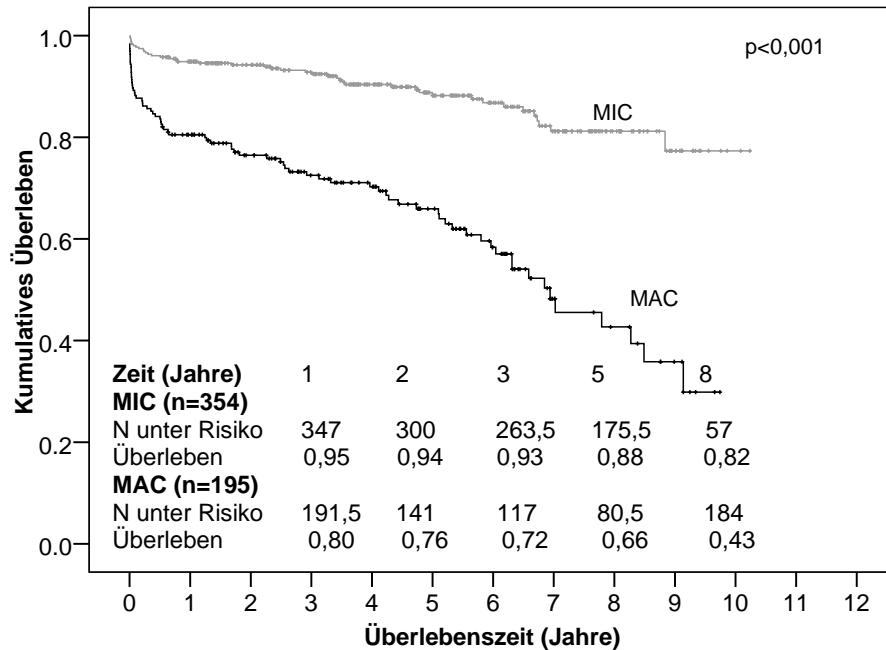
3.6.1 Gruppe MIC versus MAC

In der Abbildung 7 ist die geschätzte Überlebenszeit von MIC vs MAC in Jahren graphisch mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Hierbei ist erkennbar, dass die über mediane Sternotomie operierten Patienten eine geringere Überlebenszeit haben. Das Ergebnis zeigt sich hochsignifikant ($p<0,001$).

Die Überlebensrate MIC vs MAC beträgt nach dem 1. Jahr 95% vs 80%. Nach 5 Jahren liegt das Überleben der minimal-invasiv operierten Patienten bei 88% gegenüber 66% bei den konventionell Operierten. Das kumulative Überleben nach 8 Jahren bei den MIC-Patienten liegt bei 82% und bei den MAC-Patienten bei 43%.

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve– MIC versus MAC

Die Abbildung zeigt das Überleben von MIC versus MAC im ungematchten Kollektiv. Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil der minimal-invasiven Methode.



MIC= Patienten mit minimal-invasiver Mitralklappenversorgung, MAC= Patienten mit konventioneller Mitralklappenversorgung

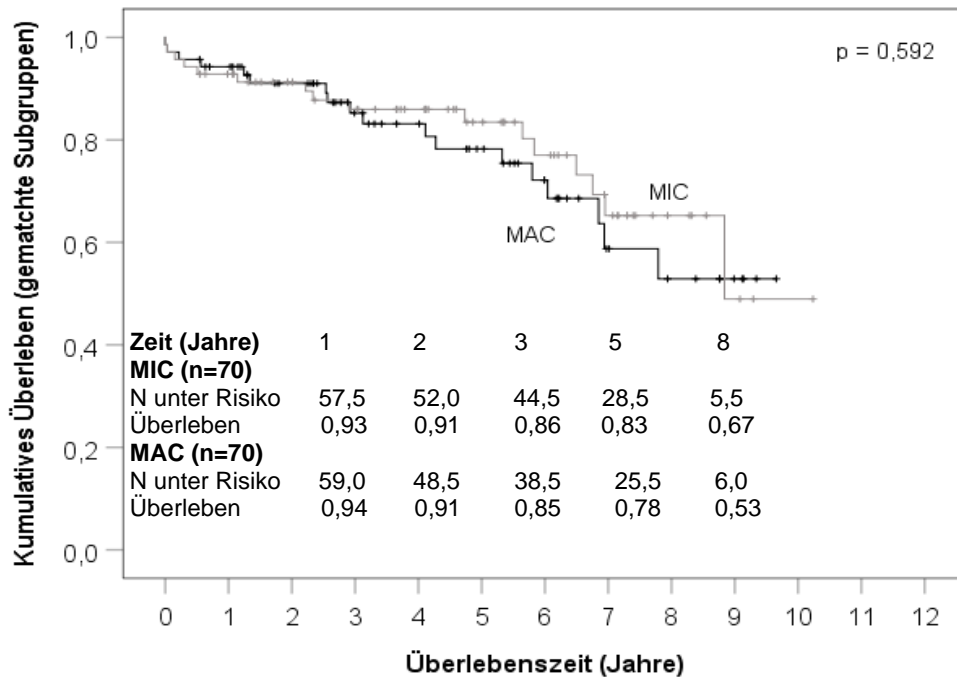
3.6.1.1 Gruppe MIC vs MAC nach Matching

In der untenstehenden Abbildung 8 wird das Überleben zwischen den Gruppen MIC und MAC nach Matching betrachtet. Nach Adjustierung der Patientenmerkmale zwischen den beiden Gruppen weist keine der jeweils 70 Patienten starken Gruppen mehr einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der anderen auf ($p=0,592$).

Die Überlebensrate MIC vs MAC beträgt nach dem 1. Jahr 93% vs 94%. Nach 3 Jahren liegt das Überleben der minimal-invasiv operierten Patienten bei 86% gegenüber 85% bei den konventionell Operierten. Das kumulative Überleben nach 8 Jahren bei den MIC-Patienten liegt bei 67% und bei den MAC-Patienten bei 53%.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve– MIC versus MAC nach Matching

Die Abbildung zeigt das Überleben von MIC versus MAC im gematchten Kollektiv. Es zeigt sich kein signifikanter Vorteil einer der Methoden gegenüber der anderen.



MIC= Patienten mit minimal-invasiver Mitralklappenversorgung, MAC= Patienten mit konventioneller Mitralklappenversorgung

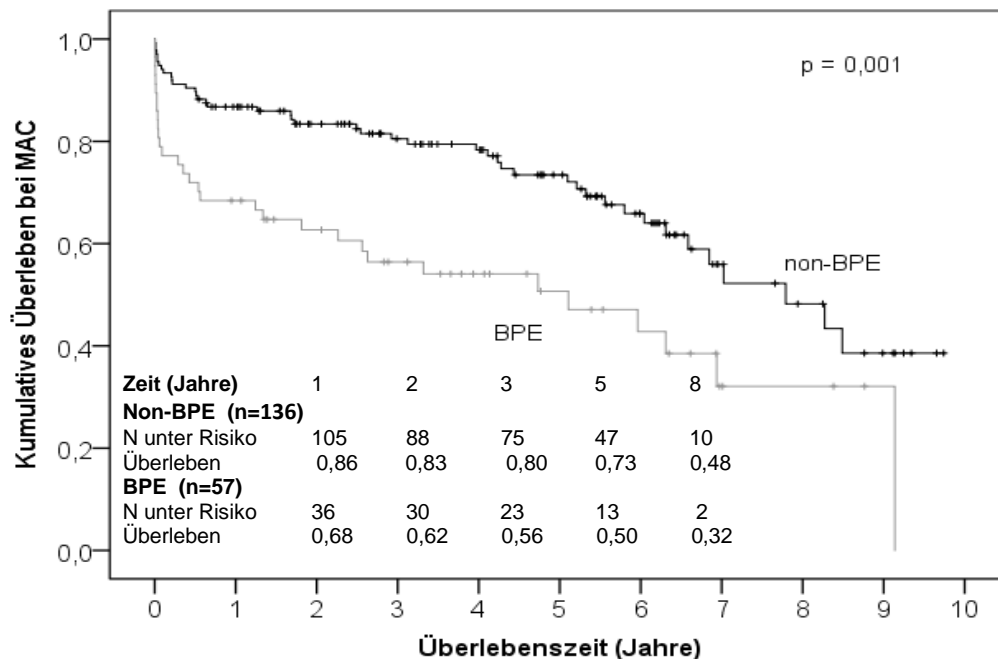
3.6.2 Konventionell operierte Patienten - BPE versus Non-BPE

In der unten dargestellten Abbildung 9 ist die Überlebenszeit in Jahren der BPE- und Non-BPE-Patienten graphisch präsentiert. Es zeigen sich hochsignifikant verschiedene Überlebenskurven ($p < 0,001$). Bereits nach einem Jahr liegt die Überlebensrate der BPE-Patienten nur noch bei 68% gegenüber der geschätzten Überlebensrate der Non-BPE-Patienten von 86%.

Auch nach 5 Jahren bleibt das Überleben der BPE-Patienten hochsignifikant niedriger (BPE: 50% vs Non-BPE: 73%, $p < 0,001$).

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve– BPE versus Non-BPE

Die Abbildung zeigt das Überleben von BPE versus Non-BPE im konventionell operierten Patientenkollektiv. Es zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten ohne Lungenödem (Non-BPE).



BPE= Patienten mit bilateralem Lungenödem, Non-BPE= Patienten ohne bilaterales Lungenödem

3.6.3 Konventionell operierte Patienten - MKR versus MKE

Die Abbildung 10 vergleicht das kumulative Überleben von Patienten nach Sternotomie, die eine Mitralklappenrekonstruktion erhielten, gegenüber Patienten, die einen Mitralklappenersatz erhielten.

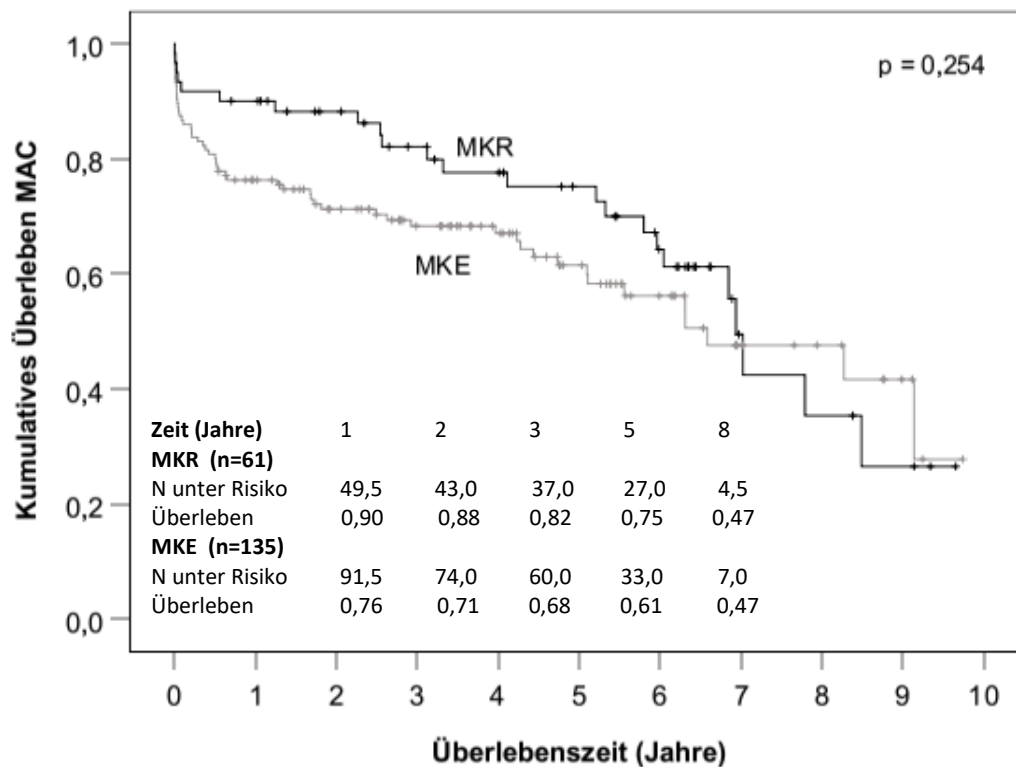
Nach dem 1. Jahr liegt die Überlebensrate in der Gruppe MKR bei 90% versus 76% bei den Patienten mit MKE.

Auch nach 3 Jahren liegt das Überleben der Patienten mit MKR mit 88% vs 71% über dem der Patienten mit Mitralklappenersatzoperation, wohingegen sich nach 8 Jahren kein Unterschied mehr zwischen den Gruppen feststellen lässt.

Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsverfahren hinsichtlich der geschätzten Überlebenszeit festgestellt werden ($p=0,254$).

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve– MKR versus MKE bei konventioneller Operation

Die Abbildung zeigt das Überleben von Patienten mit MKR versus MKE im konventionell operierten Patientenkollektiv. Es zeigt sich kein signifikanter Überlebensvorteil einer der beiden Operationsmethoden gegenüber der anderen.



MKR= Patienten mit Mitralklappenrekonstruktion, MKE= Patienten mit Mitralklappenersatz

3.6.4 Minimal-invasive Patienten – UPE versus Non-UPE

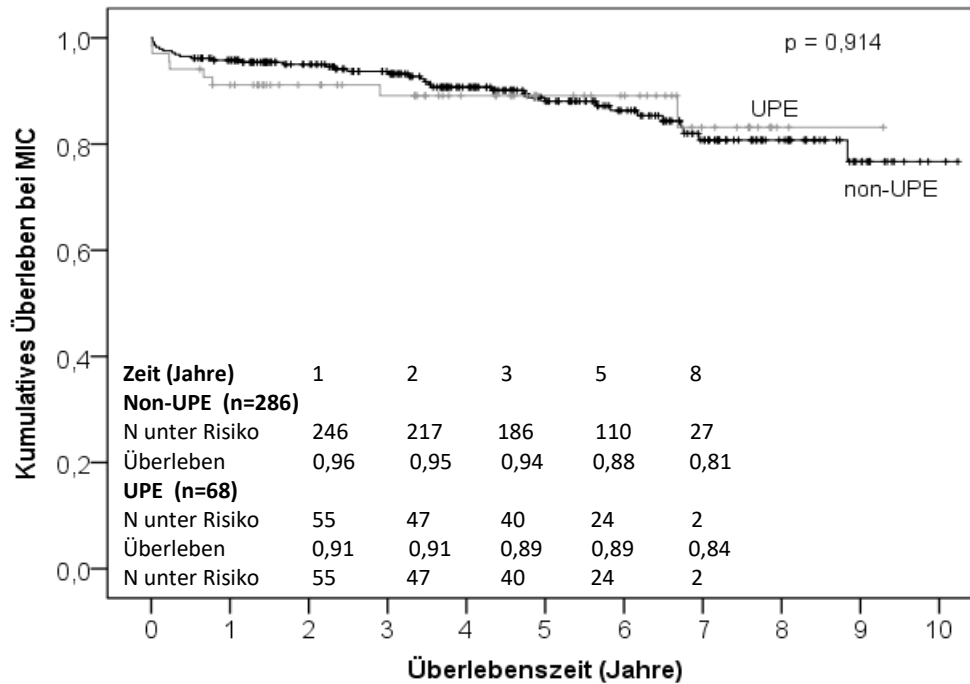
In der Abbildung 11 ist die Überlebenszeit in Jahren der MIC-Patienten unterteilt in seine Subgruppen UPE und Non-UPE dargestellt.

Bei Betrachtung der Kurven sowie statistisch mittels Log-Rank Test kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,914$).

Das Überleben UPE vs Non-UPE beträgt nach dem 1. Jahr 91% vs 96%, nach 5 Jahren 89% (UPE) und 88% (Non-UPE) und nach 8 Jahren 84% bei den UPE- und 81% bei den Non-UPE-Patienten.

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve– UPE versus Non-UPE

Die Abbildung zeigt das Überleben von UPE versus Non-UPE im minimal-invasiv operierten Patientenkollektiv. Es zeigt sich kein signifikanter Überlebensvorteil in einer der beiden Gruppen.



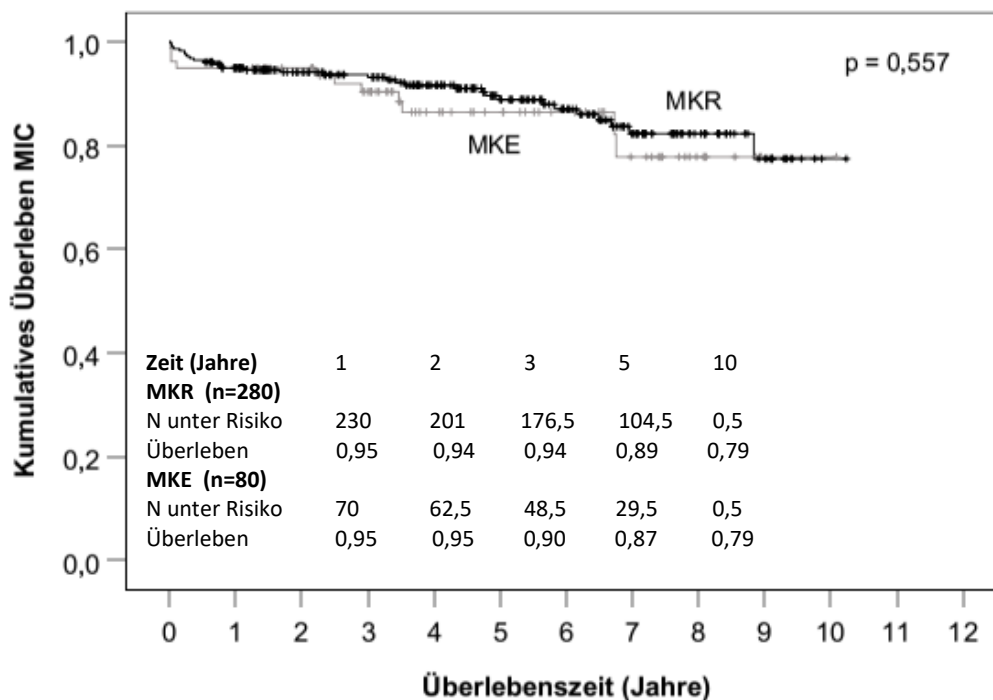
UPE= Patienten mit unilateralem Lungenödem, Non-UPE= Patienten ohne unilaterales Lungenödem

3.6.5 Minimal-invasive Patienten - MKR versus MKE

Die graphisch dargestellten Überlebensraten in der untenstehenden Abbildung 12 zeigen sich nicht signifikant verschieden ($p=0,557$). Die minimal-invasiv operierten Patienten mit MKR sowie mit MKE haben nach dem 1. Jahr eine Überlebensrate von 95%. Nach 3 Jahren sind es 94% (MKR) vs 90% (MKE). Nach dem 5. Jahr sind es 89% Überlebende in der MKR-Gruppe und 87% in der MKE-Gruppe.

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve– MKR versus MKE bei minimal-invasiver Operation

Die Abbildung zeigt das Überleben von Patienten mit MKR versus MKE im minimal-invasiv operierten Patientenkollektiv. Es zeigt sich kein signifikanter Überlebensvorteil einer der beiden Operationsmethoden über der anderen.



MKR= Patienten mit Mitral Klappenrekonstruktion, MKE= Patienten mit Mitral Klappenersatz

3.7. Logistische Regressionsanalyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse im Vergleich UPE vs Non-UPE und BPE vs Non-BPE präsentiert.

3.7.1 Gruppe UPE versus Non-UPE

Das unilaterale Lungenödem wurde mit einer Reihe von Variablen, die sich in vorherigen univariaten statistischen Tests als signifikant für das UPE erwiesen, auf einen Zusammenhang geprüft.

In der multivariablen Analyse zeigten sich Kreatinin (md/dl), LVEF $\leq 50\%$ und die kardiopulmonale Bypasszeit als signifikante Risikofaktoren für die Entstehung des unilateralen Lungenödems nach minimal-invasiver Mitral Klappenoperation.

Eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion scheint als Protektivfaktor zu wirken, jedoch ist der p-Wert knapp im nicht signifikanten Bereich, sodass keine sichere Aussage getroffen werden kann.

Mit in die logistische Regressionsanalyse eingeflossen sind außerdem Alter, BMI, SR, CRP >5 mg/dl und β -Blocker-Einnahme. Diese Variablen wurden im Rahmen der Analyse eliminiert.

Tabelle 20: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse – Prädiktoren für das Auftreten eines UPE

Prädiktor	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Kreatinin (mg/dl)	2,689	1,162-6,226	0,021
LVEF ≤50%	2,223	1,155-4,279	0,017
CPB (min)	1,006	1,000-1,012	0,049

LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, CPB= kardiopulmonaler Bypass

3.7.2 Gruppe BPE versus Non-BPE

Im Rahmen der Regressionsanalyse konnten für das Auftreten des bilateralen Lungenödems nach konventioneller Mitralklappenversorgung mit Zugangsweg über mediane Sternotomie zwei signifikante, präoperative Prädiktoren identifiziert werden, die sich bereits in den univariaten Analysemethoden als signifikant für die Entstehung eines BPE zeigten: ein vorbestehender insulinabhängiger Diabetes mellitus sowie vorbestehende extrakardiale Arteriopathie.

Anhand des exakten Tests nach Fisher wurde ausgeschlossen, dass die beiden Variablen eine signifikante Assoziation untereinander aufwiesen ($p=0,740$). Ebenfalls in die logistische Regressionsanalyse miteingeschlossen wurden die Variablen BMI, Alter, Raucherstatus, Digitalis-Einnahme, Myokardinfarkt ≤90 Tage, additiver EuroSCORE I, präoperative Intensivpflichtigkeit und Kreatinin (mg/dl). Die Variablen zeigten sich auch bei den univariaten Analysen als signifikant, wurden jedoch im Rahmen der multivariablen Analyse eliminiert.

Tabelle 19: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse– Prädiktoren für das Auftreten eines BPE

Prädiktor	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
IDDM	5,003	1,572-15,927	0,006
Extrakardiale Arteriopathie	7,414	2,939-18,701	<0,001

IDDM= insulinabhängiger Diabetes mellitus

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methoden – Stärken und Limitationen

Die vorliegende retrospektive, deskriptiv-analytische, nicht-interventionelle Observationsstudie basiert auf den klinischen Daten eines Gesamtkollektivs von 561 Patienten, die minimal-invasiv über eine rechts-anterolaterale Mini-Thorakotomie oder konventionell über mediane Sternotomie an der Mitralklappe operiert wurden. Diese beiden Gruppen wurden hinsichtlich prä-, intra- und postoperativer Variablen analysiert und vergleichend betrachtet, insbesondere in Bezug auf die Entstehung eines perioperativen unilateralen Lungenödems bei dem minimal-invasiven und eines bilateralen Lungenödems bei den Sternotomie-Patienten.

Um die Aussagekraft der in dieser Studie erhobenen Ergebnisse und Aussagen besser beurteilen und die Studie objektiv betrachten zu können, ist es wichtig, in Kenntnis der Limitationen und Stärken der Arbeit zu sein.

Üblicherweise hat eine prospektive Studie eine höhere Evidenz gegenüber dem hier gewählten retrospektiven Studiendesign (115). Das ist unter anderem dadurch bedingt, dass bei einer retrospektiven Studie wie unserer mit bereits in der Vergangenheit erhobenen Daten gearbeitet wird, die nicht speziell zum Zwecke der Studie aufgenommen wurden. Eine zielgerichtete und auf die Fragestellung zugeschnittene Datenerhebung erfolgte daher nicht.

Auch die für den primären Endpunkt essentielle Röntgendiagnostik weist Limitationen im Verfahren selbst wie auch in einer nicht optimalen Durchführung der Untersuchung auf (116). Auf der Intensivstation kann die Röntgen-Thoraxaufnahme nicht unter optimalen Lagerungsbedingungen getätigt werden. Das Bild wird zudem durch eine eventuell vorhandene mechanische Beatmung oder auch iatrogene Fremdkörper (z.B. Draht-Cerclage, EKG-Elektroden, Drainagen) im Thoraxbereich in seiner Beurteilbarkeit gemindert. Darüber hinaus muss man sich der Schwierigkeit des Erkennens eines UPE/BPE gerade in einem grenzwertigen Stadium oder eben bei Vorliegen von suboptimalem Bildmaterial bewusst sein. Unter Umständen könnten auch andere Krankheitsbilder (bspw. Aspirationspneumonie, extraparenchymale Veränderungen oder auch perioperative Lungenkontusion) Veränderungen hervorrufen, die dem radiographischen Bild eines (Re-Expansions-) Lungenödems entsprechen können, wie es in der vorliegenden Arbeit definiert wurde (75). Hier könnte sich die Beurteilung je nach Untersucher unterscheiden, da es generell keine eindeutige, allgemeingültige, radiologische Definition des Re-Expansionsödems gibt.

Das retrospektive Studiendesign kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Die Patienten werden nicht wie bei randomisierten kontrollierten Studie, nach Zufallsprinzip ausgewählt, wodurch

keine gleiche Verteilung von bekannten und unbekanntem Patientenmerkmalen entstehen kann. Andererseits bietet das retrospektive Design den Vorteil, dass die Daten nicht spezifisch für die Studie erhoben wurden und zum Zeitpunkt der Erhebung eine spätere Nutzung zu dieser Fragestellung nicht abzusehen war, wodurch eine mögliche bewusste, aber auch unterbewusste Beeinflussung der Daten ausgeschlossen werden kann.

Weiterhin kritisch zu betrachten ist, dass wir ausschließlich Patienten aus einem einzelnen Zentrum eingeschlossen haben, sodass das Patientenkollektiv nicht zwingend für die Gesamtpopulation an Mitralklappen-Patienten repräsentativ ist. Diese Faktoren erhöhen die Anfälligkeit für einen sogenannten Selektionsbias.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass ein nicht bekannter oder unberücksichtigter „Störfaktor“ als sogenannter Confounder eine Assoziation mit einer abhängigen und einer unabhängigen Variablen aufweist und den Zusammenhang zwischen Einfluss- und Zielgrößen verzerrt (117).

Potentielle Confounder und Bias verhindern, dass in retrospektiven Observationsstudien Kausalzusammenhänge geschaffen werden können.

Neben den kritischen Aspekten ist das gewählte Studiendesign jedoch eine kostengünstige und zeiteffiziente Möglichkeit, einen möglichen statistischen Zusammenhang zwischen einer Vielzahl von Einflüssen und Ergebnissen zu untersuchen, sowie auf Basis der Datenlage Hypothesen zu generieren (115). Es erspart zudem zusätzlichen Arbeitsaufwand, der über einen längeren Zeitraum (wie in der vorliegenden Studie 10 Jahre) bei der Neuaufnahme von Patienten entstehen würde.

In der vorliegenden Arbeit mussten lediglich die Beurteilung der Röntgenbilder durch einen verblindeten Radiologen und das Follow-Up neu erhoben werden.

Insbesondere für eine nicht täglich durchgeführte Operation wie der MKE/ die MKR und für die bisher als selten angenommene Komplikation Lungenödem ist die retrospektive Kohortenstudie sehr gut geeignet, um in kurzer Zeit mit einem größeren Patientenumfang zu arbeiten und valide Ergebnisse zu produzieren (115).

In Bezug auf die Studiendesign-bedingt fehlende Randomisierung konnten wir durch Imitierung einer solchen im Rahmen des PS Matchings interessante Ergebnisse bezüglich der 30-Tages- und Langzeitletalität erzielen. Auch wenn dabei die unbekanntem Patientencharakteristika nicht mitrandomisiert werden können und es zwangsläufig zur Fallzahlreduktion kommt, so ist es mittels dieser Methode dennoch möglich, durch Balancieren der bekannten Patientenmerkmale den Behandlungs-Selektionsbias und das Confounding zu reduzieren, um Therapieeffekte zu analysieren und kausale Annahmen zu treffen (118-121). Beim PS Matching wird im Vergleich zu randomisierten Studien mit verhältnismäßig wenig Aufwand und Kosten gearbeitet (122). In unserer Arbeit konnten

wir keine sehr gute Balance erreichen, aufgrund des sich doch in seiner Gesamtheit teilweise stark unterscheidenden Patientenguts und unterschiedlich großer Gruppen.

Bei guter Planung und Minimierung methodischer Probleme sowie Nutzen der statistischen Möglichkeiten kann die Arbeit durchaus stark überzeugende Erkenntnisse liefern, insbesondere bei Vorliegen zahlreicher Daten und angemessenem Umfang des Patientenkollektivs.

Retrospektive Observationsstudien sind wesentlicher, allgemein anerkannter Bestandteil der klinischen Forschung, um Risikofaktoren offen zu legen, Ursachen für Krankheiten zu finden und Inzidenzen zu klären (115, 117, 123).

In der großangelegten Studie der Cochrane-Collaboration im Jahr 2014 wurden die Ergebnisse von RCTs und Observationsstudien mit derselben Fragestellung verglichen und die Schlussfolgerung gezogen, dass es kaum Anhalt für die Annahme signifikanter Unterschiede gibt. Dies bestätigte sich bereits in anderen Studien (124, 125). Mangelnde Übereinstimmung der Studienergebnisse scheint nicht durch das Studiendesign bedingt zu sein, sondern durch andere Faktoren (123, 126).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 MIC versus MAC

Die bei Vergleich der Gruppen zunächst wohl hervorstechendsten Unterschiede liegen in der deutlich höheren 30-Tages-Letalität der konventionell Operierten (MAC: 11,3% vs MIC: 2,0%, $p < 0,001$) sowie ihrem kürzeren Langzeitüberleben bis zum Tag des Follow-Up. Nach einem Jahr betrug das Überleben 95% (MIC) vs 80% (MAC), nach 5 Jahren 88% (MIC) vs 66% (MAC) zum Nachteil der konventionell Operierten ($p < 0,001$).

Die Ergebnisse sind wohl dadurch zu erklären, dass die über Sternotomie operierten Patienten dieser Arbeit präoperativ insgesamt betrachtet einen schlechteren Gesundheitszustand aufwiesen, als die minimal-invasiv Operierten. Dies zeigt sich unter anderem im signifikant höheren additiven EuroSCORE (MAC: 8,5 Punkte vs MIC: 5,0 Punkte, $p < 0,001$).

In dieser Gruppe waren zudem deutlich mehr Patienten mit Diabetes (18,9% vs 9,8%), COPD (16,2% vs 10,3%), VHF (55,1% vs 35,8%), Herzschrittmacher (17,1% vs 4,5%), extrakardialer Arteriopathie (14,9% vs 2,0%), Apoplex (11,8% vs 3,4%), einem Kreatininwert über 200 $\mu\text{mol/l}$ (6,7% vs 0,8%) und anderen Erkrankungen. Diese Patienten haben so bereits vor der OP andere Voraussetzungen in Bezug auf Genesung und Lebenserwartung. Aus diesem Grund haben wir uns nach Erhalt der Ergebnisse für ein Propensity Score Matching entschieden, um eine Balance der präoperativen Variablen zu erreichen und so ähnliche Patientenkollektive zu generieren. Dadurch wurde eine Vergleichbarkeit geschaffen,

mit der wir eine Aussage zum Outcome treffen können, die sich lediglich auf den gewählten Zugangsweg bezieht. Mittels PS (Propensity Score) Matching konnten wir schließlich zeigen, dass die Letalität an sich nicht abhängig vom Zugangsweg erhöht oder erniedrigt ist. Die Überlebenskurven waren nicht mehr signifikant verschieden ($p=0,592$).

Gestützt wird unser Resultat, dass beide Methoden hinsichtlich 30-Tages-Letalität und Langzeitüberleben gleichwertig sind, durch die Studienergebnisse von Grant et al.. Er verglich einen kurz- und mittelfristigen Outcome minimal-invasiver und konventioneller Mitralklappenpatienten auf der Basis eines Propensity Score-Matchings. Vergleichbar zu unserer Studie zeigte die minimal-invasive Gruppe ein niedrigeres Risikoprofil und EuroSCORE-Ergebnis. Nach Propensity Score-Matching konnte beim mittleren Überleben nach einem und fünf Jahren kein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen Minimal-invasiv und Sternotomie festgestellt werden. In seine Wertung flossen dabei sowohl die Freiheit von Letalität als auch das Ausbleiben einer Reintervention ein. Erst die reinterventionsfreie Überlebensrate über 8 Jahre war im minimal-invasiven Patientenkollektiv im Vergleich höher (114).

Auch in einer Studie aus 2010 von Iribane et al. kamen die Wissenschaftler auf ein sehr ähnliches Ergebnis wie später auch die Grant-Studie und unsere Studie. Letalität und Morbidität sind in Iribanes et al. Arbeit zwischen den minimal-invasiven und konventionellen Patienten vergleichbar. Im Kurzzeit- und mittlerem Überleben können keine wesentlichen Unterschiede ausgemacht werden; auch die Sicherheit der beiden Zugangswege wurde für vergleichbar befunden (127).

Paparellas et al. Studie aus 2020 ist die aktuell Größte zu dieser Thematik mit 1493 gematchten Paaren. In seinen Ergebnissen zeigte sich ebenfalls kein Unterschied bezüglich der 30-Tages-Letalität (1,9% vs 1,8%, $p=0,786$) (128).

Anders präsentieren sich die Ergebnisse von Studien, die den Vergleich unter Betrachtung von Risikogruppen ziehen. Dazu gibt es Untersuchungen von Lamela et al. sowie Santana et al.. Bei ihnen zeichnet sich insgesamt das minimal-invasive Vorgehen als vorteilhaft ab.

Lamela et al. untersuchten den Outcome von Patienten über 75 Jahren und konnten dabei einen Vorteil der Mini-Thorakotomie gegenüber der medianen Sternotomie ermitteln. Die Krankenhaus-Letalität lag eindrücklich bei 1,7% vs 9,5% ($p<0,001$) zugunsten der minimal-invasiv Operierten (129). Zu beachten ist, dass bei Lamela et al. neben Mitralklappen- auch Aortenklappenpatienten miteingeschlossen wurden. Zudem wurden die Daten nicht gematched (129).

Auch bei Patienten mit dem Risikofaktor Übergewicht soll ein minimal-invasiver Zugangsweg verglichen mit medianer Sternotomie laut Santana et al. zu einer geringeren KH-Letalität führen. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem BMI über 30kg/m^2 (130). Langzeitergebnisse bzw. Ergebnisse über die Dauer des KH-Aufenthaltes hinaus waren nicht gegeben. Zwar waren eine Mehrzahl der Basis-Charakteristika zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden, aber auch hier wurden die Daten nicht gematched, was das Ergebnis beeinflusst haben könnte (130).

Insgesamt kann man auf Grundlage der Studien sowie unseren Ergebnissen die Aussage treffen, dass die minimalinvasive Minithorakotomie der Sternotomie in puncto Sicherheit und Überleben mindestens äquivalent und für Risikogruppen möglicherweise überlegen ist. Jeder Fall bleibt hinsichtlich möglicher Vor- und Nachteile der in der Klinik angebotenen Methoden und den patientenbezogenen Voraussetzungen und Wünschen individuell abzuwägen.

Die folgenden, zu diskutierenden Ergebnisse sind unter dem Aspekt zu betrachten, dass sie nicht gematched wurden. Sie sind jedoch nicht minder wichtig, da ihre Verteilung die klinische Realität –hier bezogen auf das UKSH, Campus Kiel– widerspiegelt.

Grundsätzlich ist das konventionell operierte Patientenklientel älter als das minimal-invasive (MAC: 70,5 Jahre vs MIC 64 Jahre, $p < 0,001$). Bei vorausgegangener Herz-Operation wurde sich fast immer für eine konventionelle Prozedur entschieden (MAC: 38,7% (n=77) vs MIC: 0,6% (n=2), $p < 0,001$). Eine vorausgegangene Herz-Operation/ Sternotomie ist per se keine Kontraindikation für ein minimal-invasives Vorgehen, weswegen nicht direkt ersichtlich ist, weshalb die Verteilung in dieser Arbeit so einseitig ist. Grund für die häufige Entscheidung eines konventionellen re-operativen Vorgehens könnte sein, dass erschwerte Zugangsbedingungen –durch bspw. pleurale und epikardiale Verwachsungen nach vorheriger OP– befürchtet wurden oder bereits bekannt waren, die das Vorgehen mittels Mini-Thorakotomie erschwert hätten. Möglicherweise wird die Re-Sternotomie von den Chirurgen schlichtweg aufgrund einer besseren Erfahrungslage mit dieser Methode in unserem Zentrum präferiert.

Auch könnte es sein, dass bereits zuvor am Herzen operierte Patienten in ihrer kardiovaskulären Leistung in dem Maße gemindert sind, dass das Risiko einer längeren Operations- und Bypass-Zeit den Vorteilen eines minimal-invasiven Vorgehens überwiegt. Studien zur Letalität von Patienten mit moderater bis starker linksventrikulärer Dysfunktion nach Re-OP mittels Minithorakotomie im Vergleich zu medianer Sternotomie konnten von uns nicht gefunden werden.

Unabhängig von Revisionsoperationen speziell an Risikopatienten, gibt es verschiedene Studien zu Revisionen an "normalen" Klappen-Patienten mittels Mini-Thorakotomie. Eine Studie zu dieser Thematik stammt von Mihos et al.. Sie untersuchten 88 Patienten, davon wurden 59 minimal-invasiv und 39 erneut über Sternotomie operiert. Ein methodischer Mangel liegt neben dem kleinen Studienumfang bei einigen signifikanten Unterschieden zwischen den Patientengruppen bezüglich der Patienten-Charakteristika mit ungleicher Verteilung von Risikofaktoren. Der Beobachtungszeitraum beschränkte sich auf die Dauer des KH-Aufenthaltes. Aus diesen Gründen muss man die in der Studie festgestellte geringere KH-Letalität, Kosteneinsparungen sowie geringere Komplikationsrate bei minimal-invasiven Eingriff unter Beachtung dieser Einschränkungen betrachten (131).

Seeburger et al. befanden ein minimal-invasives Vorgehen nach vorausgegangener Sternotomie ebenfalls als sicher wie auch effektiv. Aufgrund fehlender Kontrollgruppe können die beobachteten Variablen jedoch nur mit anderen Studiengruppen von konventionell reoperierten Sternotomie-Patienten verglichen werden (132).

Die Studie von Seeburger et al. sowie 8 weitere Studien zu der Thematik re-operative minimal-invasive Mitralklappenchirurgie wurden 2009 von Murzi et al. in einem Paper zusammengefasst dargestellt, um die Frage zu klären, ob der minimal-invasive Eingriff der Sternotomie überlegen sein könnte. Sie kamen zu dem Schluss, dass bei gleicher operativer Letalität weiterhin die allgemein als Vorteile der Mini-Thorakotomie aufgeführten Aspekte bei re-operativen Eingriffen gültig seien. Dazu zählen u.a. kürzerer KH-Aufenthalt, weniger Trauma mit kosmetisch besserem Ergebnis, geringere Rate an Bluttransfusionen und weniger postoperative Blutungen (133, 134). Bei ausreichend vorliegender Erfahrung und Expertise scheint es der aktuellen Datenlage nach nicht nachteilig zu sein, das minimal-invasive Vorgehen zu wählen.

Auch der Anteil der COPD-Patienten ist in der konventionellen Gruppe höher (MAC: 16,2% vs MIC 10,3%, $p=0,046$). Ob die COPD-Patienten auch sonst eine höhere Morbidität aufwiesen und sich deswegen häufiger bei Vorliegen dieses Merkmals für den konventionellen Zugang entschieden wurde, haben wir nicht separat ausgewertet und verbleibt somit unklar.

Santana et al. befassten sich genauer mit der Thematik und stellten die Hypothese auf, dass der minimal-invasive dem konventionellen Zugang bei Klappen-Operierten mit COPD überlegen sei (135). Dies bestätigte sich nur insofern, dass sich der minimal-invasive Zugang als unabhängiger Faktor für eine niedrigere postoperative Komplikationsrate zeigte ($OR=0,367$, $KI=0,192-0,703$, $p=0,002$), nicht aber für eine geringere Letalität.

Minimal-invasiv wurden in unserer Studie häufiger MKR (77,8%) und konventionell mehr MKE (68,5%) durchgeführt. Die Entscheidung für eine der Methoden basiert in der Regel auf der Klappenpathologie und klinischen Präsentation des Patienten mit Bevorzugung der Rekonstruktion (26, 65), da diese die Notwendigkeit einer langfristigen Antikoagulation sowie Prothesen-bezogene Komplikationen verhindern kann (136). Innerhalb unserer Gruppen MIC und MAC hatte die Wahl der Methode MKR oder MKE keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (MIC: $p=0,557$, MAC: $p=0,254$).

Diese Aussage wird durch die Studien von Gillinov et al. und Acker et al. gestützt.

Gillinov et al. untersuchten retrospektiv über 20 Jahre Patienten mit isolierter Mitralklappen-Operation. Aufgrund einer großen Mehrheit an durchgeführten Rekonstruktionen, reduzierte sich nach PS Matching die Anzahl auf schließlich 195 gematchte Paare. Das Überleben zwischen den Gruppen nach Matching zeigte sich nach 5, 10 und 15 Jahren als vergleichbar ($p=0,8$).

Acker et al. führten eine randomisierte, kontrollierte Studie über 12 Monate durch und konnten in diesem Zeitraum ebenfalls keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der 1-Jahres-Letalität ($p=0,45$) sowie der 30-Tages-Letalität ($p=0,26$) feststellen (137).

Zu konträren Ergebnissen kamen Zhou et al. sowie Lazam et al., die der MKR ein besseres Überleben zuschreiben.

In der retrospektiven Studie von Zhou et al. konnte eine statistisch hochsignifikante Überlegenheit der Rekonstruktion beobachtet werden (138).

Lazam und Kollegen untersuchten in einer großen, multizentrischen Studie den Outcome 20 Jahre nach MK-Operation, um diesen zwischen Patienten mit Rekonstruktion und den Patienten mit Ersatz zu vergleichen. Nach PS Matching mit einem SDM $<10\%$ war die Gruppe der Rekonstruktion sowohl bei der 30-Tages-Letalität ($p<0,001$) als auch beim Überleben ($p<0,001$) dem MK-Ersatz überlegen. Zudem konnten sie eine Minderung der Re-Operationsrate feststellen (139).

Insgesamt betrachtet ist die Datenlage uneinheitlich. Dennoch gilt grundsätzlich nach Leitlinie, die MKR nach Möglichkeit zu bevorzugen (26, 65, 140).

4.2.3. BPE versus Non-BPE

Die zentrale Erkenntnis im Rahmen unserer Untersuchung von Patienten mit konventioneller Mitralklappenoperation auf das radiologisch erkennbare bilaterale Lungenödem (BPE) ist, dass die Inzidenz mit 29,0% deutlich über unseren Erwartungen liegt.

Die 30-Tages-Letalität (BPE: 22,8% vs Non-BPE: 5,1%, $p<0,001$) sowie die Follow-Up-Dauer (BPE: 2,56 Jahre vs Non-BPE: 4,02 Jahre, $p<0,001$) zeigen deutliche Differenzen zulasten einer höheren Letalität und entsprechend kürzerer Follow-up-Dauer in der Gruppe von Patienten, die ein bilaterales Lungenödem entwickelten.

Zu der fokussierten Betrachtung des bilateralen Lungenödems nach konventioneller MK-Chirurgie gibt es unserer Kenntnis nach in der aktuellen Literatur keine vergleichbare Studie. Häufiger wird das Lungenödem im Rahmen postoperativer pulmonaler Komplikationen beschrieben, welche auch als postoperative pulmonale Dysfunktion (PPD) bezeichnet werden und mehrere Krankheitsbilder umfassen(86, 141).

Bei den PPD spielt das Lungenödem eher eine untergeordnete Rolle, was seinen Anteil an dieser Diagnose betrifft. Dies ist möglicherweise dem geschuldet, dass das radiologisch bereits erkennbare Lungenödem nicht zwingend klinisch auffällig sein muss und demnach nicht unbedingt als pulmonale Dysfunktion oder speziell als Lungenödem erfasst wird. Dieser Aspekt macht unsere Studie interessant,

denn wenn wir die hohe radiologische Inzidenz und deutlich erhöhte Letalität unserer konventionell operierten MK-Patienten mit Lungenödem betrachten, scheint auch das Erkennen und Erfassen klinisch inapparenter Verläufe von Bedeutung.

Leider wurde in unserer Studie nicht festgehalten, wie die Verteilung von klinisch auffälligen zu unauffälligen Fällen war. Dies hätte genauer über die alleinige Bedeutung klinisch inapparenter Lungenödeme und seine Folgen Aufschluss geben können.

Im Folgenden betrachten wir die postoperativen pulmonalen Dysfunktionen, um näherungsweise auch die Ätiologie des Lungenödems nach konventioneller MK-Operation zu klären.

PPD nach Herzoperationen kommen grundsätzlich häufig vor, führen zu längeren KH-Liegedauern, höheren Gesundheitskosten und einer erhöhten Morbidität und Letalität insbesondere bei Beteiligung extrakorporaler Zirkulation (86, 90, 142-145).

Die Entstehung der postoperativen pulmonalen Dysfunktionen, zu denen wir auch das BPE zählen, ist dabei komplex und es sind eine Vielzahl von möglichen Pathomechanismen bekannt, die im Folgenden ausgeführt werden.

Die für die Operation essentielle allgemeine Intubations-Anästhesie ist vermutlich über verschiedene Wege an der Genese beteiligt.

Zum einen haben wir eine unphysiologische maschinelle Überdruck-Beatmung, die während der Inspiration hohen intrathorakalen Druck generiert und sich über diesen auf mehrere Systeme im Körper auswirkt. Neben der Alveolarventilation werden so auch der physiologische Ablauf der Lymphdrainage und die Hämodynamik beeinträchtigt (146).

Zum anderen kommt es durch die Anästhesie sowie die intraoperative Rückenlagerung zu einem verminderten funktionellen Residualvolumen. Das relaxierte Diaphragma wird durch den Druck des Abdomen zusätzlich kopfwärts bewegt, was ebenfalls zu der Verminderung der funktionellen Residualkapazität (FRC) beiträgt und die Anästhetika provozieren außerdem ein die Atmung einschränkendes Mismatch zwischen alveolärer Ventilation und Perfusion (147).

Des Weiteren kommt es perioperativ zu Atelektasen, mit deren Ätiologie sich Duggan et al. beschäftigten. Sie beschrieben drei hauptverantwortliche Mechanismen, die zur Atelektasen-Entstehung beitragen: Kompression der dorsobasalen Lungenareale, Gasresorption aus nicht ventilierten/ wenig ventilierten Bereichen der Lunge und Anästhetika-verursachtes Herabsetzen der alveolären Oberflächenspannung (148).

Das BPE ist vermutlich auch auf das chirurgische Trauma durch mediane Sternotomie an sich mit Manipulationen im unmittelbaren Bereich um und an der Lunge zurückzuführen.

Häufig folgt nach medianer Sternotomie eine restriktive Ventilationsstörung (149-151). Die Wissenschaftler Locke et al. untersuchten die veränderte Brustkorbdynamik nach Herzoperationen, die über mediane Sternotomie erfolgten und schlussfolgerten, dass die Sternotomie teilweise an der Veränderung mitverantwortlich sei. Gemessen wurden in ihrer Arbeit die Lungenvolumina VC (Volumenkapazität), TLC (totale Lungenkapazität), FRC (funktionelle Residualkapazität), RV (Residualvolumen) und die Bewegung der Brustwand mittels Magnetometer bei Patienten mit erfolgter CABG-OP (149).

Ragnarsdóttir et al. untersuchten ebenfalls Veränderungen von Atembewegungen und Lungenfunktion vor und nach medianer Sternotomie bei 20 Studienteilnehmern, davon bei 16 unter Zunahme der ECC (extrakorporale Zirkulation). Es wurden Aortenklappenersatz und/ oder CABG sowie Ventrikelseptumverschluss und ein Mitralklappenersatz durchgeführt. Eine Abnahme der Lungenvolumina und der Atembeweglichkeit wurde verzeichnet. Sie stellten die Hypothese auf, dass durch die mediane Sternotomie Läsionen an den costovertebralen und costotransversalen Gelenkverbindungen sowie der Atemhilfsmuskulatur entstehen, die zu einer postoperativen Dysfunktion der Atemmuskulatur und des knöchernen Brustkorb führen sollen (152).

Die gemeinsame Schwäche der Studien von Locke et al. wie Ragnarsdóttir et al. ist der geringe Studienumfang, trotzdem bieten die Daten eine Hypothese für die Betrachtung der Lungenfunktion vor und nach Sternotomie und in welchem Umfang diese beeinträchtigt werden kann.

Calderon et al. beschäftigten sich in ihrer prospektiven randomisierten Studie mit dem Vergleich der respiratorischen Funktion nach Sternotomie und Mini-Sternotomie. Auch sie konnten eine signifikante postoperative Verminderung der Lungenvolumina zeigen. Die kleinere Inzision brachte jedoch keinen signifikanten Vorteil bezüglich der respiratorischen Parameter gegenüber der totalen Sternotomie (153). Warum die geringere Manipulation nicht lungenprotektiver ist, bleibt unklar. Möglicherweise resultiert dies daraus, dass auch hier dennoch am Sternum und der Atemmuskulatur manipuliert wird. Vielleicht hat aber auch der Zugangsweg neben den anderen Aspekten einer Herzoperation wie Beatmung, Hypothermie und CPB letzten Endes doch eine etwas kleinere Bedeutung für die Lungenvolumina als angenommen.

Neben der Störung der Integrität der Atemmuskulatur und Atelektasen gelten Schmerz und Medikamente als Ursachen für die Abnahme der Lungenfunktion (147, 151, 154-156).

Insgesamt wurden in den Studien zum Zusammenhang von Herz-OPs mittels medianer Sternotomie und PPD keine Patienten mit Lungenödem erwähnt, sodass ein ähnlicher Pathomechanismus von uns nur vermutet werden kann.

Ebenfalls bedeutsam für die Entstehung von PPD ist der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM), auch wenn noch unklar ist, in welchem Ausmaß diese beteiligt ist (86, 157).

Zum einen wirkt die extrakorporale Zirkulation (ECC) unter Zunahme der HLM an der generellen Entzündungsreaktion mit, die im Rahmen der Operation im Körper entsteht. Zum anderen beeinträchtigt die ECC die Funktion von Niere, Herz und Lunge sowie der Gerinnung mit steigender CPB-Zeit in zunehmender Stärke (142, 158). Zu diesem Ergebnis kamen unter anderem Kirklin et al. in ihrer prospektiven Studie, die die Effekte des kardiopulmonalen Bypasses auf die Organe sowie das Gerinnungssystem untersuchten (158). Sie berichten von einem Zusammenhang von postoperativ erhöhten Serum-C3a- und Serum-C5a-Spiegeln (C3 und C5 sind Komplementfaktoren und Teil des humoralen Immunsystems), CPB-Dauer und Alter, die gemeinsam zu der Entstehung pulmonaler Komplikationen beitragen sollen. Die Aktivierung des Komplementsystems resultiert mitunter aus dem Kontakt des Blutes mit der künstlichen Oberfläche von Pumpen und Schläuchen der HLM.

Folgen sind u.a. eine generalisierte Vasokonstriktion, erhöhte Kapillarpermeabilität und ein nachfolgend erhöhtes postoperatives Blutungsrisiko (158).

Auch die Studie von Taggart et al. setzte sich mit der Thematik pulmonale Dysfunktion nach kardiopulmonalem Bypass auseinander. Sie erhoben non-invasiv arterielle Sauerstoffsättigung (P_{aO_2}), alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz (A_{aO_2}) sowie die intrapulmonale Shunt-Fraktion (%PSF) vor und nach Operation. Sie konnten postoperativ eine hochsignifikante Verschlechterung der erhobenen Parameter feststellen, die auf ein Ventilations-Perfusions-Ungleichgewicht zurückzuführen sind, welches charakteristisch für CPB-Patienten sei. Die postoperative Beeinträchtigung der Atmung nach CPB sei zudem langwieriger als nach Operation ohne Bypass und durch Atelektasen geprägt (157).

Wir gehen davon aus, dass alle Faktoren, die zu der allgemeinen Entstehung von PPD beitragen, in kleinerem oder auch größerem Maße an der speziellen Pathogenese des BPE beteiligt sind. Auch die in der Diskussion UPE versus Non-UPE diskutierten Reperfusionsschäden nach Abgang von der HLM haben sicher auch hier ihren Anteil an dem Pathomechanismus des BPE.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines BPE nach konventioneller Mitralklappenchirurgie wurde in unserer Studie anhand multivariabler Analyse ein präoperativ bestehender insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM) sowie präoperativ bestehende extrakardiale Arteriopathie ermittelt.

Allgemein und vereinfacht entstehen Endorganschäden bei Diabetes mellitus durch chronische Hyperglykämien, die in Abhängigkeit zu Dauer und Schwere der Erkrankung vor allem dem Gefäßsystem, aber auch den peripheren Nerven, Schaden zufügen (159).

Pulmonale Erkrankungen bei Diabetes mellitus sind im Verhältnis zu anderen möglichen Folgeerkrankungen –wie bspw. der diabetischen Retinopathie oder Neuropathie– eine weniger

erforschte Komplikation, die oft unberücksichtigt bleibt, wenn sich mit der Thematik Diabetes und seine Folgen auseinandergesetzt wird.

Während die Pathogenese sich chronisch entwickelnder pulmonaler Erkrankungen bei Vorliegen eines Diabetes noch von einigen Autoren beschrieben wird, ist die Genese des akuten postoperativen Lungenödems im Zusammenhang mit einem vorbestehendem IDDM nicht untersucht. Eine Assoziation mit "Vorschäden" der Lunge durch den IDDM liegt nahe. Diese könnten die Lunge anfälliger für perioperativen Stress machen und ihre Kompensationsfähigkeit einschränken.

Pitocco et al. befassten sich mit der Hypothese einer "diabetischen Lunge" (160). Die Lunge wird als ein Zielorgan der Diabetes-Erkrankung beschrieben, welches durch histologische und funktionelle Normabweichungen geprägt ist. Der Prozess, den die diabetische Lunge dabei durchläuft, wird in einer der Hypothesen mit Veränderungen, die in einer alternden Lunge stattfinden, gleichgesetzt. Der Diabetes bewirke entsprechend dieser Aussage eine schnellere, vorzeitige Alterung der Lunge, die anfälliger für etwaige Komplikationen sei (160). Eine andere Hypothese, die Pitocco auffasst, ist, dass Diabetes und pulmonale Erkrankungen über fehlregulierte Entzündungsmechanismen zusammenhängen (160).

Auch Vrackos et al. untersuchten Veränderungen der Lunge bei Diabetes und im Alter. Histopathologisch zeigten sich Basallamina von Alveolarepithel und Kapillaren bei Diabetikern signifikant verdickt, wenn man sie mit gleichaltrigen Nicht-Diabetikern vergleicht (161). Nichtsdestotrotz war die Korrelation von Alter und Basallaminadicke in der Studie nicht signifikant, weswegen in Bezug auf diesen Aspekt die Theorie der alternden "diabetischen" Lunge von Pitocco fraglich ist (160, 161).

Eine weitere Theorie, die versucht den Mechanismus hinter diabetesassoziierten Lungenschäden zu erklären, stammt von Cavan et al.. Nichtenzymatische Glykosylierung von Lungenproteinen und Kollagenquerverbindungen sollen eine eingeschränkte Mobilität von Lunge und Brustkorb verursachen (162). Diese Einschränkung könnte das Risiko für ein BPE erhöhen.

In einer weiteren großen Studie von Walter et al. mit 3254 Teilnehmern konnte gezeigt werden, dass sowohl die Diagnose Diabetes als auch ein Nüchternblutzucker von ≥ 126 mg/dl mit einer eingeschränkten/ herabgesetzten Lungenfunktion assoziiert sind. Als besonders negativ erwies sich die Kombination Diabetes und Rauchen (163).

Postoperativ zeigt sich die schlechtere Lungenfunktion bei unseren Patienten darin, dass die BPE-Patienten ein signifikant schlechteres P/F ratio aufwiesen ($p=0,040$).

2007 wurde einer Studie von Laurschkat et al. veröffentlicht, die Diabetes mellitus im logistischen Regressionsmodell als unabhängigen Risikofaktor für pulmonale Komplikationen nach CABG identifizierten. 8555 Patienten wurden analysiert und in vier Gruppen aufgeteilt. Diese waren Nicht-Diabetiker, Patienten mit oraler Therapie, mit Insulin-Behandlung und Patienten mit undiagnostizierte

Diabetiker mit einem Nüchternblutzucker von ≥ 126 mg/dl (164). In der Studie wurden pulmonale Komplikationen als Ventilationsdauer >1 Tag oder notwendige Reintubation gewertet. Die 30-Tages-Letalität unter den Patienten mit IDDM war gegenüber den Nicht-Diabetikern ebenfalls signifikant erhöht ($p < 0,05$) (164).

Im Großen und Ganzen ist man sich einig, dass Diabetes mellitus – sowohl Typ 1 als auch Typ 2 – Lungenstruktur und -kapazitäten verändert. Diese Veränderungen scheinen unserer Meinung nach an der Genese des BPE mitbeteiligt. Gestützt wird unsere Hypothese, dass insbesondere der insulinabhängige Diabetes mellitus, mehr noch als ein Diabetes im Allgemeinen (sowohl IDDM als auch Diabetes ohne Insulintherapie, nicht oder oral behandelt), das Risiko für die Lungenödementwicklung erhöht, durch die Daten der Copenhagen City Heart Study von Lange et al.. Sie zeigten, dass speziell der insulinabhängige Diabetes – bei Betrachtung der Einschränkung der Lungenfunktion – die größte Signifikanz unter den Patienten mit Diabetes aufweist (165). Neben den direkten Schäden an der Lunge spielen sicherlich auch neurologische und neuromuskuläre Einschränkungen eine Rolle, die die Effizienz der Atemmuskulatur einschränken und einen geminderten Atemantrieb begründen können (164, 166).

Auf der weiteren Suche nach BPE-beeinflussenden Faktoren konnten wir in unserer Arbeit auch einige Parameter als nicht signifikant identifizieren, von denen wir eine Relevanz vermutet hätten. Zwischen der BPE- und Non-BPE-Gruppe zeigten sich interessanterweise keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie >60 mmHg ($p = 0,532$) oder die linksventrikuläre Funktion bzw. deren Einschränkung. Auch eine COPD war präoperativ in der Gruppe BPE nicht signifikant häufiger als in der Non-BPE-Gruppe ($p = 0,392$).

Intraoperativ war die Menge der Flüssigkeitszufuhr weder bei der EK-, TK- oder FFP-Gabe noch bei den Kristalloiden signifikant unterschieden. Dies macht eine iatrogene Flüssigkeitsüberladung als Ursache des BPE unwahrscheinlich.

4.2.2. UPE versus Non-UPE

Das wichtigste Ergebnis unserer Arbeit in Bezug auf die Frage nach der Inzidenz des radiologisch erkennbaren, unilateralen, rechtsseitigen Lungenödems nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie ist, dass das Lungenödem in unserer Studienpopulation keine unübliche Komplikation zu sein scheint und dass diese, trotz Zuordnung zu den gefährlichen Verläufen nach

Herzoperation, nicht mit einer erhöhten 30-Tages- wie Langzeitletalität der betroffenen Patienten einherging.

Die ermittelte Inzidenz für das UPE lag bei 19,39%. Dies entspricht 70 von 361 minimal-invasiv operierten Patienten an unserem Zentrum in einem Zeitraum über 10 Jahre, die eine im Röntgenbild erkennbar erhöhte rechtsseitige pulmonale vaskuläre Stauung aufwiesen. Während das Lungenödem tatsächlich selten klinisch symptomatisch zu werden scheint, ist es – sofern in unserer Arbeit beurteilbar – im Röntgenbild häufig nachzuweisen. Vergleichbare Studien, die sich ebenfalls mit der Thematik UPE nach minimal-invasiver kardialer Operation beschäftigen, zeigen sowohl untereinander, als auch im Kontrast zu unserer Studie stark variierende Inzidenzen auf.

Ein einseitiges Lungenödem kann generell der Reexpansion eines kollabierten Lungenareals folgen (71, 72, 76, 167, 168). Häufig mit dem Begriff Re-Expansionslungenödem gleichgesetzt, konnten wir anhand unserer Studie und der logistischen Regressionsanalyse drei unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung eines unilateralen Lungenödems ermitteln, was aufzeigt, dass das UPE nach herzchirurgischem Eingriff sehr viel komplexer ist, als das es allein durch die Re-Expansion zu erklären ist. Trotzdem trägt der Mechanismus der Re-Expansion der rechten Lunge vermutlich einen beträchtlichen Anteil an der Pathogenese des UPE nach rechtsanterolateraler Mini-Thorakotomie und Ein-Lungen-Ventilation.

Das Re-Expansionsödem kann als eine iatrogene Therapiefolge gesehen werden (71, 169).

Es kann sowohl nach Entlastung eines ausgeprägten chronischen Pleuraergusses oder länger bestehenden Pneumothorax auftreten (71, 169, 170) als auch kurzfristiger nach Operationen mit Ein-Lungen-Ventilation, wie sie beispielsweise bei Video-assistierter thorakoskopischer Chirurgie eingesetzt wird (78, 82, 97, 171). Die Entstehung des Re-Expansionsödems ist dabei grundsätzlich unabhängig von der Dauer des Kollapses und tritt in der Regel innerhalb der ersten Stunden nach Re-Expansion auf (71, 79, 172). Die klinischen Manifestationen variieren von klinisch inapparenten Verläufen mit lediglich radiographischen Auffälligkeiten bis hin zu schweren Verläufen mit kardiorespiratorischer Insuffizienz und zum Tode (71, 80). Es existieren verschiedene Theorien über den Pathomechanismus des Re-Expansionsödems, welcher letztlich multifaktoriell zu sein scheint.

Vielfach wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine der Re-Expansion folgende, erhöhte pulmonale vaskuläre Permeabilität, bedingt durch eine Ischämie-Reperfusion-Verletzung, hauptverantwortlich für die Ödem-Entstehung sei (71, 82, 84, 170, 173, 174). Eine sich mit dieser Hypothese teilweise überschneidende Theorie lautet, dass durch die rasche Re-Expansion der Lunge der pulmonal-kapilläre Druck, der pulmonale Blutfluss sowie der negative intrapleurale Druck so rapide ansteigen, dass es, besonders in Kombination mit den durch die Re-Expansion geschädigten Kapillaren, zu Transsudation über die kapillären Membranen in das Interstitium und die Alveolen kommt (175, 176).

Die erhöhte Permeabilität hängt darüber hinaus vermutlich auch mit einer akuten Entzündungsreaktion im Rahmen des Eingriffs zusammen (84, 156, 169). Die systemische Inflammation liegt neben dem chirurgischen Part unter anderem im Einsatz der HLM begründet (87, 102, 103, 177). Funkoshi et al. untersuchten in einer experimentellen Tierstudie den Zusammenhang zwischen der Kapillarpermeabilität und der Expression von proinflammatorischen Zytokinen nach kurzzeitigem Lungenkollaps. Sie konnten eine Hochregulierung der Zytokine TNF- α und IL-1 β nachweisen, welche weitere Entzündungskaskaden anstoßen (91). Die Relevanz dieser beiden proinflammatorischen Zytokine wurde auch in der experimentellen Studie von Krishnadasan et al. deutlich. Sie verabreichten Tieren Anti-TNF- α und Anti-IL-1 β und konnten verzeichnen, dass die vaskuläre Permeabilitätssteigerung dadurch signifikant vermindert werden konnte ($p < 0,001$). Auch in Bezug auf Gefäßschäden wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Minderung nachgewiesen (178). Ebenfalls war in der Interventionsgruppe die Gewebsneutrophilenakkumulation in der Lunge nach Reperfusion gemindert (178).

Auch der Fallbericht von Sugiyama et al. setzt sich mit der Entzündungstheorie auseinander. Sie betrachteten zwei Fälle eines Re-Expansionsödems nach Ein-Lungen-Ventilation und Lungenresektion bzw. Ein-Lungen-Ventilation und Mitralklappen-Valvuloplastie (78). In beiden Fällen konnten sie stark erhöhte Werte von Zytokin MCP-1 und Chemokin IL-8 im Bronchialsekret und Serum nach Lungenödem-Entwicklung nachweisen, welche als Entzündungsmediatoren aus Gefäßendothelzellen an der gesteigerten pulmonalen vaskulären Permeabilität beteiligt sind (78, 179, 180).

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen systemischer Inflammation und UPE-Entwicklung hin. Es zeigten sich postoperativ sowohl in der UPE-, als auch Non-UPE-Gruppe innerhalb der ersten 48 Stunden erhöhte CRP-Werte. Im direkten Vergleich waren die Werte in der UPE-Gruppe dabei signifikant höher als die der Non-UPE-Patienten.

Zu den von uns zusätzlich zur Re-Expansion präoperativ ermittelten Risikofaktoren für das UPE zählen die Höhe des präoperativen Kreatinin-Werts, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 50\%$ und die Dauer der kardiopulmonalen Bypasszeit.

Allen minimal-invasiven Eingriffen der im Folgenden betrachteten Studien ist dabei die rechtslaterale Mini-Thorakotomie mit Anwendung eines kardiopulmonalen Bypasses und Ein-Lungen-Ventilation gemein. Neben Mitralklappen- sind auch andere Klappeneingriffe sowie Operationen kongenitaler Herzerkrankungen und auch Tumorsektionen am Herzen in den aufgeführten Studien miteingeschlossen (75, 82, 168, 181, 182).

Während Tutschka et al. mit 25% von der höchsten UPE-Inzidenz unter allen Studien berichten, gehen Keyl et al. von 7,9% Inzidenz aus (75, 168).

Irisawa et al. berichten lediglich von 2,1%, bei einem Studienumfang von 381 Patienten.

In der retrospektiven Observationsstudie von Khalil et al. lag die Inzidenz des UPE noch niedriger, mit nur 1,6% (168, 182). Der ebenfalls von ihnen erhobene Anteil an Patienten mit rechtsseitigen pulmonalen Stauungszeichen lag wiederum bei 18,8% (182).

Tamura et al. berichteten in ihrer retrospektiven Studie, welche 651 Patienten über 8 Jahre einschloss, von keinem einzigen Fall eines UPE (181).

Dass bei Tamura et al. kein Fall eines UPE nachweisbar war und es sich so von den Ergebnissen der anderen oben aufgeführten Studien unterscheidet, die allesamt das Auftreten eines unilateralen Lungenödems verzeichnen konnten, vermag an ihrer Definition eines UPE liegen und ist damit am ehesten auf methodische Unterschiede zurückzuführen. Zu ihren gewählten Kriterien gehört zusätzlich zu einem radiologisch auffälligen unilateralen Lungenbefund auch eine passende Symptomatik, welche keiner der Patienten aufwies. So kamen sie zu dem Schluss, dass das symptomatische UPE relativ selten sein müsse (181). Das unterstützt unsere Hypothese, dass ein radiologisch nachweisbares UPE nicht unüblich ist, aber oftmals nicht mit entsprechender klinischer Symptomatik einhergeht.

Weiterhin wird diese Hypothese durch die Studie von Keyl et al. gestützt. Sie untersuchten 484 minimal-invasiv Operierte über 6 Jahre und stellten neben einer radiographischen UPE-Inzidenz von 7,9% (n=38) fest, dass nur 1,5% (n=7) ihrer Patienten simultan auch ein klinisch präsenten Lungenödem entwickelten (82).

Eine Besonderheit der Studie von Keyl et al. liegt in einem Therapieregimewechsel nach 2 Jahren. Das intraoperative Management wurde dahingehend verändert, dass nach Narkoseeinleitung eine Einzeldosis Dexamethason verabreicht wurde, basierend auf der Annahme einer generalisierten systemischen Entzündungsreaktion, verstärkt durch den Einsatz einer HLM. Unterstützt wird die Annahme der Autoren dadurch, dass ihre UPE-Patienten präoperativ häufiger einen CRP > 5mg/dl (UPE: 14,9% vs Non-UPE: 6,6%, p=0,03) aufwiesen sowie auch postoperativ höhere CRP-Werte (UPE: 23,5 vs Non-UPE: 14,3, p<0,001) und ebenfalls häufiger von einem Diabetes mellitus (UPE: 15,8% vs Non-UPE: 3,8%, p=0,006) betroffen waren, welcher im Zusammenhang mit erhöhter Entzündungsaktivität diskutiert wird (82). Nach Einführung der Einzeldosis Dexamethason konnte die UPE-Inzidenz von 12,9% auf 4,0% (OR: 0,28, KI: 0,14-0,58, p=0,001) gesenkt werden und auch der maximal erreichte CRP-Wert innerhalb der ersten 48 Stunden lag in der Dexamethason-Gruppe unter den Werten der Vergleichsgruppe (p<0,001).

Insgesamt ist die Corticosteroid-Gabe bei Operationen mit CPB zurzeit jedoch noch umstritten und eine Letalitätsminderung nicht nachgewiesen. Eine große randomisierte, multizentrische, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie mit 4494 kardiochirurgischen Patienten zu dieser

Thematik stammt von Dielemann et al.. Die Letalität konnte dabei durch die Dexamethason-Gabe nicht beeinflusst werden (OR: 1,12; 95%-KI: 0,65-1,92).

In einer Metaanalyse von Dvirnik et al. aus dem Jahre 2018 wurden 16013 CPB-Patienten miteingeschlossen. Es gab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Letalität zwischen Steroid- und Placebo-Gruppe (Steroid-Gruppe: 3,0% vs Placebo-Gruppe: 3,5%, OR: 0,85, 95%-KI: 0,71-1,01) (183). In der Arbeit von Irisawa et al. wird die präoperative Einnahme von Steroiden bzw. Immunsuppressiva sogar als Risikofaktor für die RPE-Entstehung (OR: 30,8, 96%-KI: 3,8-194,5, $p=0,004$) beschrieben (168). Die Autoren führen dies jedoch eher auf kontinuierliche Einnahmen zurück und vermuten eine Risikoreduktion durch präoperatives Absetzen der Steroide bei Dauermedikation (168). Auch das Vorliegen eines Diabetes mellitus wird von Keyl et al. als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines UPE beschrieben. Während wir einen Diabetes ebenfalls als unabhängigen Risikofaktor für das klassische, bilaterale Lungenödem nach konventioneller Mitralklappenchirurgie identifizieren konnten, so wurde in unserer Studie bezüglich der Entstehung eines einseitigen, rechtsseitigen Lungenödems keine Relevanz als Risikofaktor ermittelt (UPE: 8,1% (n=6) vs Non-UPE 10,0% (n=29), $p=0,737$), obwohl wir dies erwartet hätten. Erklären ließe sich das Ergebnis womöglich durch die relativ geringe Fallzahl mit einem Anteil von 35 Diabetes-Patienten bei insgesamt 361 minimal-invasiv operierten Patienten in unserer Studie.

Die von Keyl et al. präoperativ erhöhte Entzündungsaktivität im Sinne eines CRP >5 mg/dl konnten wir ebenfalls nicht feststellen. Es deutet sich aber ein Unterschied an (UPE: 5,4% (n=4) vs Non-UPE 1,7% (n=5), $p=0,076$). Die Analyse dieses potentiellen Risikofaktors anhand eines größeren Patientenkollektivs wäre daher wichtig, um die Bedeutung der präoperativen Entzündungsaktivität für die Entwicklung eines UPE zu klären.

Tutschka et al. berichten unter allen Studien von der höchsten UPE-Inzidenz mit 25% nach minimal-invasiven herzchirurgischen Eingriff. Die Autoren ermittelten die kardiopulmonale Bypasszeit als unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung des einseitigen Lungenödems (OR: 1,019, KI: 1,001-1,027, $p<0,001$). Auch wir konnten diesen Risikofaktor identifizieren (OR: 1,006, KI: 1,000-1,012, $p=0,049$), wie auch Irisawa et al. ($p<0,001$). In der Arbeit von Keyl et al. ist die Bypass-Zeit nicht direkt als unabhängiger Risikofaktor beschrieben, jedoch unterschieden sich auch hier die Zeiten zwischen den Gruppen signifikant univariat voneinander (UPE: 136 min vs Non-UPE: 125 min, $p=0,04$). Insgesamt betrachtet scheint die Dauer des Bypasses einen bedeutsamen Einfluss auf die UPE-Entstehung zu haben. Dies vermag zum einen an der durch den Bypass geförderten, generellen systemischen Entzündungsreaktion liegen (82, 90), zum anderen möglicherweise an der länger währenden Ischämie-Dauer mit anschließend vermehrten Reperfusionsschäden (82, 184).

Die von Tutschka et al. beschriebene, erhöhte Letalität in der Gruppe von Patienten mit auffälligem Röntgenbild (UPE: 4% (n=3) vs Non-UPE: 0%, p=0,014) können wir nicht bestätigen (UPE: 2,9% (n=2) vs NON-UPE: 1,7% (n=5), p=0,632). Obwohl wir wie Tutschka et al. eine längere postoperative Ventilationsdauer, postoperativ schlechteren Oxygenierungsindex nach Horovitz und eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer nachweisen konnten, die für einen schlechteren Krankheitsverlauf bei Vorliegen eines UPE sprechen, sind die 30-Tages-Letalität und das Langzeitüberleben zwischen UPE- und Non-UPE-Patienten nicht signifikant verschieden. Möglicherweise ist dies dem geschuldet, dass unsere Kriterien zur Feststellung des UPE recht weit gefasst sind und damit einige leichter ausgeprägte Fälle von einem UPE mit in die Kategorie UPE zählen und diese tatsächlich keinen schlechteren Verlauf zu erwarten haben, als Patienten ohne UPE.

Insgesamt hatten die UPE-Patienten deutlich häufiger einen fatalen postoperativen Krankheitsverlauf, der die Versorgung mit einer ECMO (p=0,351) bzw. einer ECLS (UPE: 8,6% (n=6) vs Non-UPE: 0,0%, p<0,001) notwendig machte.

Irisawa et al. beschäftigten sich ebenfalls mit dem Auftreten und den Risikofaktoren des Re-Expansionsödems nach minimal-invasiver Herzoperation mit Ein-Lungen-Ventilation. Im Vergleich zu unserer Arbeit berichten sie von einer beträchtlich geringeren Inzidenz von nur 2,1%. Dies lässt sich zu einem Teil vermutlich erneut auf methodische Unterschiede zurückführen, wie auch schon im Kontrast zu der Studie von Tamura et al. beschrieben wurde.

Die Autoren schlossen keine asymptomatischen Patienten mit einseitigen Röntgenbildveränderungen in die Gruppe von Patienten mit Re-Expansionsödem ein (168).

Hinsichtlich der intraoperativ erhobenen Variablen stimmt hier die Annahme, dass eine längere Bypass- sowie Aortenklemmzeit (ACC-Zeit) im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Lungenödems stehen, mit unseren Daten überein (CBP: RPE: 253 ± 79 min vs Non-RPE: 158 ± 50 min, p<0,001 und ACC: RPE: 162 ± 65 min vs Non-RPE: 108 ± 38 min, p=0,020). Der Zusammenhang besteht wahrscheinlich u.a. über die verlängerte Ischämiezeit der rechten Lunge. Übereinstimmend mit unserer Studie waren auch die Ventilations-, Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer in der Gruppe von Patienten mit RPE signifikant länger (168). Irisawa et al. identifizierten in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse zwei Risikofaktoren für das Auftreten eines RPE: Einnahme von Steroiden/ Immunsuppressiva (OR: 87,6, 95%-KI: 4,1–2463,8, p= 0,006) und eine verlängerte Aortenklemmzeit (≥156 min) (OR: 36,0, 95%-KI: 4,8–731,4, p<0,001) (168).

Die Arbeit von Khalil et al. befasste sich ebenfalls mit der radiologischen Inzidenz des UPE nach minimal-invasiver Herzoperation. Methodisch hebt sich ihre Arbeit von unserer und vergleichbaren

Studien dadurch ab, dass sie neben dem UPE auch die Kategorie unilaterale pulmonale Stauung (UPC) erhoben haben.

Auch hier gelten aufgrund fehlender einheitlicher radiologischer Kriterien eigens von den Radiologen der Studie beschriebene Kriterien. Von den Autoren wurde ein Röntgenbild mit einem UPE diagnostiziert, wenn sich die rechte Lunge komplett verschattet zeigte. Hier haben wir in unserer Arbeit sicher weichere Kriterien, da wir ein UPE bereits bei etwa 20% Trübung der Lunge annehmen. Welche Definition treffender ist, lässt sich dabei schwer diskutieren. Wir haben uns dazu entschieden, die Kriterien weiter zu fassen, um klar alle Patienten mit pathologischen Röntgenbildern, die sich nicht durch Atelektasen oder Infiltrate erklären lassen, einzuschließen. Einheitliche Definitionen zur Abgrenzung des UPE von einer Lungenstauung fehlen bis dato.

In der Arbeit von Khalil et al. wurde neben dem UPE auch das Vorliegen einer UPC diagnostiziert. Diese zeichnet sich den Autoren nach durch Unschärfe der zentralen pulmonalen Gefäße, Verdickung von Bronchialwänden und Kerley-Linien aus. In ihrer Auswertung setzten sie die Patienten mit einseitigem Lungenödem (UPE: 1,6% (n=6)) und mit einseitiger Lungenstauung (UPC: 18,8% (n=72)) gemeinsam den Patienten mit unauffälligem Röntgen-Thorax gegenüber (79,6% (n=304)). Die Autoren beobachteten, dass präoperativ in der UPC/UPE-Gruppe signifikant mehr Calcium-Kanal-Blocker (13 (4,3%) vs 9 (11,5%), $p=0,015$) sowie Diuretika (115 (38,1%) vs 42 (53,8%), $p=0,012$) eingenommen wurden. In unserer Arbeit zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang bei ACE/AT₁-Blocker und Beta-Blockern, die in der UPE-Gruppe präoperativ vermehrt eingenommen wurden.

Khalil et al. begründeten diese erhöhte Prävalenz damit, dass sie davon ausgehen, dass die Medikamente im Rahmen einer Herzinsuffizienz-Therapie gegeben wurden. Herzinsuffizienz ist unter anderem die Folge von Einschränkungen der Funktion des rechten wie linken Ventrikels. Dies wäre potentiell auch auf unsere Ergebnisse übertragbar, denn Beta-Blocker und ACE/AT₁-Blocker gehören zu den Grundpfeilern der Herzinsuffizienz-Therapie (185).

Ein wichtiger Unterschied der Studie im Vergleich zu unserer liegt darin, dass die ACC- und CPB-Zeit sich nicht zwischen den Gruppen unterscheiden. Bisher waren diese Zeiten in vergleichbaren Studien entweder unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines UPE oder zumindest signifikant verschieden zwischen UPE- und Non-UPE-Patienten (75, 82, 97, 168). Die Patienten der Studie von Khalil et al. wiesen bedeutend kürzere OP-Zeiten auf, sodass man die Hypothese aufstellen könnte, dass bei verkürzter Dauer der ACC- und CPB-Dauer der Einfluss dieser Variablen auf die UPE-Entwicklung stark gemindert werden könnte.

Weiterhin konnten die Autoren interessanterweise einen statistisch signifikant höheren präoperativen Serumkreatinin-Wert in der pathologischen Gruppe nachweisen. Auch in unserer Arbeit war dies zu sehen und die Höhe des präoperativen Kreatininwerts setzte sich sogar in der logistischen Regressionsanalyse als unabhängiger Risikofaktor für das UPE durch. Weder Khalil et al. noch

vergleichbare Studien, die sich mit dem UPE nach minimal-invasiver Herz-OP beschäftigten, haben sich mit dem Faktor Kreatinin tiefer auseinandergesetzt. Unserer Ansicht nach jedoch könnte dieser ein unterschätzter Einflussfaktor des UPE sein.

Der Serumkreatininwert kann grundsätzlich durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Dazu gehören neben der Nierenfunktion unter anderem Geschlecht, Aktivität, Gesundheitsstatus/bestimmte Erkrankungen, Ernährung, Muskelmasse, Metabolismus und Alter (186, 187). Der Serumkreatininwert wird regelhaft zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate herangezogen und dient auch als Nierenfunktionsparameter (186).

Najafi et al. beschäftigten sich mit der Frage, ob der präoperative Kreatininwert ein zuverlässiger Indikator sein könnte, um den Outcome bei Patienten mit CABG-Operationen unter CPB abzuschätzen. Nach der Auswertung der Daten von 11884 Patienten kamen sie zu dem Schluss, dass die präoperative Berechnung von Kreatinin-Clearance durchaus nützlich sein könnte, um Risikopatienten zu identifizieren (187).

Den Autoren zufolge haben Patienten mit erhöhtem Serumkreatininwert $>1,1$ mg/dl und Kreatinin-Clearance ≤ 60 ml/min eine signifikant höhere KH-Letalität ($p < 0,001$), längere Beatmungszeiten ($p = 0,01$), längere Intensivliegedauer ($p < 0,001$) und ein höheres Risiko für postoperatives Nierenversagen ($p = 0,02$) (187).

Die Entstehung des UPE könnte eine sekundäre Folge des erhöhten Kreatinin-Spiegels sein. Aufgrund der Tatsache, dass die Kreatininwerte in der UPE-Gruppe zwar signifikant höher, aber dennoch nicht auf einem Niveau sind, das für ein Nierenversagen sprechen würde, kann man über ein Zusammenspiel bzw. einer Interaktion mit anderen Faktoren nur spekulieren.

Unsere Auswertung und auch die Ergebnisse vergleichbarer Studien zeigen verschiedene Faktoren auf, die an der UPE-Entstehung mitwirken. Die stark variierenden UPE-Inzidenzen von 0,0% bis hin zu 25% lassen sich zusammengefasst auf uneinheitliche Diagnosekriterien, unterschiedliche Studienpopulationen und Studienumfänge sowie voneinander abweichendes perioperatives Management zurückführen, wie bereits von Keyl et al. beschrieben (188).

Es ist anzunehmen, dass insbesondere Mitralklappenpatienten gefährdet sind, ein einseitiges Lungenödem zu entwickeln, was unsere hohe Inzidenz stützen würde und ebenfalls die zwischen den Studien schwankenden Inzidenzen mit erklären könnte.

Tutschka et al. stellten in ihrer Studie fest, dass mehr Patienten mit Mitralklappenversorgung von einem UPE betroffen waren, als Patienten mit anderen kardialen Eingriffen ($p = 0,012$) (75).

Erklären ließe sich das pathophysiologisch dadurch, dass länger bestehende Mitralklappenerkrankungen, sowohl Stenosen als auch Insuffizienzen, nach Ausschöpfung von Kompensationsmechanismen die Gefäße der Lunge schädigen (189). Die Intima und/ oder Media der

Pulmonalarterien verdicken, das pulmonale Gefäßsystem wird insgesamt steifer und kleinere Arterien können obliterieren (190).

Pulmonale Hypertonie ist eine klassische Folge einer Klappenerkrankung des linken Herzens (189). Als pulmonale Hypertonie gilt ein pulmonal-arterieller Mitteldruck von >25 mmHg (190-194). Steigende pulmonal-arterielle Drücke beeinflussen mitunter die Hämodynamik und die physiologische Struktur der Lunge. Neben dem pulmonalen Gefäßdruck steigt auch der pulmonale Gefäßwiderstand an und es kommt verstärkt zu Gefäßumbauten (191).

In unserer Arbeit haben wir das Vorliegen einer pulmonale Hypertonie bei Patienten in Orientierung an die EuroSCORE-Tabelle erst ab Werten >60 mmHg mit aufgenommen (104). Dies entspricht einer schweren pulmonalen Hypertonie. Die fehlende Signifikanz der Variable pulmonale Hypertonie in unserer Arbeit ($p=0,320$) lässt sich womöglich auf den nicht miteinbezogenen Bereich von mPAP-Werten >25 mmHg und <60 mmHg zurückführen. Ein Einschluss dieses Bereiches wäre nach abschließender Betrachtung der Arbeit sicherlich sinnvoll gewesen, alternativ hätte sich für besonders exakte Aussagen die Etablierung eines intraoperativen Pulmonalkatheter angeboten.

Auch Keyl et al. beschreiben den mittleren pulmonal-arteriellen Druck als unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung eines UPE (OR=1,05 pro mmHg, 95%-KI: 1,004–1,09, $p=0,03$) (82). Die Autoren begründen dies darin, dass neben dem pulmonal-kapillären Druck auch der Filtrationsdruck erhöht sei, welcher die Transsudation über die alveolo-kapilläre Membran fördere (82, 195). Auch kommen sie wieder auf die Ischämie-Reperfusion-Verletzung zurück und schlussfolgern, dass es nach Abgang von der HLM zu Vasokonstriktion und erhöhter Kapillarpermeabilität komme, die den PAP weiter steigern und ebenfalls die Ödementstehung fördern würden (82, 196). Im Kontrast dazu gilt der pulmonal-arterielle Druck in der Arbeit von Renner et al. als ein möglicher Protektionsfaktor das UPE betreffend (OR=0.287, 95%-KI: 0,095–0,870, $p=0,027$) (97). Auch sie beschreiben druckbedingtes Gefäßremodeling und Endotheldysfunktion im Lungenkreislauf, einhergehend mit Hypertrophie der Muskelzellen in der Gefäßwand und konsekutiver Lumeneinengung. Sie nehmen in Kontrast zu den bisher beschriebenen Studien dabei jedoch an, dass es durch die beschriebene Pathophysiologie zu einer Permeabilitätsabnahme kommt und zu einer erhöhten Alveolarflüssigkeitsabsorption, die gemeinsam protektiv in Bezug auf die UPE-Entwicklung wirken.

Obwohl unsere Analyse den pulmonalen Hochdruck nicht als Risikofaktor ermittelte, deutet jedoch der größere Anteil von Patienten mit schwerer PAP in der UPE-Gruppe darauf hin, dass die pulmonale Hypertonie einen potentiellen Risikofaktor darstellt, der weiterer Beobachtung bedarf.

Obwohl sich zunehmend mehr Studien mit der Thematik des unilateralen pulmonalen Ödems beschäftigen – insbesondere auch mit dem von uns betrachteten UPE nach Mitralklappenoperation – ist die Bedeutung der Einflussgrößen und deren Interaktion noch unter Diskussion. Weiterführende

Studien mit einem größeren Patientenumfang sowie genauere einheitliche Definitionen bezüglich des UPE in der Zukunft sind hier von großer Wichtigkeit.

4.3 Ausblick und zukünftige Arbeiten

Hinsichtlich der Komplikation eines einseitigen rechtsseitigen Lungenödems nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie sowie eines bilaterales Lungenödems nach konventionellem Mitralklappeneingriff bleiben weiterhin die klinische Erforschung von Präventivmaßnahmen sowie Behandlungs- und Unterstützungsmaßnahmen von Interesse.

Die folgenden Präventivmaßnahmen beruhen unter anderem auf Grundlage des Zusammenhangs vom Einsatz extrakorporaler Zirkulation, chirurgischem Trauma und Reperfusions-/ Ischämieschäden mit dem Auftreten eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) (82, 102, 177, 197-199). Die systemische Entzündungsreaktion wird als einer der Risikofaktoren für das Auftreten eines Lungenödems geführt (90, 184).

In einer Studie zum UPE nach minimalinvasiver Chirurgie von Keyl et al. erwies sich eine Einzeldosis Dexamethason nach Narkoseeinleitung als effektiv hinsichtlich der Senkung der Inzidenz des UPE. Sie konnte mit dieser Maßnahme von 12,9% auf 4,0% gesenkt werden (82).

Auch Dieleman et al. konnten bei Herzoperationen mittels intraoperativer Hochdosis-Dexamethason-Gabe eine Reduktion postoperativer Infektionen -insbesondere respiratorischer Genese- verzeichnen: mit 14,8% (Dexamethason-Gruppe) vs 9,5% (Kontroll-Gruppe) bei einem Studienumfang von 4494 Patienten. Einen signifikanten Unterschied hinsichtlich Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Nierenversagen konnten sie allerdings nicht eruieren (102).

Insgesamt ist die Corticosteroid-Gabe in Verbindung mit CPB in seiner Wirksamkeit zurzeit noch umstritten. Ob durch sie eine Letalitätsminderung erzielt werden könnte, ist unklar oder nicht ausreichend nachgewiesen (102, 103, 177, 200). Große prospektive Kohortenstudien könnten hier womöglich mehr Klarheit zeigen.

Die Gabe von Neutrophile Elastase Inhibitoren könnte nach Yamashiro et al. möglicherweise ebenfalls Vorteile über das unilaterale RPE erbringen. Die Gabe erfolgte ab Beginn der Anästhesie bis zur Extubation. Die Neutrophile Elastase-Gruppe wies postoperativ kürzere Beatmungszeiten und bessere Oxygenierung auf als die Vergleichsgruppe. Jedoch wurden insgesamt nur 40 Patienten untersucht, sodass weitere Untersuchungen im größeren Umfang für gesichertere Schlussfolgerungen nötig wären (99).

Bei der Entscheidung minimal-invasive versus konventionelle Mitralklappenchirurgie wird immer häufiger die Entscheidung zugunsten der minimal-invasiven Methode getroffen. In verschiedenen Studien erwies sich das minimal-invasive Operieren von Patienten als mindestens ebenbürtig zur medianen Sternotomie (129, 201, 202). Die Methode erwies sich auch in unserer Arbeit als gleichwertig oder gar vorteilhaft, im Sinne eines kürzeren Krankenhausaufenthaltes, geringerer Reinterventionsrate und Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Lungenödems (bezogen auf BPE vs UPE) sowie einer geringeren Inzidenz (29,0% vs 19,39%). Auch bezüglich der 30-Tages-Letalität konnten wir nach PS Matching keinerlei Nachteile des minimal-invasiven Vorgehens eruieren. Es ist davon auszugehen, dass dieser Trend sowie der Zugang über Katheter oder roboterassistiertes Vorgehen weiter zunehmen wird, was sich so auch in den Zahlen der letzten Jahre widerspiegelt (3, 43, 45, 203, 204). Zudem scheint ein minimal-invasives Verfahren auch bei Risikogruppen, wie übergewichtigen Patienten ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) und Patienten über 70 Jahren, der Sternotomie ebenbürtig bis leicht überlegen zu sein (129, 130, 201, 205-207).

Weiterhin von Interesse bleibt nach unseren Erkenntnissen dieser Arbeit die Untersuchung des Laborparameters Kreatinin (in mg/dl) als Risikofaktor für das UPE und das BPE. Es könnte aufschlussreich sein, herauszufinden, inwiefern der Kreatinin-Wert an der Pathogenese beteiligt ist und ob durch präoperative Optimierung der Nierenfunktion präventiv auf die Lungenödem-Entstehung eingewirkt werden könnte.

Abschließend scheint es zukünftig sinnvoll zu sein, eine erhöhte Wachsamkeit in Bezug auf die Entwicklung eines Lungenödems – auch bei klinisch inapparenten Verlauf – nach Mitralklappenoperation mit kardiopulmonalem Bypass zu haben, denn die Komplikation scheint häufiger als bisher gemeinhin angenommen, sowohl bei den minimal-invasiv als auch bei den offen operierten MK-Patienten.

Eine multizentrische Studie im größeren Umfang wäre besonders hinsichtlich Sicherung valider Daten zur 30-Tages- und Langzeitletalität von BPE- und UPE-Patienten –mit längerem Beobachtungszeitraum als in unserer Arbeit möglich war– aufschlussreich.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 561 erwachsene Patienten retrospektiv untersucht und analysiert. Bei ihnen wurde zwischen August 2008 und April 2018 eine Mitralklappen-Operation in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Cremer), durchgeführt.

Die primäre Frage galt dem Outcome nach Mitralklappenoperation sowie der Inzidenzfindung des perioperativen Lungenödems. Es wurden zwei Gruppen nach Zugangsweg aufgeteilt – konventionell über mediane Sternotomie und minimal-invasiv über eine rechtslaterale Minithorakotomie. Das Patientenkollektiv wurde innerhalb seiner Gruppe hinsichtlich der Komplikation Lungenödem vergleichend betrachtet, um dessen Ätiologie zu analysieren.

Die bisher in der Literatur angegebenen Inzidenzen für das unilaterale Lungenödem (UPE) minimal-invasiv Operierter unterliegen einer großen Variabilität – vermutlich dem häufig klinisch inapparenten Verlauf und den unterschiedlichen Definitionen eines radiographisch erkennbaren Lungenödems geschuldet – und Angaben schwanken zwischen 0,0% (Studienumfang von 651 Patienten) bei Tamura et al. und 25,0% (Studienumfang 277 Patienten) bei Tutschka et al. Für das bilaterale Lungenödem (BPE) konventionell Operierter liegen keine exakten Zahlen vor.

Risikofaktoren zur Entstehung sind noch nicht vollends bekannt. Des Weiteren sind Informationen zur 30-Tages-Letalität und zum Langzeitüberleben unzureichend. Aufgrund dieser ausbaufähigen Datenlage wurden die Ziele der Arbeit in den Endpunkten wie folgt erfasst.

Als primärer Endpunkt galt die Inzidenzklärung des perioperativen Lungenödems. Es wurde das innerhalb von 24 Stunden radiographisch erkennbare UPE bei minimal-invasiv operierten Mitralklappenpatienten sowie das innerhalb von 24 Stunden radiographisch erkennbare BPE bei konventionell operierten Mitralklappenpatienten eruiert. Die Röntgen-Thoraxaufnahmen wurden von einem unabhängigen Radiologen befundet, der gegenüber den perioperativen Daten verblindet war. Anschließend wurde auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Lungenödems und patienten- wie operationsabhängigen Faktoren untersucht und die logistische Regressionsanalyse angewandt.

Sekundäre Endpunkte waren Krankenhaus- und Intensiv-Liegedauer, 30-Tages-Letalität und Langzeitüberleben bis zu dem Tag des Follow-up, jeweils für die UPE- und BPE-Gruppe betrachtet sowie für das minimal-invasiv operierte gegenüber dem konventionell operierten Patientenkollektiv.

Die in unserem Zentrum erhobene Inzidenz des UPE in der Gruppe minimal-invasiv Operierter liegt bei 19,39 % (n=70). Bei diesen Patienten lag eine vermehrte rechtsseitige Lungengefäßstauung vor, die sich anders nicht besser erklären ließ. Von diesen 70 Patienten benötigten postoperativ 6 (8,6%) die Unterstützung einer ECLS und einer (1,4%) eine ECMO.

Die kardiopulmonale Bypasszeit war in der UPE-Gruppe signifikant länger als in der Non-UPE-Gruppe (UPE: 210 (178-235) min vs Non-UPE 189 (171-216) min, $p=0,011$). Des Weiteren benötigte die UPE-Gruppe größere Mengen kreislaufstabilisierender Medikamente während des Eingriffs.

Auch hinsichtlich Krankenhaus- (UPE: 13 (10-19) Tage vs Non-UPE: 11 (9-14) Tage, $p=0,015$) und Intensivliegedauer (UPE: 3 (2-7) Tage vs Non-UPE: 2 (2-2) Tage, $p<0,001$) konnte eine signifikante Aufenthaltsverlängerung bei Vorliegen eines UPE festgestellt werden.

Überraschenderweise waren Langzeitüberleben bis zum Follow-up (UPE: 4,37 Jahre vs Non-UPE: 4,48 Jahre, $p=0,313$) und 30-Tages-Letalität (UPE: 2 (2,9%) vs Non-UPE: 5 (1,7%), $p=0,623$) innerhalb der Gruppen nicht signifikant verschieden.

Im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse konnten die CPB-Zeit (OR: 0,006, KI: 1,000-1,012, $p=0,049$), der präoperative Kreatinin-Wert (OR: 2,689, KI: 1,162-6,226, $p=0,021$) und eine LVEF $\leq 50\%$ (OR: 2,223, KI: 1,155-4,279, $p=0,017$) als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines UPE bestimmt werden.

Die Inzidenz des BPE bei konventioneller Mitralklappenchirurgie war mit 29,0% sehr hoch. Pulmonale Komplikationen nach offenen Herzoperationen sind nicht unüblich, die Inzidenz des Lungenödems allein ist bisher jedoch nicht in dem Ausmaß beschrieben worden. Die 30-Tages-Letalität war gegenüber den Non-BPE-Patienten deutlich erhöht (BPE: 13 (22,8%) vs Non-BPE: 7 (5,1%), $p<0,001$) und das Überleben zum Tag des Follow-up geringer (BPE: 2,56 (0,32-4,94) Jahre vs Non-BPE: 4,02 (1,62-6,11) Jahre, $p=0,012$). Bezüglich der anderen sekundären Endpunkte war lediglich die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation bei den Lungenödem-Patienten signifikant verlängert (BPE: 5 (2-10) Tage vs Non-BPE 3 (2-6) Tage; $p=0,010$).

Weiterhin war die Beatmungsdauer in der BPE-Gruppe signifikant verlängert (BPE: 2829 (737-8191) Minuten vs Non-BPE: 983 (643-2444) Minuten, $p=0,007$).

IDDM (OR: 5,003, KI: 1,572-15,927, $p=0,006$) und extrakardiale Arteriopathie (OR: 7,414, KI: 2,939-18,701, $p<0,001$) wurden in der logistischen Regressionsanalyse als Risikofaktoren für das Auftreten eines BPE identifiziert.

Insgesamt betrachtet scheint das Lungenödem sowohl nach minimal-invasiver, als auch nach konventioneller MK-Operation sehr viel häufiger als bisher angenommen und deren Pathogenese multifaktoriell. Von Interesse bleiben daher Erforschung von Maßnahmen zur Prävention und erhöhte Wachsamkeit bezüglich dieser Komplikation auch bei klinisch inapparenten Verlauf.

Abzuwarten bleibt, wie sich andere Zugangsverfahren für Mitralklappenoperation entwickeln und ob bspw. interventionelle Therapieansätze mittels Kathetertechnik bessere Ergebnisse hinsichtlich Letalität und dem Auftreten von Komplikationen erbringen können. Vergleichende Studien könnten hier Aufschluss bringen und deren Ergebnisse zukünftig auf die Therapieentscheidung miteinwirken.

Des Weiteren wurden im Rahmen der Studie minimal-invasive und konventionelle Mitralklappenpatienten vergleichend betrachtet.

Nach PS Matching konnten wir hinsichtlich der 30-Tages- und Langzeit-Letalität keinen Unterschied ermitteln. Trotz signifikant längerer OP-Dauer, Bypass- und Aortenklammzeit zeigten sich in der MIC-Gruppe postoperativ eine kürzere KH-Aufenthaltsdauer, kürzere Ventilationszeit, seltenere Notwendigkeit einer nicht-invasiven Beatmung und intraoperativ ein geringerer Bedarf an EKs, TKs und FFPs, sodass sich diese Methode zukünftig insgesamt als vorteilhaft beweisen könnte.

Auch wenn die MKR nach Leitlinie als zu bevorzugen gilt, konnte in unserer Arbeit in den Gruppen nach Zugangsweg zumindest hinsichtlich des geschätzten Überlebens kein Vorteil gegenüber dem MKE festgestellt werden (MIC-Gruppe MKR vs MKE: $p=0,557$ MAC-Gruppe MKR vs MKE: $p=0,254$).

6. Literaturverzeichnis

1. Böttcher W, Alexi-Meskishvili V. Die Herznaht im neunzehnten Jahrhundert. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie. 2006;20(1):36-44.
2. Böttcher W, Huebler M. Der Beginn der chirurgischen Therapie der Mitralklappenstenose 2006. 203-16 p.
3. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J. German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg. 2020;68(4):263-76.
4. Rehn L. Ueber penetrirende Herzwunden und Herznaht. [Berlin]: [publisher not identified]; 1897.
5. Alexi-Meskishvili V, Böttcher W. Suturing of Penetrating Wounds to the Heart in the Nineteenth Century: The Beginnings of Heart Surgery. The Annals of Thoracic Surgery. 2011;92(5):1926-31.
6. Parrozzani A. I primi due casi di sutura del ventricolo sinistro. Bulletino della Reale Accademia Medica Di Roma. 1897;22:243-60.
7. LH C. The first successful surgical treatment of mitral stenosis: The 70th anniversary of Elliot Cutler's mitral commissurotomy. Ann Thorac Surg. 1993;56(5):1187-90.
8. CUTLER EC, LEVINE SA. Cardiotomy and Valvulotomy for Mitral Stenosis; Experimental Observations and Clinical Notes Concerning an Operated Case with Recovery. The Boston Medical and Surgical Journal. 1923;188(26):1023-7.
9. Souttar HS. THE SURGICAL TREATMENT OF MITRAL STENOSIS. British Medical Journal. 1925;2(3379):603-6.
10. Ellis RH. The first trans-auricular mitral valvotomy. An account to mark the fiftieth anniversary of the operation. Anaesthesia. 1975;30(3):374-90.
11. Murray G, Wilkinson FR, Mackenzie R. RECONSTRUCTION OF THE VALVES OF THE HEART. Canadian Medical Association journal. 1938;38(4):317-9.
12. Bailey CP. The Surgical Treatment of Mitral Stenosis (Mitral Commissurotomy). CHEST. 1949;15(4):377-93.
13. Tesler UF. Mitral valve repair: historical evolution and what lies ahead. Texas Heart Institute journal. 2012;39(6):862-5.
14. Smithy HG, Boone JA, Stallworth JM. Surgical treatment of constrictive valvular disease of the heart. Surgery, gynecology & obstetrics. 1950;90(2):175-92, illust.
15. Bailey CP, Glover RP, O'Neill TJ. The surgery of mitral stenosis. The Journal of thoracic surgery. 1950;19(1):16-49, illust.
16. Harken DE. The emergence of cardiac surgery. I. Personal recollections of the 1940s and 1950s. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1989;98(5 Pt 2):805-13.
17. Harken DE, Ellis LB, et al. The surgical treatment of mitral stenosis; valvuloplasty. The New England journal of medicine. 1948;239(22):801-9.
18. Gibbon JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minnesota medicine. 1954;37(3):171-85; passim.
19. Cohn LH. Fifty years of open-heart surgery. Circulation. 2003;107(17):2168-70.
20. JD H. John H. Gibbon, Jr. Part I. The development of the first successful heart-lung machine. Ann Thorac Surg. 1982;34(3):337-41.
21. Tuladhar SM, Punjabi PP. Surgical reconstruction of the mitral valve. Heart (British Cardiac Society). 2006;92(10):1373-7.
22. L G-L. Charles P. Bailey and Dwight E. Harken--the dawn of the modern era of mitral valve surgery. Ann Thorac Surg. 1992;53(5):916-9.
23. Lillehei CW, Gott VL, Dewall RA, Varco RL. Surgical correction of pure mitral insufficiency by annuloplasty under direct vision. The Journal-lancet. 1957;77(11):446-9.

24. Gott VL. Lillehei, Lewis, and Wangenstein: the right mix for giant achievements in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(6):S2210-3.
25. STARR A EM. Mitral Replacement: Clinical Experience with a Ball-Valve Prosthesis. *Ann Surg.* 1961;154(4):726-40.
26. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe.* 2013;7(2):76-90.
27. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL. Valve Repair Improves the Outcome of Surgery for Mitral Regurgitation. *Circulation.* 1995;91(4):1022-8.
28. Perier P, Hohenberger W, Lakew F, Batz G, Diegeler A. Rate of repair in minimally invasive mitral valve surgery. *Annals of cardiothoracic surgery.* 2013;2(6):751-7.
29. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal.* 2017;38(36):2739-91.
30. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal.* 2017;38(36):2739-91.
31. Kempfert J, Falk V, Jacobs S, Nazari Shafti TZ, Montagner M, Unbehaun A, et al. Minimally Invasive Surgical Mitral Valve Repair: State of the Art Review. *Interventional Cardiology Review.* 2017;13(01).
32. Carpentier A. [Reconstructive valvuloplasty. A new technique of mitral valvuloplasty]. *La Presse medicale.* 1969;77(7):251-3.
33. Carpentier A, Deloche A, Dauptain J, Soyer R, Blondeau P, Piwnica A, et al. A new reconstructive operation for correction of mitral and tricuspid insufficiency. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1971;61(1):1-13.
34. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1983;86(3):323-37.
35. Schubert SA, Mehaffey JH, Charles EJ, Kron IL. Mitral Valve Repair: The French Correction Versus the American Correction. *The Surgical clinics of North America.* 2017;97(4):867-88.
36. Cremer J SJ, Fraund S, Schöneich F, Böning A. Stand der minimalinvasiven Herzchirurgie. *Dtsch Arztebl* 2005;102(16):1137-41.
37. Marin Cuartas M, Javadi Kasgari H, Pfannmueller B, Seeburger J, Gillinov AM, Suri RM, et al. Mitral valve repair: Robotic and other minimally invasive approaches. *Progress in cardiovascular diseases.* 2017;60(3):394-404.
38. Doenst T, Diab M, Sponholz C, Bauer M, Färber G. Möglichkeiten und Grenzen der minimalinvasiven Herzchirurgie. *Dtsch Arztebl International.* 2017;114(46):777-84.
39. Ding C, Jiang DM, Tao KY, Duan QJ, Li J, Kong MJ, et al. Anterolateral minithoracotomy versus median sternotomy for mitral valve disease: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2014;15(6):522-32.
40. Mohr FW, Falk V, Diegeler A, Walther T, van Son JA, Autschbach R. Minimally invasive port-access mitral valve surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1998;115(3):567-74; discussion 74-6.
41. Carpentier A, Loulmet D, Carpentier A, Le Bret E, Haugades B, Dassier P, et al. [Open heart operation under videosurgery and minithoracotomy. First case (mitral valvuloplasty) operated with success]. *Comptes rendus de l'Academie des sciences Serie III, Sciences de la vie.* 1996;319(3):219-23.
42. Diegeler A. Minimal-invasive Mitralklappenchirurgie: Ziel ist die anatomisch gerechte Reparatur. *Dtsch Arztebl.* 2014;111(39):20-3.
43. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Frie M, Markewitz A, Harringer W. German Heart Surgery Report 2017: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(8):608-21.

44. Goldstone AB, Joseph Woo Y. Minimally invasive surgical treatment of valvular heart disease. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;26(1):36-43.
45. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, et al. German Heart Surgery Report 2015: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(6):462-74.
46. van der Merwe J, Casselman F. Mitral Valve Replacement-Current and Future Perspectives. *Open J Cardiovasc Surg*. 2017;9:1179065217719023.
47. Ho SY. Anatomy of the mitral valve. *Heart (British Cardiac Society)*. 2002;88 Suppl 4:iv5-10.
48. McCarthy KP, Ring L, Rana BS. Anatomy of the mitral valve: understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2010;11(10):i3-i9.
49. Innere Organe. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-004-129727>.
50. Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin*. 2013;31(2):151-64.
51. Omran AS, Arifi AA, Mohamed AA. Echocardiography in mitral stenosis. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2011;23(1):51-8.
52. Herold G. Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2017 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2017.
53. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(1):1-23.
54. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*. 2003;24(13):1231-43.
55. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *The Lancet*. 2009;373(9672):1382-94.
56. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(4):307-32.
57. Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG, Feneck RO, Fox KF, Fraser AG, et al. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(7):557-76.
58. Neema P. Mechanisms and pathophysiology of mitral valve regurgitation. *MAMC Journal of Medical Sciences*. 2015;1(3):142-6.
59. Dal-Bianco JP, Beaudoin J, Handschumacher MD, Levine RA. Basic mechanisms of mitral regurgitation. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(9):971-81.
60. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clinic proceedings*. 2010;85(5):483-500.
61. Pfannmüller B, Borger M. Mitralklappeninsuffizienz: Warum und wann operiert werden sollte 2018.
62. Stout KK, Verrier ED. Acute Valvular Regurgitation. *Circulation*. 2009;119(25):3232-41.
63. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(12):1231-48.
64. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, Hardy BG, Bollen BA, Duran CM, et al. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target. *Circulation*. 2004;110(11 Suppl 1):li85-90.

65. DGK: Fd, Helmut Baumgartner (Münster) HEO, Christian W. Hamm (Giessen), Michael Haude (Neuss), Hüseyin Ince (Berlin), Karl-Heinz Kuck (Hamburg), DGTHG: Fd, Friedhelm Beyersdorf (Freiburg im Breisgau) JCK, Anno Diegeler (Bad Neustadt a. d. Saale), Volkmar Falk (Berlin), Thomas Walther (Bad Nauheim), (Bonn) AW. Pocket-Leitlinie: Management von Herzklappenerkrankungen (Version 2017). *European Heart Journal* 2017. 2017.
66. Murray JF. Pulmonary edema: pathophysiology and diagnosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(2):155-60, i.
67. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *The New England journal of medicine*. 2005;353(26):2788-96.
68. Young AL, Langston CS, Schiffman RL, Shortsleeve MJ. Mitral valve regurgitation causing right upper lobe pulmonary edema. *Texas Heart Institute journal*. 2001;28(1):53-6.
69. Sohara Y. Reexpansion pulmonary edema. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 2008;14(4):205-9.
70. Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(7):798-806.
71. Mahfood S, Hix WR, Aaron BL, Blaes P, Watson DC. Reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg*. 1988;45(3):340-5.
72. Carlson RI, Classen KL, Gollan F, Gobbel WG, Jr., Sherman DE, Christensen RO. Pulmonary edema following the rapid reexpansion of a totally collapsed lung due to a pneumothorax: a clinical and experimental study. *Surgical forum*. 1958;9:367-71.
73. Echevarria C, Twomey D, Dunning J, Chanda B. Does re-expansion pulmonary oedema exist? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2008;7(3):485-9.
74. Kitahara H, Okamoto K, Kudo M, Yoshitake A, Hayashi K, Inaba Y, et al. Successful management of severe unilateral re-expansion pulmonary edema after mitral valve repair with mini-thoracotomy using extracorporeal membrane oxygenation. *General thoracic and cardiovascular surgery*. 2017;65(3):164-6.
75. Tutschka MP, Bainbridge D, Chu MW, Kiaii B, Jones PM. Unilateral postoperative pulmonary edema after minimally invasive cardiac surgical procedures: a case-control study. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(1):115-22.
76. Matsuura Y, Nomimura T, Murakami H, Matsushima T, Kakehashi M, Kajihara H. Clinical Analysis of Reexpansion Pulmonary Edema. *CHEST*. 1991;100(6):1562-6.
77. Schmidt-Horlohé N, Azvedo CT, Rudig L, Habekost M. Fulminantes, unilaterales Lungenödem nach Thoraxdrainage. *Dtsch Arztebl International*. 2008;105(50):878-81.
78. Sugiyama Y, Shimizu F, Shimizu S, Urasawa M, Tanaka S, Kawamata M. Severe Re-expansion Pulmonary Edema Induced by One-Lung Ventilation. *Respiratory care*. 2015;60(8):e134-40.
79. Humphreys RL, Berne AS. Rapid re-expansion of pneumothorax. A cause of unilateral pulmonary edema. *Radiology*. 1970;96(3):509-12.
80. Sherman S, Ravikrishnan KP. Unilateral Pulmonary Edema following Reexpansion of Pneumothorax of Brief Duration. *CHEST*. 1980;77(5):714.
81. Madershahian N, Wippermann J, Sindhu D, Wahlers T. Unilateral re-expansion pulmonary edema: a rare complication following one-lung ventilation for minimal invasive mitral valve reconstruction. *Journal of cardiac surgery*. 2009;24(6):693-4.
82. Keyl C, Staier K, Pingpoh C, Pache G, Thoma M, Gunkel L, et al. Unilateral pulmonary oedema after minimally invasive cardiac surgery via right anterolateral minithoracotomy. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2015;47(6):1097-102.
83. Weissman C. Pulmonary Complications After Cardiac Surgery 2004. 185-211 p.
84. Suzuki S, Tanita T, Koike K, Fujimura S. Evidence of acute inflammatory response in reexpansion pulmonary edema. *Chest*. 1992;101(1):275-6.
85. Sureka B, Bansal K, Arora A. Pulmonary edema - cardiogenic or noncardiogenic? *J Family Med Prim Care*. 2015;4(2):290-.

86. Badenes R, Lozano A, Belda FJ. Postoperative Pulmonary Dysfunction and Mechanical Ventilation in Cardiac Surgery. *Critical Care Research and Practice*. 2015;2015:8.
87. Asimakopoulos G, Smith PLC, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1999;68(3):1107-15.
88. Vardas PN, Matthews C, Rosati CM, Beckman DJ. Severe re-expansion pulmonary edema after conventional cardiac surgery: Identification and management. *Journal of cardiac surgery*. 2019.
89. Utley JR. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *Journal of cardiac surgery*. 1990;5(3):177-89.
90. Apostolakis E, Filos KS, Koletsis E, Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiac surgery*. 2010;25(1):47-55.
91. Funakoshi T, Ishibe Y, Okazaki N, Miura K, Liu R, Nagai S, et al. Effect of re-expansion after short-period lung collapse on pulmonary capillary permeability and pro-inflammatory cytokine gene expression in isolated rabbit lungs. *Br J Anaesth*. 2004;92(4):558-63.
92. McCord JM. Oxygen-Derived Free Radicals in Postischemic Tissue Injury. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(3):159-63.
93. Saito S, Ogawa J, Minamiya Y. Pulmonary reexpansion causes xanthine oxidase-induced apoptosis in rat lung. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2005;289(3):L400-6.
94. Jackson RM, Russell WJ, Veal CF. Endogenous and exogenous catalase in reoxygenation lung injury. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1992;72(3):858-64.
95. Ragozzino MW, Greene R. Bilateral reexpansion pulmonary edema following unilateral pleurocentesis. *Chest*. 1991;99(2):506-8.
96. de Wolf SP, Deunk J, Cornet AD, Elbers PW. Case Report: Bilateral reexpansion pulmonary edema following treatment of a unilateral hemothorax. *F1000Res [Internet]*. 2014 2014; 3:[318 p.]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/25713699>
- <http://europepmc.org/articles/PMC4335596?pdf=render>
- <http://europepmc.org/articles/PMC4335596>
- <https://doi.org/10.12688/f1000research.6000.1>
97. Renner J, Lorenzen U, Borzikowsky C, Schoeneich F, Cremer J, Haneya A, et al. Unilateral pulmonary oedema after minimally invasive mitral valve surgery: a single-centre experience. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2018;53(4):764-70.
98. Lorenzen U. Einseitiges Lungenödem nach minimal-invasiver Mitralklappenversorgung. Eine retrospektive, deskriptive Single-Center Observationsstudie. 2018.
99. Yamashiro S, Arakaki R, Kise Y, Kuniyoshi Y. Prevention of Pulmonary Edema after Minimally Invasive Cardiac Surgery with Mini-Thoracotomy Using Neutrophil Elastase Inhibitor. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 2018;24(1):32-9.
100. Kwon JB, Choi SY, Kim CK, Park CB. Reexpansion pulmonary edema after treatment of simultaneous bilateral spontaneous tension pneumothorax. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2013;8(1):62.
101. Kim HC, Suh KH, Lee YC. Severe Bilateral Re-Expansion Pulmonary Edema Successfully Managed With Extracorporeal Membrane Oxygenation After Robot-Assisted Mitral Valve Repair Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2016;30(4):1038-41.
102. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Jama*. 2012;308(17):1761-7.

103. Dieleman JM, van Paassen J, van Dijk D, Arbous MS, Kalkman CJ, Vandenbroucke JP, et al. Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(5):CD005566.
104. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. European heart journal. 2003;24(9):881-2.
105. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 1999;15(6):816-22; discussion 22-3.
106. Van Praet KM, Stamm C, Sündermann SH, Meyer A, Unbehaun A, Montagner M, et al. Minimally Invasive Surgical Mitral Valve Repair: State of the Art Review. Interv Cardiol. 2018;13(1):14-9.
107. Dogan S, Aybek T, Risteski PS, Detho F, Rapp A, Wimmer-Greinecker G, et al. Minimally invasive port access versus conventional mitral valve surgery: prospective randomized study. Ann Thorac Surg. 2005;79(2):492-8.
108. Miceli A, Murzi M, Canarutto D, Gilmanov D, Ferrarini M, Farneti PA, et al. Minimally invasive mitral valve repair through right minithoracotomy in the setting of degenerative mitral regurgitation: early outcomes and long-term follow-up. Annals of cardiothoracic surgery. 2015;4(5):422-7.
109. Colvin SB, Galloway AC, Ribakove G, Grossi EA, Zakow P, Battenheim PM, et al. Port-Access mitral valve surgery: summary of results. Journal of cardiac surgery. 1998;13(4):286-9.
110. Reser D, Caliskan E, Tolboom H, Guidotti A, Maisano F. Median sternotomy. Multimedia manual of cardiothoracic surgery : MMCTS. 2015;2015.
111. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2006;114(5):e84-231.
112. Noack T, Mohr FW. Operative Techniken bei Mitralklappenerkrankungen 2015.
113. Fasol R. Trends and developments of mitral valve surgery 2000. 106-12 p.
114. Grant SW, Hickey GL, Modi P, Hunter S, Akowuah E, Zacharias J. Propensity-matched analysis of minimally invasive approach versus sternotomy for mitral valve surgery. Heart (British Cardiac Society). 2019;105(10):783-9.
115. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. Nephron Clinical practice. 2009;113(3):c214-7.
116. Wörtler K. Radiologische Diagnostik des Bewegungsapparats — Limitationen und Fehlerquellen. Münsteraner Sachverständigengespräche: Arzthaftungsrecht. Darmstadt: Steinkopff; 2007. p. 48-57.
117. Hammer GP, Prel J-Bd, Blettner M. Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien. Dtsch Arztebl International. 2009;106(41):664-8.
118. Austin PC. Type I error rates, coverage of confidence intervals, and variance estimation in propensity-score matched analyses. Int J Biostat. 2009;5(1):Article 13.
119. Kuss O, Blettner M, Borgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(35-36):597-603.
120. Haukoos JS, Lewis RJ. The Propensity Score. Jama. 2015;314(15):1637-8.
121. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. Multivariate Behav Res. 2011;46(3):399-424.
122. Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. Stat Sci. 2010;25(1):1-21.
123. Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. Plast Reconstr Surg. 2010;126(6):2234-42.

124. Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview. *PLoS medicine*. 2011;8(5):e1001026.
125. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *The New England journal of medicine*. 2000;342(25):1887-92.
126. Anglemeyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(4):Mr000034.
127. Iribarne A, Russo MJ, Easterwood R, Hong KN, Yang J, Cheema FH, et al. Minimally invasive versus sternotomy approach for mitral valve surgery: a propensity analysis. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(5):1471-7; discussion 7-8.
128. Paparella D, Fattouch K, Moscarelli M, Santarpino G, Nasso G, Guida P, et al. Current trends in mitral valve surgery: A multicenter national comparison between full-sternotomy and minimally-invasive approach. *International journal of cardiology*. 2020;306:147-51.
129. Lamelas J, Sarria A, Santana O, Pineda AM, Lamas GA. Outcomes of minimally invasive valve surgery versus median sternotomy in patients age 75 years or greater. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(1):79-84.
130. Santana O, Reyna J, Grana R, Buendia M, Lamas GA, Lamelas J. Outcomes of minimally invasive valve surgery versus standard sternotomy in obese patients undergoing isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(2):406-10.
131. Mihos CG, Santana O, Lamas GA, Lamelas J. Outcomes of right minithoracotomy mitral valve surgery in patients with previous sternotomy. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(6):1824-7.
132. Seeburger J, Borger MA, Falk V, Passage J, Walther T, Doll N, et al. Minimally Invasive Mitral Valve Surgery After Previous Sternotomy: Experience in 181 Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;87(3):709-14.
133. Murzi M, Solinas M, Glauber M. Is a minimally invasive approach for re-operative mitral valve surgery superior to standard resternotomy? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2009;9(2):327-32.
134. El-Fiky MM, El-Sayegh T, El-Beishry AS, Abdul Aziz M, Aboul Enein H, Waheid S, et al. Limited right anterolateral thoracotomy for mitral valve surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2000;17(6):710-3.
135. Santana O, Reyna J, Benjo AM, Lamas GA, Lamelas J. Outcomes of minimally invasive valve surgery in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;42(4):648-52.
136. Gillinov AM, Blackstone EH, Nowicki ER, Slisatkorn W, Al-Dossari G, Johnston DR, et al. Valve repair versus valve replacement for degenerative mitral valve disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;135(4):885-93, 93.e1-2.
137. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2014;370(1):23-32.
138. Zhou YX, Leobon B, Berthoumieu P, Roux D, Glock Y, Mei YQ, et al. Long-term outcomes following repair or replacement in degenerative mitral valve disease. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;58(7):415-21.
139. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Grigioni F, Suri RM, Avierinos JF, et al. Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry. *Circulation*. 2017;135(5):410-22.
140. Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik – Qualitätskriterien röntgendiagnostischer Untersuchungen –. 23.11.2007.
141. McLean DJ, Diaz-Gil D, Farhan HN, Ladha KS, Kurth T, Eikermann M. Dose-dependent Association between Intermediate-acting Neuromuscular-blocking Agents and Postoperative Respiratory Complications. *Anesthesiology*. 2015;122(6):1201-13.

142. Ji Q, Mei Y, Wang X, Feng J, Cai J, Ding W. Risk Factors for Pulmonary Complications Following Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *International Journal of Medical Sciences*. 2013;10(11):1578-83.
143. Taylor GJ, Mikell FL, Moses HW, Dove JT, Katholi RE, Malik SA, et al. Determinants of hospital charges for coronary artery bypass surgery: the economic consequences of postoperative complications. *The American journal of cardiology*. 1990;65(5):309-13.
144. Bajwa SS, Kulshrestha A. Diagnosis, prevention and management of postoperative pulmonary edema. *Ann Med Health Sci Res*. 2012;2(2):180-5.
145. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(3):317-34.
146. Soni N, Williams P. Positive pressure ventilation: what is the real cost? *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2008;101(4):446-57.
147. Saraswat V. Effects of anaesthesia techniques and drugs on pulmonary function. *Indian J Anaesth*. 2015;59(9):557-64.
148. Duggan M, M.B., Kavanagh Brian P, M.B. Pulmonary Atelectasis: A Pathogenic Perioperative Entity. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005;102(4):838-54.
149. Locke TJ, Griffiths TL, Mould H, Gibson GJ. Rib cage mechanics after median sternotomy. *Thorax*. 1990;45(6):465-8.
150. Braun SR, Birnbaum ML, Chopra PS. Pre- and postoperative pulmonary function abnormalities in coronary artery revascularization surgery. *Chest*. 1978;73(3):316-20.
151. Urell C, Westerdahl E, Hedenström H, Janson C, Emtner M. Lung Function before and Two Days after Open-Heart Surgery. *Critical care research and practice*. 2012;2012:291628-.
152. Ragnarsdóttir M, Kristjansdóttir A, Ingvarsdóttir I, Hannesson P, Torfason B, Cahalin L. Short-term changes in pulmonary function and respiratory movements after cardiac surgery via median sternotomy. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ*. 2004;38:46-52.
153. Calderon J, Richebe P, Guibaud JP, Coiffic A, Branchard O, Asselineau J, et al. Prospective randomized study of early pulmonary evaluation of patients scheduled for aortic valve surgery performed by ministernotomy or total median sternotomy. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2009;23(6):795-801.
154. Jenkins SC, Soutar SA, Forsyth A, Keates JR, Moxham J. Lung function after coronary artery surgery using the internal mammary artery and the saphenous vein. *Thorax*. 1989;44(3):209-11.
155. Tenling A, Hachenberg T, Tyden H, Wegenius G, Hedenstierna G. Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1998;89(2):371-8.
156. Baumgarten MCdS, Garcia GK, Frantzeski MH, Giacomazzi CM, Lagni VB, Dias AS, et al. Comportamento da dor e da função pulmonar em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca via esternotomia. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2009;24:497-505.
157. Taggart DP, el-Fiky M, Carter R, Bowman A, Wheatley DJ. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1993;56(5):1123-8.
158. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1983;86(6):845-57.
159. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008;26(2):77.
160. Pitocco D, Fuso L, Conte EG, Zaccardi F, Condoluci C, Scavone G, et al. The diabetic lung--a new target organ? *Rev Diabet Stud*. 2012;9(1):23-35.
161. Vracko R, Thorning D, Huang TW. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis*. 1979;120(5):973-83.
162. Cavan DA, Parkes A, O'Donnell MJ, Freeman W, Cayton RM. Lung function and diabetes. *Respir Med*. 1991;85(3):257-8.
163. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between Glycemic State and Lung Function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):911-6.

164. Lauruschkat AH, Arnrich B, Albert AA, Walter JA, Amann B, Rosendahl UP, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for pulmonary complications after coronary bypass surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;135(5):1047-53.
165. Lange P, Groth S, Kastrup J, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *European Respiratory Journal*. 1989;2(1):14-9.
166. Heimer D, Bami J, Lieberman D, Bark H. Respiratory muscle performance in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1990;7(5):434-7.
167. Neustein SM. Reexpansion pulmonary edema. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2007;21(6):887-91.
168. Irisawa Y, Hiraoka A, Totsugawa T, Chikazawa G, Nakajima K, Tamura K, et al. Re-expansion pulmonary oedema after minimally invasive cardiac surgery with right mini-thoracotomy. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2016;49(2):500-5.
169. Dias OM, Teixeira LR, Vargas FS. Reexpansion pulmonary edema after therapeutic thoracentesis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(12):1387-9.
170. Petiot A, Tawk S, Ghaye B. Re-expansion pulmonary oedema. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10146):507.
171. Yim AP, Liu HP. Complications and failures of video-assisted thoracic surgery: experience from two centers in Asia. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):538-41.
172. Steckel RJ. Unilateral pulmonary edema after pneumothorax. *The New England journal of medicine*. 1973;289(12):621-2.
173. Sprung CL, Loewenherz JW, Baier H, Hauser MJ. Evidence for increased permeability in reexpansion pulmonary edema. *Am J Med*. 1981;71(3):497-500.
174. Kasmani R, Irani F, Okoli K, Mahajan V. Re-expansion pulmonary edema following thoracentesis. *Cmaj*. 2010;182(18):2000-2.
175. Ziskind MM, Weill H, George RA. Acute pulmonary edema following the treatment of spontaneous pneumothorax with excessive negative intrapleural pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1965;92(4):632-6.
176. Saini GS. Unilateral pulmonary oedema after drainage of spontaneous pneumothorax. *Br Med J*. 1974;1(5908):615.
177. Augoustides JG. The inflammatory response to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: should steroid prophylaxis be routine? *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2012;26(5):952-8.
178. Krishnadasan B, Naidu BV, Byrne K, Fraga C, Verrier ED, Mulligan MS. The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia-reperfusion injury. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;125(2):261-72.
179. Murugesan G, Sandhya Rani MR, Gerber CE, Mukhopadhyay C, Ransohoff RM, Chisolm GM, et al. Lysophosphatidylcholine regulates human microvascular endothelial cell expression of chemokines. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2003;35(11):1375-84.
180. Mukaida N, Harada A, Matsushima K. Interleukin-8 (IL-8) and monocyte chemoattractant and activating factor (MCAF/MCP-1), chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1998;9(1):9-23.
181. Tamura T, Ito T, Yokota S, Ito S, Kubo Y, Ando M, et al. Incidence of reexpansion pulmonary edema in minimally invasive cardiac surgery. *Nagoya J Med Sci*. 2019;81(4):647-54.
182. Khalil NH, Anders R, Forner AF, Gutberlet M, Ender J. Radiological Incidence of Unilateral Pulmonary Edema After Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2020;34(1):151-6.
183. Dvirnik N, Belley-Cote EP, Hanif H, Devereaux PJ, Lamy A, Dieleman JM, et al. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2018;120(4):657-67.

184. den Hengst WA, Gielis JF, Lin JY, Van Schil PE, De Windt LJ, Moens AL. Lung ischemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(5):H1283-99.
185. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200.
186. Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull VV, Math AA, Vernekar SN. Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci*. 2010;2(4):170-3.
187. Najafi M, Goodarzynejad H, Karimi A, Ghiasi A, Soltaninia H, Marzban M, et al. Is preoperative serum creatinine a reliable indicator of outcome in patients undergoing coronary artery bypass surgery? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;137(2):304-8.
188. Keyl C, Siepe M. Unilateral lung injury after minimally invasive cardiac surgery: more questions than answers. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2016;49(2):505-6.
189. Maeder MT, Weber L, Buser M, Gerhard M, Haager PK, Maisano F, et al. Pulmonary Hypertension in Aortic and Mitral Valve Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:40.
190. Shimoda LA, Laurie SS. Vascular remodeling in pulmonary hypertension. *J Mol Med (Berl)*. 2013;91(3):297-309.
191. Breitling S, Ravindran K, Goldenberg NM, Kuebler WM. The pathophysiology of pulmonary hypertension in left heart disease. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2015;309(9):L924-41.
192. Hoeper MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonale Hypertonie. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(5):73-84.
193. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2015;37(1):67-119.
194. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306-22.
195. Souza R, Amato MB, Demarzo SE, Deheinzelin D, Barbas CS, Schettino GP, et al. Pulmonary capillary pressure in pulmonary hypertension. *Crit Care*. 2005;9(2):R132-8.
196. Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ, Daggett CW, Scarborough JE, Meliones JN, et al. Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(3):731-5.
197. Chaney MA. Corticosteroids and Cardiopulmonary Bypass: A Review of Clinical Investigations. *CHEST*. 2002;121(3):921-31.
198. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. 1997;112(3):676-92.
199. Sugita J, Fujiu K. Systemic Inflammatory Stress Response During Cardiac Surgery. *International heart journal*. 2018;59(3):457-9.
200. Murphy GS, Whitlock RP, Gutsche JT, Augoustides JGT. Steroids for Adult Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass: Update on Dose and Key Randomized Trials. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2013;27(5):1053-9.
201. Holzhey DM, Shi W, Borger MA, Seeburger J, Garbade J, Pfanmuller B, et al. Minimally invasive versus sternotomy approach for mitral valve surgery in patients greater than 70 years old: a propensity-matched comparison. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(2):401-5.
202. Doenst T, Diab M, Sponholz C, Bauer M, Farber G. The Opportunities and Limitations of Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(46):777-84.

203. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, et al. German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;65(7):505-18.
204. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Harringer W. German Heart Surgery Report 2018: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(5):331-44.
205. Iribarne A, Easterwood R, Russo MJ, Chan EY, Smith CR, Argenziano M. Comparative effectiveness of minimally invasive versus traditional sternotomy mitral valve surgery in elderly patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2012;143(4, Supplement):S86-S90.
206. Moscarelli M, Emmanuel S, Athanasiou T, Speziale G, Fattouch K, Casula R. The role of minimal access valve surgery in the elderly. A meta-analysis of observational studies. *International Journal of Surgery.* 2016;33:164-71.
207. Lange R, Voss B, Kehl V, Mazzitelli D, Tassani-Prell P, Günther T. Right Minithoracotomy Versus Full Sternotomy for Mitral Valve Repair: A Propensity Matched Comparison. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2017;103(2):573-9.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich gerne allen Menschen herzlich danken, die mich in irgendeiner Form bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Thomas Pühler für die Bereitstellung des Themas, das ich bearbeiten durfte sowie Dr. rer. nat. Christine Friedrich für die statistische Betreuung und Klärung von Problemen aller Art. Sie haben mich gemeinsam als Team stets sehr gut betreut und ich hatte für alle meine Fragen immer einen Ansprechpartner /in zur Verfügung. Es herrschte jederzeit ein angenehmes und freundliches Arbeitsklima mit regelmäßigem konstruktivem Austausch. Ich danke ihnen herzlich für das nicht selbstverständliche Maß an Unterstützung.

Auch danke ich allen Mitarbeitern der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Jochen Cremer sowie allen Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin unter der Leitung von Prof. Dr. med. Markus Steinfarth am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, auf deren tagtäglicher Arbeit die Grundlage meiner Dissertation basiert.

Besonders hervorheben möchte ich dabei Dr. med. Ulf Lorenzen aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, der mich gerade in meiner Anfangszeit sehr unterstützt hat, mir hilfreiche Unterlagen zur Verfügung stellte, sich Zeit nahm mich persönlich in die Thematik einzuarbeiten und auch für Rückfragen zur Verfügung stand.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. Johannes Hensler aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel für seine fachliche Unterstützung.

Mein ganz persönlicher Dank gilt meiner Familie, meinem Partner und meinem Freundeskreis. Sie haben mich immerzu jeder auf ihre Art und Weise unterstützt, motiviert und Rückhalt geboten. Ich weiß, dass ich stets auf sie zählen kann.

Zum Schluss möchte ich allen Patienten und Patientinnen danken, die ihre Daten für Studienzwecke zur Verfügung stellen und so die Wissenschaft mit fördern.

8. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit durch meine Unterschrift an Eides Statt, dass ich meine eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Inzidenz des perioperativen Lungenödems nach minimal-invasiver im Vergleich zur konventionellen Mitralklappenchirurgie: Eine retrospektive Single Center Studie“

in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie der Uniklinik Schleswig- Holstein unter der Leitung von Prof. Dr. med. Jochen Cremer selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst habe. Abgesehen von Ratschlägen meiner Betreuer und meiner sonstigen akademischen Lehrer, ist sie nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit. Ich habe keine anderen als die in der Arbeit aufgeführten Quellen und Hilfsmittel benutzt und meine Arbeit lag bisher keiner anderen akademischen Stelle als Dissertation vor, weder ganz noch in Teilen. Die von mir vorgelegte Arbeit ist bisher noch in keiner Form als Bestandteil einer Prüfungs-/Qualifikationsleistung vorgelegt worden.

Die von mir eingereichte Dissertation habe ich unter Beachtung der Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis erstellt.

Ich erkläre an Eides statt, dass meine Angaben der Wahrheit entsprechen und ich diese nach bestem Wissen und Gewissen gemacht habe.